

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 23, №4*

2024





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2024, Т.23, №4**

**Рецензируемый научно-практический журнал  
Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.

ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.

(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

**Официальный сайт журнала** – <http://sgma.info>

**Адрес редакции и издателя**

214019, Россия, Смоленская область, Смоленск, ул. Крупской, 28

Смоленский государственный медицинский университет

Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51

E-mail: [dr.danandr@yandex.ru](mailto:dr.danandr@yandex.ru), [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

16+

Дата выхода 12.12.2024 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»

Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16

Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

## **Главный редактор**

Р.С. Козлов,  
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,  
ректор Смоленского государственного медицинского университета

## **Административная группа:**

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора  
А.И. Данилов, канд. мед. наук, зам. главного редактора  
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора

## **Редакционная коллегия:**

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); Ю.И. Ломаченко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.С. Михалик, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Т.Г. Морозова, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Покусаева, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Яшин С.С., Федорина Т.А. Портальная гипертензивная гастропатия как прогностический фактор летальных кровотечений у пациентов с циррозом печени 5
- Уракова М.А., Брындына И.Г. Патофизиологическая основа терапевтических эффектов финголимода (FTY720) – модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов 11
- Хохлов А.Л., Тюшина А.Н., Федоров В.Н., Корсаков М.К., Вдовиченко В.П., Шетнев А.А., Попова А.А. Офтальмогипотензивная активность новых ингибиторов карбоангидразы из класса производных сульфониламидов 19
- Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В., Сериков В.С., Антопольская Е.В., Ляшев Ю.Д. Влияние мелаксена на содержание цитокинов у мышей с экспериментальным язвенным колитом 28
- Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Современные тренды структуры возбудителей инфекций мочевых путей у беременных и их антибактериальная устойчивость 34

#### ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е., Левченкова О.С. Фармакологическая нейропротекция при ишемических поражениях головного мозга (часть 4. обоснование выбора и фармакодинамика средств для активации эндогенных механизмов нейропротекции) 40
- Данилов А.И., Коновалов И.В., Гончарова О.А., Колпаносова, Кочеткова Е.А., Антошина Т.Ю. Применение местных анестетиков в стоматологической практике 55

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Афанасенкова Т.Е., Дубская Е.Е., Бабурина А.В. Проявления постковидного синдрома у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию в анамнезе, в работе врача первичного звена здравоохранения 60
- Шевцова В.И., Пашкова А.А., Шевцов А.Н. Качество жизни как критерий эффективности реабилитации паллиативных пациентов с хронической сердечной недостаточностью 70
- Базина И.Б., Козырев О.А., Хыдырова А.А., Коханькова Е.С., Катеринкина В.С., Кречикова Д.Г. Анализ нежелательных реакций базисной терапии у больных ревматоидным артритом 78
- Богданьянц М.В., Безрукова Д.А., Шмелева А.Ю., Третьякова М.В., Темерев И.А., Минакова Г.М. Структурно-динамический анализ инвалидности среди контингента территориального населения детской поликлиники 84
- Харитонов Д.В. Конституциональные особенности течения язвенной болезни у детей школьного возраста 91
- Каширская Е.И., Симонян А.М., Молев Д.А., Ажкамалов С.И., Демидова Р.А. Синдром Ноя-Лаксовой в практике врача неонатолога 97
- Дмитриев И.В., Шистерова О.А., Моисеенкова С.Д., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю. Ангиосаркома печени у ребенка в возрасте одного месяца 104
- Ураков А.Л., Решетников А.П., Решетников Я.А., Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Габдрафикова К.Р., Габдрафиков Р.Р., Габдрафиков Д.Р. Стоматологические устройства и технологии, предотвращающие холодовые повреждения зубов 115

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Yashin S.S., Fedorina T.A. Portal hypertensive gastropathy as a prognostic factor for fatal bleeding in patients with liver cirrhosis 5
- Urakova M.A., Bryndina I.G. The pathophysiological basis of the therapeutic effects of fingolimod (FTY720), a modulator of sphingosine-1-phosphate receptors 11

- Khokhlov A. L., Tyushina A. N., Fedorov V. N., Korsakov M. K., Vdovichenko V. P., Shetnev A. A., Popova A. A. Ophthalmic hypotensive activity of new carbonic anhydrase inhibitors from the class of sulfonamide derivatives 19
- Liashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V., Serikov V.S., Antopol'skaya E.V., Lyashev Yu.D. The effect of melaxen on cytokines content in mice with experimental ulcerative colitis 28
- Stepankova E.A., Suhorukova A.O. Modern trends in the structure of uti pathogens in pregnancy and their antibiotic resistance 34

#### REVIEWS

- Novikov V.E., Levchenkova O.S. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 4. justification of the choice and pharmacodynamics of agents for activating endogenous neuroprotection mechanisms) 40
- Danilov A.I., Konovalov I.V., Goncharova O.A., Kolpanosova, Kochetkova E.A., Antoshina T.Yu. The use of local anesthetics in dental practice 55

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Afanasenkova T.E., Dubskaya E.E., Baburina A.V. Manifestations of postcovid syndrome in patients with a history of cardiovascular pathology in the work of a primary care physician 60
- Shevtsova V.I., Pashkova A.A., Shevtsov A.N. Quality of life as a criterion for the effectiveness of rehabilitation of palliative patients with chronic heart failure 70
- Bazina I.B., Kozyrev O.A., Khydyrova A.A., Kokhankova E.S., Katerinkina V.S., Krechikova D.G. Analysis of adverse reactions of basic therapy in patients with rheumatoid arthritis 78
- Bogdanyants M.V., Bezrukova D.A., Shmeleva A.Y., Tretyakova M.V., Temerev I.A., Minakova G.M. Structural and dynamic analysis of disability among the contingent of the territorial population of the child polyclinic 84
- Kharitonov D.V. Constitutional features of the course of ulcer disease in school-aged children 91
- Kashirskaya E.I., Simonyan A.M., Molev D.A., Azhkamalov S.I., Demidova R.A. Noah-Laksova syndrome in the practice of a neonatologist 97
- Dmitriev I.V., Shisterova O.A., Moiseenkova S.D., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu. Angiosarcoma of the liver in a child aged one month 104
- Urakov A.L., Reshetnikov A.P., Reshetnikov Ya.A., Pozhilova E.V., Novikov V.E., Gabdrifikova K.R., Gabdrifikov R.R., Gabdrifikov D.R. Dental devices and technologies that prevent cold damage to teeth 115

Камушадзе Г.К. Проблемы и перспективы применения гибридных эндопротезов в лечении артроза коленного сустава

Горайнов С.А., Шелякин С.Ю., Маслова Н.Н., Титов О.Ю. Микрохирургический тренинг на сосудисто-нервном пучке бедра курицы как базовый элемент обучения в ординатуре по нейрохирургии

Гизатуллин Р.Р., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р., Байкова Г.В. Корреляция показателей диффузионно-тензорной мрт и клинической оценки двигательного дефицита у пациентов, перенесших ишемический инсульт  
Маслов Н.Е., Валенкова Д.А., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М. Анализ методик нормализации данных МРТ и сегментации зон интереса при рутинизации радиогеномного подхода к визуализации глиом

#### ОБЗОРЫ

Лукашев А.Д., Курочкин С.В., Малков И.С., Мавляшова Д.Р. Острый панкреатит и современные возможности диагностики

Терехов А.Д., Кузнецов А.А., Халепо О.В. Церебральная гемодинамика при острых нарушениях мозгового кровообращения и подходы к ее диагностике

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сауц А.В. 3D фармакофоры ингибиторов циклооксигеназы-2, полученные из закристаллизованных фермент-лигандных комплексов  
Шаталова Т.А., Семёнова Н.Н., Дуккардт Л.Н., Мичник Л.А., Крикова А.В. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в гранулах ноотропного действия, содержащих полиэкстракт альфредии поникшей (*Alfredia cernua* L.)

Дьякова Н.А. Эколого-гигиенические исследования качества лекарственного растительного сырья урбанизированных территорий средней полосы России на примере пустыряника пятилопастного травы

Митишев А.В., Феднина А.С., Родина О.П., Елистратов Д.Г., Макартева М.Г., Курдюков Е.Е. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве гречихи красностебельной (*Fagopyrum rubricaulis*)  
Землянская И.В., Яницкая А.В., Саркисян И.К., Бескрылова Д.В., Гасанова Э.Г. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья травы подорожника песчаного (*Plantago arenaria* Waldst. & Kit.)

Васькова А.И., Рыжов В.М., Куркин В.А., Корчиков Е.С., Тарасенко Л.В. Современные аспекты сравнительного анатомо-морфологического анализа видов рода травы тысячелистник (*Achillea* L.)

Цокало И.Е., Мирошниченко Н.В., Шереметьева А.В. Изучение аспектов и мониторинг обращения растительных средств, содержащих экстракт артишока колючего на фармацевтическом рынке Крыма

Дамдинова Ю.П., Привалова Е.Г., Посохина А.А. Исследования по стандартизации сырья – трава *Erodium cicutarium*

Израфилова В.А., Егорова С.Н. Исследование регионального рынка гипоаллергенного детского питания для детей раннего возраста в республике Татарстан

Таубэ А.А., Шигарова Л.В., Флисюк, Е.В., Наркевич И.А. Оценка перспектив для разработки и производства высокотехнологичных лекарственных препаратов

#### ЮБИЛЕИ

Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Путенкова Л.Ю., Сосин

123 Kamushadze G.K. Problems and prospects of using hybrid endoprostheses in the treatment of knee osteoarthritis

134 Goryaynov S.A., Shelyakin S.Yu., Maslova N.N., Titov O.Yu. Microsurgical training on the neurovascular bundle of chicken thigh as the basic element of neurosurgery residency programme

142 Gizatullin R.R., Baykov D.E., Akhmadeeva L.R., Baykova G.V. Correlation between diffusion tensor MRI metrics and clinical assessment of motor deficit in patients with ischemic stroke

149 Maslov N.E., Valenkova D.A., Trufanov G.E., Moiseenko V.M. Analysis of MRI normalization techniques and ROI segmentation tools during routinization of radiogenomic approach to gliomas imaging

#### REVIEWS

159 Lukashev A.D., Kurochkin S.V., Malkov I.S., Mavlyashova D.R. Acute pancreatitis and modern diagnostic possibilities

167 Terekhov A.D., Kuznetsov A.A., Khalepo O.V. Cerebral hemodynamics in acute cerebrovascular accidents and approaches to its diagnosis

### PHARMACEUTICAL SCIENCES ORIGINAL ARTICLES

178 Sauts A.V. 3D pharmacophores of cyclooxygenase-2 inhibitors obtained from crystallized enzyme-ligand complexes

186 Shatalova T.A., Semenova N.N., Dukhardt L.N., Michnik L.A., Krikova A.V. Development and validation of the methodology for quantitative determination of flavonoids in nootropic granules containing polyextract of *Alfredia pontica* (*Alfredia cernua* L.)

198 Dyakova N.A. Ecological and hygienic studies of the quality of herbal medicinal raw materials in the urbanized territories of the middle strip of Russia on the example of the wasteland of five-leaf grass

205 Mitishev A.V., Fednina A.S., Rodina O.P., Elistratov D.G., Makartseva M.G., Kurdyukov E.E. Development of a technique for the quantitative determination of flavonoids in red-stemmed buckwheat grass (*Fagopyrum rubricaulis*)

212 Zemlyanskaya I.V., Yanitskaya A.V., Sarkisyan I.K., Beskrylova D.V., Gasanova E.G. Pharmacognostic study of medicinal plant raw material *Plantago arenaria* herba (*Plantago arenaria* Waldst. & Kit.)

221 Vaskova A.I., Ryzhov V.M., Kurkin V.A., Korchikov E.S., Tarasenko L.V. Modern aspects of comparative anatomomorphological analysis of the herbs of species of the genus yarrow (*Achillea* L.)

228 Cokalo I.E., Miroshnichenko N.V., Sheremeteva A.V. Studying aspects and monitoring the circulation of herbal products containing spiny artichoke extract on the pharmaceutical market of Crimea

233 Damdinova Yu. P., Privalova E.G., Posokhina A.A. Research on standardization of raw materials – *Erodium cicutarium* Herb

241 Izrafilova V.A., Egorova S.N. Research of the regional market of hypoallergenic infant nutritional products in the republic of Tatarstan

252 Taube A.A., Shigarova L.V., Flisyuk E.V., Narkevich I.A. Assessment of prospects for the development and authorization of production of high-tech medicines

#### ANNIVERSARIES

262 Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Putenkova L.Yu., Sosin

Д.В., Шалаева О.Е., Павлюченкова О.В., Степанов Д.В., Мосин О.А. К 100-летию со дня рождения профессора доктора медицинских наук Льва Соломоновича Рахмилевича

**РАЗНОЕ**

Афанасенкова Т.Е., Дубская Е.Е., Голованова Е.Д. Развитие общей врачебной практики (семейной медицины) в Смоленском регионе

256

D.V., Shalaeva O.E., Pavlyuchenkova O.V., Stepanov D.V., Mosin O.A. On the 100th anniversary of his birth professors, doctors of medical sciences Lev Solomonovich Rachmilevich

**MISCELLANEA**

Afanasenkova T.E., Dubskaya E.E., Golovanova E.D. Development of general medical practice (family medicine) in the Smolensk region

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.36-004

3.3.2 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.1 EDN: AICRBK

**ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ГАСТРОПАТИЯ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЛЕТАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

© Яшин С.С., Федорина Т.А.

*Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443079, Самара, ул. Чапаевская, 89**Резюме*

**Цель.** Определение места портальной гипертензивной гастропатии как прогностического фактора в отношении летальных пищеводных и желудочных кровотечений у пациентов с циррозом печени различной этиологии.

**Методика.** Исследование проведено на результатах клинико-лабораторных и аутопсийных данных 66 пациентов с циррозом печени, умерших в ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с июля 2022 по май 2024 г. Статистическая обработка данных проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка для определения нормальности распределения значений в выборке, точного критерия Фишера для анализа таблиц сопряженности, коэффициента ранговой корреляции Спирмена для выявления связей между двумя изучаемыми величинами.

**Результаты.** В результате исследования показано, что шкала оценки Чайлда-Пью и MELD-Na, используемые в прогнозировании наступления летального исхода, неприменимы для прогнозирования исключительно летальных кровотечений. Напротив, наличие портальной гипертензивной гастропатии тяжелой степени по Baveno II показывает высокий риск развития летального кровотечения ( $p=0,045$ ). Первый критерий Baveno II обладает наибольшей диагностической ценностью ( $p=0,040$ ). Наступление летального исхода от кровотечения не зависит от пола, возраста и наличия вирусных гепатитов у больных.

**Заключение.** Тяжесть портальной гипертензивной гастропатии может применяться в качестве диагностического критерия и прогностического критерия в отношении летальных пищеводных и желудочных кровотечений у пациентов с циррозом печени.

*Ключевые слова:* портальная гипертензия, цирроз печени, портальная гипертензивная гастропатия, варикозное расширение вен пищевода и желудка.

**PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR FATAL BLEEDING IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

Yashin S.S., Fedorina T.A.

*Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., 443079, Samara, Russia**Abstract*

**Objective.** Definition of portal hypertensive gastropathy as a prognostic factor for fatal esophageal and gastric bleeding in patients with liver cirrhosis of various etiologies.

**Methods.** The study was conducted on the results of clinical, laboratory and autopsy data of 66 patients with liver cirrhosis who died in the Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov from July 2022 to May 2024. Statistical processing of the data was carried out using the Shapiro-Wilk test to determine the normality of the distribution of values in the sample, Fisher's exact test and Pearson's chi-



square test to analyze contingency tables, Spearman's rank correlation coefficient to identify relationships between two studied values.

**Results.** The study showed that the Child-Pugh and MELD-Na scores used to predict the onset of death are not applicable to predicting exclusively fatal bleeding. On the contrary, the presence of severe portal hypertensive gastropathy according to Baveno II indicates a high risk of fatal bleeding ( $p=0.045$ ). The first Baveno II criterion has the highest diagnostic value ( $p=0.040$ ). The onset of death from bleeding does not depend on the sex, age, and presence of viral hepatitis in patients.

**Conclusions.** The severity of portal hypertensive gastropathy can be used as a diagnostic criterion and prognostic criterion for fatal esophageal and gastric bleeding in patients with liver cirrhosis.

*Keywords:* portal hypertension, liver cirrhosis, portal hypertensive gastropathy, varicose veins of the esophagus and stomach.

## Введение

В настоящее время для оценки тяжести цирроза печени и вероятности наступления летального исхода чаще всего применяется оценка по классификации Чайлда – Пью и оценка по системе MELD и ее модификациям [8, 11]. Обе эти шкалы, имея широкое клиническое применение, все же не лишены недостатков, поскольку учитывают вероятность наступления летального исхода у больных с циррозом печени в целом [8]. Зачастую они оказываются неудобными для прогнозирования отдельных событий, на которые можно повлиять терапевтическими и/или хирургическими методами, к которым и относятся кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ). Кровотечения из ВРВПЖ занимают лидирующие позиции в структуре смертности больных с циррозом печени, вне зависимости от его этиологии. Существующие современные диагностические шкалы [1, 2] в приоритет ставят неивазивность и служат, скорее, аналогом биопсии печени.

Портальная гипертензивная гастропатия (ПГГ) – совокупность клинико-морфологических изменений, возникающих в слизистой оболочке желудка при портальной гипертензии [7, 10], включающие в себя три основных паттерна [4]: мозаичность слизистой оболочки (вид «змеиной кожи» с чередованием бледных и полнокровных участков), наличие «красных знаков» (кровоизлияний различных размеров, от точечных по типу петехий до экхимозов), наличие расширения сосудов антрального отдела желудка (что стоит дифференцировать с GAVE-синдромом, причиной которого портальная гипертензия не является [9]).

Основным патогенетическим фактором ПГГ является портальная гипертензия: показано, что более высокое давление в воротной вене приводит к более тяжелой ПГГ, что также связано и с развитием ВРВПЖ [3, 5].

Целью исследования явилось изучение ПГГ как прогностического фактора в отношении развития летальных кровотечений из ВРВПЖ. Предполагается, что наличие дополнительного, помимо степени тяжести ВРВП, критерия, позволит лучше оценивать вероятность развития кровотечения.

## Методика

Исследование проводилось на базе ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с июля 2022 по май 2024 г. В исследование включали умерших с морфологически верифицированным диагнозом цирроза печени. Исключали из исследования больных с неустановленными анамнестическими данными (наличие или отсутствие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода), без данных биохимического анализа крови (не позднее 3 дней до наступления летального исхода) и маркеров вирусных гепатитов (не позднее 3 месяцев до наступления летального исхода); пациентов с прочей хирургической патологией и заболеваниями, приводящими к анемическому синдрому (язвенная болезнь желудка и ДПК, колиты, системные заболевания крови и т.п.). Исключались также случаи, если от момента смерти до проведения патологоанатомического вскрытия прошло более 3 часов.

Общее количество исследованных случаев составило 66. Средний возраст больных 58,3 (11,1) лет (минимальный возраст – 36 лет, максимальный – 83 года). Соотношение мужчин и женщин 1,13:1 (35:31).

Были выделены две группы: группа 1 (n=25) – пациенты с диагнозом цирроза печени, у которых в качестве непосредственной причины смерти установлено кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка; группа 2 (n=41) – пациенты с сопутствующим диагнозом цирроза печени, у которых в анамнезе не отмечалось желудочно-кишечных кровотечений.

Тяжесть цирроза печени оценивали по классификации Чайлда-Пью с оценкой показателей билирубина, альбумина, протромбинового индекса, а также по наличию и выраженности асцита и печеночной энцефалопатии.

Для оценки тяжести состояния пациентов использовали шкалу MELD-Na с оценкой креатинина, билирубина, натрия и международного нормализованного отношения.

ВРВПЖ оценивали по степени выраженности: при диаметре их от 2 до 3 мм диагностировали I степень, при диаметре от 3 до 5 мм – II степень, более 5 мм – III степень.

Морфологическую верификацию наличия ПГГ оценивали по критериям Baveno II, включающим оценку мозаичности картины слизистой оболочки желудка (0 баллов – нет мозаичности, 1 балл – умеренная мозаичность, 2 балла – выраженная мозаичность), оценку наличия «красных знаков» (0 баллов – отсутствие, 1 балл – единичные мелкие очаги, 2 балла – крупные, сливающиеся очаги), и наличия видимой на глаз эктазии сосудов антрального отдела желудка (0 баллов – отсутствие, 2 балла – присутствие). Отсутствием ПГГ считали 0 баллов при визуальной оценке, легкую степень диагностировали при количестве баллов от 1 до 3, тяжелую ПГГ диагностировали при 4 баллах и выше.

Статистическую обработку данных производили с использованием программного обеспечения MS Excel и «STATISTICA-10». Для описания выборок, соответствующих нормальному распределению, использовали среднее значение и стандартное отклонение:  $M (SD)$ . Для описания выборок, не соответствующих нормальному распределению, применяли медиану, первый и третий квартили:  $Me [Q1; Q3]$ . Гипотезу о нормальности распределения данных в выборке проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка.

Сравнение показателей в двух независимых группах проводили с использованием точного критерия Фишера или, если он применим, хи-квадрата Пирсона. Связь между изучаемыми параметрами в двух группах оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты исследования

Средний возраст пациентов в группе 1 составил 58,3 (11,1) лет, минимальный возраст – 36 лет, максимальный – 81 год. По результатам клинического обследования у 9 пациентов (36,0%) выявлен вирусный гепатит В, у 10 пациентов (40,0%) – вирусный гепатит С, причем у 2 пациентов получены положительные маркеры как вирусного гепатита В, так и вирусного гепатита С. Общая пораженность вирусными гепатитами (выявление как минимум одного из них) составила 68,0% (17 случаев). Средний возраст пациентов в группе 2 составил 58,9 (10,9) лет, минимальный возраст – 42 года, максимальный – 83 года. Вирусный гепатит В выявлен в 10 случаях (24,4%), вирусный гепатит С – в 16 случаях (39,0%), в 1 случае отмечено их сочетание. Общая пораженность вирусными гепатитами составила 61,0% (25 случаев). В группе 1 у всех пациентов отмечалось наличие варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка. В группе 2 наличие ВРВП отмечалось у 21 пациента (41,7%).

При оценке тяжести цирроза печени по классификации Чайлда-Пью медианное количество баллов в группе 1 составило 11 [8; 12], в группе 2 – 9 [7; 11]. Распределение пациентов по классу цирроза печени представлено на рис. 1. Для достоверности оценки тяжести состояния больных по шкале MELD-Na использовали наиболее приближенные к времени наступления летального исхода лабораторные данные. Медианное количество баллов в группе 1 составило 15 [9; 23], в группе 2 – 15 [8; 22]. Распределение пациентов по группам риска представлено на рис. 2.

При проведении морфологической оценки ПГГ по шкале Baveno II в группе 1 медианное количество баллов составило 3 [2; 4], а в группе 2 – 2 [1; 3] балла. Пораженность ПГГ в выборке составила 84,8% (56 случаев). Распределение пациентов по оценке ПГГ представлено на рис. 3.

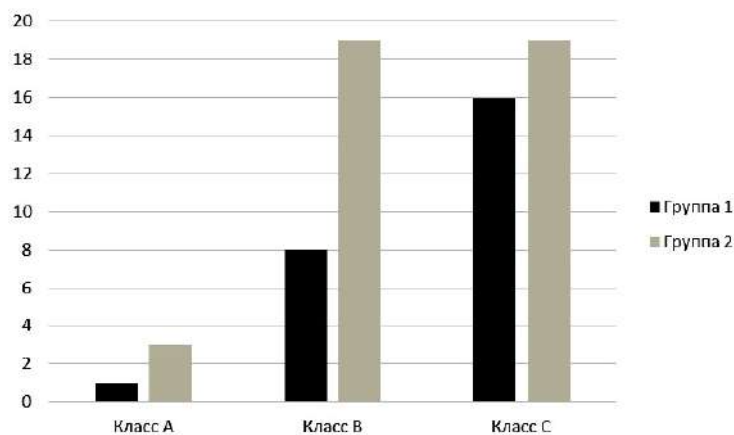


Рис. 1. Распределение пациентов по классу цирроза печени по Чайлду-Пью

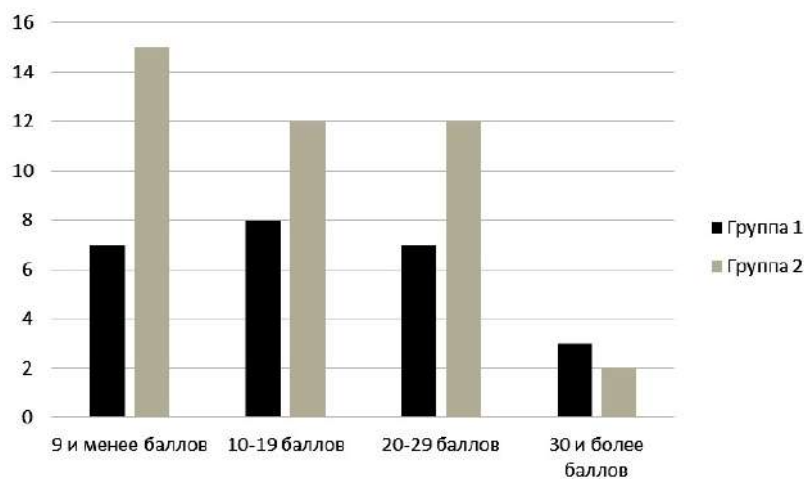


Рис. 2. Распределение пациентов по группам баллов по шкале MELD-Na

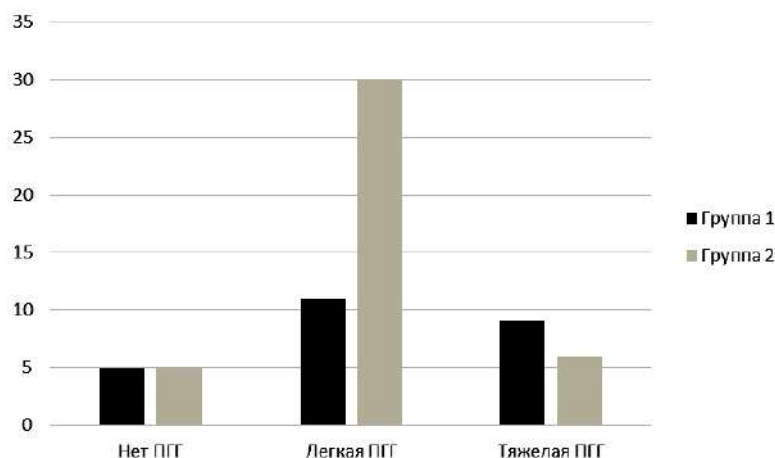


Рис. 3. Распределение пациентов по степени тяжести ПГГ по шкале Baveno II

В группе 1 в 28,0% случаев (7 наблюдений) наблюдали ВРВПЖ I степени, в 48,0% случаев (12 наблюдений) – II степени, в 24,0% случаев (6 наблюдений) – III степени. В группе 2 в 48,8% случаев (20 наблюдений) ВРВПЖ не наблюдалось, в 22,0% случаев (9 наблюдений) наблюдали

ВРВПЖ I степени, в 22,0% случаев (9 наблюдений) – II степени, в 7,3% случаев (3 наблюдения) – III степени.

Среди пациентов с подтвержденной ПГГ чаще всего в группе 1 отмечали выраженную мозаичность слизистой оболочки: 65,0% (13 случаев), единичные мелкие «красные знаки»: 60,0% (12 случаев), отсутствие антральной эктазии: 75,0% (15 случаев).

В группе 2 более распространена умеренная мозаичность: 61,1% (22 случая); также, как и в группе 1, преобладали единичные мелкие «красные знаки»: 50,0% (18 случаев), отсутствие антральной эктазии: 86,1% (31 случай).

## Обсуждение результатов исследования

При оценке влияния определенных в ходе исследования показателей выявлено, что на развитие летальных кровотечений не влияют такие показатели, как пол ( $p=0,523$ ), возраст старше 60 лет ( $p=0,614$ ), наличие вирусного гепатита В ( $p=0,313$ ), вирусного гепатита С ( $p=0,938$ ), наличие любого вирусного гепатита ( $p=0,565$ ), класс С по Чайлду-Пью ( $p=0,164$ ), группа риска по классификации MELD-Na ( $p=0,473$  для MELD-Na $>9$  баллов,  $p=0,632$  для MELD-Na $>19$  баллов).

В исследовании наличие ВРВПЖ II или III степени само по себе значимо не влияло на развитие кровотечения ( $p=0,292$  и  $p=0,409$  соответственно).

Наличие ПГГ в целом не является фактором риска летального кровотечения ( $p=0,391$ ), однако наличие тяжелой ПГГ является достоверным фактором риска ( $p=0,045$ ). Прогностическую ценность также показывает наличие выраженной мозаичности картины СОЖ ( $p=0,040$ ). Оценка «красных знаков», как в целом их наличия, так и наличия крупных сливающихся очагов, не показывает достоверных различий по результатам исследования ( $p=0,604$  и  $p=0,848$  соответственно).

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная положительная связь между балльной оценкой по шкалам Чайлда-Пью и Baveno II ( $r_s=0,548$ ,  $p<0,001$ ). Оценка по MELD-Na демонстрирует сходную тенденцию при сравнении со шкалой Baveno II ( $r_s=0,542$ ,  $p<0,001$ ) и Чайлда-Пью ( $r_s=0,780$ ,  $p<0,001$ ), что во втором случае, конечно же, связано со сходностью оцениваемых параметров.

## Заключение

Полученными в ходе исследования результатами авторы не пытаются дискредитировать ни одну из упомянутых в работе диагностических и прогностических шкал. Целью работы являлась оценка вероятности наступления летального исхода именно от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а не летального исхода в целом. Полученные результаты предположительно применимы для определения показаний к оперативному лечению варикозного расширения вен пищевода и желудка и как часть комплексного обследования пациентов с циррозом печени.

## Литература (references)

1. Васильев С.Ю., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Новые подходы к диагностике фиброза печени у больных хроническим гепатитом С // Наука и инновации в медицине. – 2018. – Т.10, №2. – С. 15-18. [Vasiliev S.Yu., Konstantinov D.Yu., Popova L.L. *Nauka i innovacii v medicine*. Science and innovations in medicine. – 2018. – V.10, N2. – P. 15-18. (in Russian)]
2. Amer I.F., El Shennawy E.M., El Batea H. et al. Accuracy of noninvasive tests in the prediction of portal hypertensive gastropathy in Egyptian patients with cirrhosis // JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology. – 2021. – V.5, N2. – P. 286-293.
3. Bang C.S., Kim H.S., Suk K.T. et al. Portal hypertensive gastropathy as a prognostic index in patients with liver cirrhosis // BMC gastroenterology. – 2016. – V.16, N1. – P. 93.

4. Ma C., Chen C.H., Liu T.C. The spectrum of gastric pathology in portal hypertension-An endoscopic and pathologic study of 550 cases // Pathology, research and practice. – 2016. – V.212, N8. – P. 704-709.
5. Marrache M.K., Bou Daher H., Rockey D.C. The relationship between portal hypertension and portal hypertensive gastropathy // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2022. – V.57, N3. – P. 340-344.
6. Metawea MI, Moteleub HNAE. Diagnostic role of simple indices in HCV-related liver cirrhosis outcomes: a prospective cross-sectional study // Clinical and experimental hepatology. – 2022. – V.8, N1. – P. 29-35.
7. Nishino K., Kawanaka M., Manabe N. et al. Portal Hypertensive Gastropathy in Liver Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Risk Factors // Internal medicine (Tokyo, Japan). – 2022. – V.61, N5. – P. 605-613.
8. Panezai M.Q., Taha Yaseen R., Lail G. et al. Correlation of Model for End Stage Liver Disease (MELD), MELD-Sodium (MELD-Na), and Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score With Frailty in Patients With Hepatitis C Virus (HCV) Related Cirrhosis // Cureus. – 2023. – V.15, N6. – P. e40574.
9. Rajabnia M., Hatami B., Ketabi Moghadam P. et al. Comparison of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia: an update // Gastroenterology and hepatology from bed to bench. – 2022. – V.15, N3 – P. 204-218.
10. Tiwari P.S., Kc S., Sharma D. et al. Prevalence of Portal Hypertensive Gastropathy in Chronic Liver Disease and Correlation with the Severity of Liver disease // Cureus. – 2019. – V.11. N8 – P. e5454.
11. Yardeni D., Shiloh A., Lipnizkiy I. et al. MELD-Na score may underestimate disease severity and risk of death in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) // Scientific reports. – 2023. – V.13, N1. – P. 22113.

### Информация об авторах

*Яшин Сергей Сергеевич* – старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

*Федорина Татьяна Александровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.09.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616.832-004.2:612.017.1-085:615.37:547.435

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.2 EDN: BFPVVS

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ  
ФИНГОЛИМОДА (FTY720) – МОДУЛЯТОРА СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

© Уракова М.А., Брындина И.Г.

*Ижевская государственная медицинская академия, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 287**Резюме*

**Цель.** Анализ результатов научных исследований эффективности финголимода (FTY720) – модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

**Методика.** Сбор, систематизация и сравнительная оценка данных литературы и результатов собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению финголимода – неспецифического модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

**Результаты.** В обзорной статье представлены современные данные о сфингомиелиновом цикле внутриклеточного метаболизма сфинголипидов; локализации и функционировании пяти изоформ сфингозин-1-фосфатного рецептора. Подробно изложены современные сведения о первом неселективном модуляторе сфингозин-1-фосфатных рецепторов – финголимоде. По данным литературы показано протективное действие финголимода при терапии рассеянного склероза и цереброваскулярных патологиях. По результатам собственных исследований показано дифференцированное действие финголимода на нереспираторные функции лёгких при аутоиммунной (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, антифосфолипидный синдром) и сосудистой (ишемия мозга, внутримозговое кровоизлияние) патологии головного мозга.

**Заключение.** Финголиמוד как неселективный модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов обладает широким спектром действия при различных, в том числе аутоиммунных, патологиях. Широкое распространение сфингозин-1-фосфатных рецепторов в организме млекопитающих и их вовлеченность в реализацию многих биологических процессов открывают большие перспективы для изучения потенциальных терапевтических возможностей финголимода и других модуляторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

**Ключевые слова:** сфингозин-1-фосфатный рецептор, финголиמוד (FTY720), рассеянный склероз, инсульт, антифосфолипидный синдром, нереспираторные функции лёгких.

**THE PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF THE THERAPEUTIC EFFECTS  
OF FINGOLIMOD (FTY720), A MODULATOR OF SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE RECEPTORS**

Urakova M.A., Bryndina I.G.

*Izhevsk State Medical Academy, 287, Kommunarov St., 426034, Izhevsk, Russia**Abstract*

**Objective.** Analysis of the results of scientific research on the effectiveness of fingolimod (FTY720), a modulator of sphingosine-1-phosphate receptors.

**Methods.** Collection, systematization and comparative evaluation of literature data and the results of our own research on the experimental and clinical study of fingolimod, a non-specific modulator of sphingosine-1-phosphate receptors.

**Results.** The review article presents current evidence on the sphingomyelin cycle of intracellular metabolism of sphingolipids; localization and functioning of five isoforms of the sphingosine-1-phosphate receptor. The current information about the first non-selective modulator of sphingosine-1-phosphate receptors, fingolimod, is described in detail. According to the literature, the protective effect of fingolimod has been shown in the treatment of multiple sclerosis and cerebrovascular pathologies.

According to the results of our own research, the differentiated effect of fingolimod on non-respiratory lung functions in autoimmune (experimental autoimmune encephalomyelitis, antiphospholipid syndrome) and vascular (cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage) pathology of the brain has been shown.

**Conclusion.** Fingolimod, as a non-selective modulator of sphingosine-1-phosphate receptors, has a wide spectrum of action in various pathologies, including autoimmune ones. The widespread use of sphingosine-1-phosphate receptors in the mammalian body and their involvement in the implementation of many biological processes open up great prospects for studying the potential therapeutic possibilities of fingolimod and other modulators of sphingosine-1-phosphate receptors.

**Keywords:** sphingosine-1-phosphate receptor, fingolimod (FTY720), multiple sclerosis, stroke, antiphospholipid syndrome, non-respiratory lung functions.

## Введение

В настоящее время изучение сфинголипидных механизмов регуляции клеточных функций является одним из актуальнейших направлений научных исследований. Несмотря на то, что с 1884 года, когда J.L.W. Thdichum назвал класс недавно открытых соединений сфинголипидами, прошло достаточное количество времени, вопрос о выполняемых этими веществами функциях остаётся до конца не выясненным [33]. Если для J.L.W. Thdichum отсутствие информации о механизмах действия группы липидов было подобно загадке сфинкса и послужило основной причиной для их названия, то современные исследования направлены на поиск потенциальных терапевтических возможностей сфинголипидов.

Сфинголипиды являются важными компонентами внешней оболочки мембран эукариотических клеток и одними из наиболее разнообразных по биологической активности липидных молекул [22]. В то время как большинство сфинголипидов функционируют как структурные компоненты, образуя микродомены в плазматической мембране, некоторые метаболиты сфингомиелинового цикла, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P) действуют как сигнальная молекула, присутствующая в клетке в чрезвычайно низких концентрациях [22]. Сфингомиелин в составе клеточной мембраны расщепляется сфингомиелиназой до церамида, а затем гидролизуется церамидазой до сфингозина [22]. Сфингозин может обратимо фосфорилироваться сфингозинкиназой до S1P [22]. Помимо этого, S1P может быть получен в результате биосинтеза *de novo*, который начинается с реакции конденсации серина и пальмитоил-коэнзима А, катализируемой серин-пальмитоилтрансферазой, и завершается образованием церамида. В дальнейшем путём обратимого фосфорилирования сфингозинкиназами 1 и 2 типов из сфингозина синтезируется S1P [14]. Находясь в клетке, S1P может дефосфорилироваться обратно до сфингозина под действием фосфатаз или катаболизироваться до фосфоэтаноламина и гексадеканала под действием S1P-лиазы [9, 14]. Известно, что в отличие от других регуляторов – факторов роста и цитокинов, липидные медиаторы не кодируются геномом, а физиологическая активность S1P определяется пространственно-временным контролем ферментов, рецепторов и внутриклеточных мишеней [14, 18]. Таким образом, при взаимодействии ферментов синтеза и распада S1P создаётся его концентрация в органах и тканях – фундаментальная основа физиологических и патологических механизмов действия S1P.

Синтезируемый в клетке S1P транспортируется во внеклеточный компартмент целым рядом транспортёров, включая ABC-транспортёры A1 и C1, транспортёр MFSD2B и транспортёр сфинголипидов SPNS2 [14, 18]. Взаимодействие S1P с S1P-рецептором на поверхности клеточной мембраны может приводить как к аутокринной, так и паракринной передаче сигнала для реализации многочисленных функций [14, 18]. В научных исследованиях была доказана важная роль S1P в механизмах нейропротекции, проницаемости эндотелия, регуляции сосудистого тонуса и частоты сердечных сокращений и, что принципиально важно, в циркуляции периферических лимфоцитов [34]. Этот широкий спектр биологических функций S1P вовлекает сфингозин-фосфатные механизмы в патогенез иммунных и неиммунных состояний и способствует разработке новых терапевтических мишеней для профилактики и лечения заболеваний через S1P-рецепторные влияния.

На сегодняшний день, на поверхности клетки идентифицировано пять подтипов S1P-рецепторов (S1P<sub>1-5</sub>), которые принадлежат к суперсемейству родопсиновых рецепторов, связанных с G-белком [25, 33]. Каждый подтип данных рецепторов обладает уникальными механизмами активации и биологического действия [33].

Изоформа 1 S1P-рецептора (S1P<sub>1</sub>) распространена повсеместно и экспрессируется практически в каждой клеточной линии, однако наибольший интерес исследователей вызывает рецептор S1P<sub>1</sub>, локализующийся на лимфоцитах [25]. Взаимосвязь этого рецептора с лигандом создает условия, необходимые для движения лимфоцитов по градиенту концентрации [25]. Примечательно, что концентрация S1P<sub>1</sub> в плазме крови и лимфе выше, чем в тканях. Так, в плазме крови его концентрация составляет примерно 1 мкмоль, в лимфе примерно 0,1 мкмоль, тогда как в периферических тканях концентрация S1P<sub>1</sub> колеблется от нескольких до десятков наномолей [25]. Такой феномен создаётся за счёт разницы активности ферментов сфингомиелинового цикла, описанного нами выше. В тканях, с высокой активностью ферментов катаболизма S1P<sub>1</sub>, в том числе лимфатических органах, его концентрация наиболее низкая. Понимание биологического смысла наличия такого градиента концентрации S1P между периферическими органами иммунной системы и кровью, позволило S.R. Schwab et al. (2005) открыть S1P-механизм выхода лимфоцитов из лимфатических узлов [17]. Авторами было продемонстрировано, что высокий уровень S1P в лимфе способствует хемотаксису из лимфатических узлов клеток, экспрессирующих S1P<sub>1</sub>-рецепторы.

Наряду с участием S1P<sub>1</sub> в механизмах иммунной толерантности и аутоиммунитета, нельзя не упомянуть высокую экспрессию S1P-рецепторов 1 типа клетками ЦНС: астроцитами, олигодендроцитами, микроглией [10, 14]. Его эффекты варьируются от вида клеток и пока недостаточно изучены, но считается, что S1P<sub>1</sub>-рецептор индуцирует высокую экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и, следовательно, непосредственно участвует в активации и пролиферации астроцитов [25]. В периферических органах и тканях S1P<sub>1</sub> участвует в ангиогенезе, регуляции целостности эндотелиального и эпителиального барьера [9].

Изоформа 2 S1P-рецептора (S1P<sub>2</sub>) также широко экспрессируется во многих органах и клетках [9]. Предполагается, что данная изоформа играет важную роль в ингибировании апоптоза, ремоделировании актина, проницаемости сосудов, а также развитии сердца, слуховой и вестибулярной систем [9]. Тем не менее, эти биологические эффекты остаются недостаточно изученными [9].

S1P<sub>3</sub>-рецептор экспрессируется в сердечно-сосудистой системе, лёгких, почках, селезёнке, кишечнике и хрящевой ткани [29]. Он также выполняет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, артериального давления и сохранении целостности эндотелия. Этой изоформе отводится значимая роль в развитии таких осложнений как брадикардия и блокада сердца при приёме модуляторов S1P-рецептора [29].

S1P<sub>4</sub>-рецептор специфически экспрессируется в периферических лимфоидных органах, а также в органах кроветворения, где он играет важную роль в активации лимфоцитов, дифференцировке мегакариоцитов и образовании тромбоцитов [19]. В ЦНС S1P<sub>4</sub> опосредует активацию и созревание дендритных клеток. Показано, что S1P<sub>4</sub> также является отрицательным регулятором пролиферации клеток и участвует в снижении выработки провоспалительных цитокинов [19].

Изоформа 5 S1P-рецептора (S1P<sub>5</sub>) наиболее широко представлена в олигодендроцитах и миелинизирующих клетках головного мозга [39]. Активация S1P<sub>5</sub> на олигодендроцитах может защищать от демиелинизации и гибели клеток при рассеянном склерозе. S1P<sub>5</sub>-рецепторы, локализующиеся на эндотелиальных клетках головного мозга, могут быть вовлечены в формирование целостности гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [39].

История открытия препаратов, влияющих на сфингозинфосфатные механизмы, необычна. Первые фундаментальные научные исследования роли S1P-рецепторов совпали во временном интервале с другим научным направлением: модификацией грибковых метаболитов для синтеза препаратов, обладающих иммуносупрессивной активностью. В 1995 г. исследовательская группа под руководством Т. Fujita синтезировала метаболит энтомопатогенного гриба *Ascomycota Isarii sinclarii* – мириоцин, а последующие химические модификации мириоцина для снижения его токсичности способствовали получению нового препарата – финголимода (FTY720, Gilenya) [из обзора 25]. Было выявлено, что мириоцин ингибирует серин-пальмитойлтрансферазу – первый фермент в биосинтезе сфинголипидов, в то время как механизмы действия финголимода предположительно были связаны со S1P-рецепторами и не затрагивали этот фермент [25].

Ранние доклинические исследования показали, что финголимод является цитотоксическим иммуносупрессивным средством, который снижает количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в крови по неизвестному молекулярному механизму, что могло быть перспективным при трансплантации органов и лечении аутоиммунных заболеваний [12]. Несмотря на то, что в экспериментах на животных при аллотрансплантации кожи финголимод по эффективности более чем в 30 раз



превосходил аналогичные иммуносупрессивные средства, клиническое исследование этого препарата у пациентов с трансплантацией почки не показало его преимуществ по сравнению со стандартной терапией [12].

Только в 2002 г. в исследованиях S. Mandala et al. было высказано предположение о молекулярной основе функционирования финголимода: его взаимодействие со S1P<sub>1</sub>-рецепторами способствовало секвестрации Т лимфоцитов в лимфатических узлах и сопровождалось лимфопенией [из обзора 25]. Финголимода был предложен для новой иммуносупрессивной терапии при аутоиммунной патологии ЦНС – рассеянного склероза [25]. Дальнейшие клинические исследования FTY720 у пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза выявило значительное снижение очагов демиелинизации в головном мозге по результатам МРТ [24]. В 2010 г финголимода (*Gilenya, Novartis*) получил одобрение FDA и вошёл в перечень препаратов первой линии, используемых для лечения отдельных форм рассеянного склероза [24, 25].

Финголимода считается структурным аналогом сфингозин-фосфата и, поступая в организм в виде пролекарства, служит субстратом для сфингозинкиназы 2, образуя активный метаболит – финголимода-фосфат [25]. Финголимода-фосфат высвобождается во внеклеточный компартмент через транспортёр сфинголипидов SPNS2 и с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти подтипов S1P-рецепторов (S1P<sub>1</sub>-S1P<sub>5</sub>, кроме S1P<sub>2</sub>) [25].

Парадоксально, но несмотря на первоначально выявленный агонизм финголимода-фосфата с S1P<sub>1</sub>-рецепторами, окончательный эффект лекарства проявляется в виде функционального антагонизма [12, 25]. Так, сначала финголимода, активирует S1P<sub>1</sub>-рецептор, индуцирует внутриклеточную мобилизацию кальция, ингибирование аденилатциклазы и активацию митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-киназы). Впоследствии индуцируется опосредованная β-аррестином интернализация и деградация S1P<sub>1</sub>-рецепторов, и развивается функциональный антагонизм [25, 34]. Интернализация S1P<sub>1</sub>-рецепторов, экспрессированных на лимфоцитах, лежит в основе главного молекулярного эффекта финголимода при рассеянном склерозе [15, 39]. Введение препарата блокирует миграцию CCR7-положительных наивных лимфоцитов и центральных Т-лимфоцитов памяти по градиенту концентрации S1P<sub>1</sub> из лимфатических узлов [15, 39]. Снижается количество циркулирующих в крови лимфоцитов, их миграция в головной мозг, следовательно, уменьшается и инфильтрация ЦНС аутореактивными лимфоцитами [15].

Следует отметить, что S1P-рецепторы широко экспрессируются на всех клетках ЦНС [17]. Учитывая липофильность финголимода, его возможность легко проходить через ГЭБ [10], можно предположить и локальные эффекты препарата в головном мозге помимо его системного иммуномодулирующего действия. В экспериментальных исследованиях при введении финголимода животным с ЭАЭ механизмы влияния препарата на клетки ЦНС изучены довольно детально. Например, взаимодействие финголимода со S1P<sub>1</sub>-рецепторами астроцитов приводит к повышенной продукции этими клетками нейротрофических факторов и снижению их проапоптотической и провоспалительной активности [32]. Помимо этого, снижая способность астроцитов секретировать IL-6, TNF-α, NO, препарат повышает стабильность ГЭБ [32].

Известно, что в механизмы развития и прогрессирования рассеянного склероза может быть вовлечена провоспалительная активность микроглии [32]. Выявлено, что введение препарата животным уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) клетками микроглии и регулирует выделение ими нейротрофических факторов [32]. Продемонстрировано усиление нейрогенеза, а также возрастание количества нейронов в гиппокампе при введении финголимода экспериментальным животным [14, 17].

Наряду с развитием периферической лимфопении финголимода может играть значимую роль в подавлении аутоиммунных реакций организма посредством других механизмов. Так, продемонстрировано перераспределение фракций Т-лимфоцитов в сторону увеличения регуляторных Т-лимфоцитов (T reg) при введении финголимода [28]. Помимо этого, препарат может снижать провоспалительный компонент аутоиммунного процесса за счёт усиления продукции IL-10 В-лимфоцитами [20].

На сегодняшний день продемонстрировано положительное влияние препарата на клинические проявления других аутоиммунных патологий: системной красной волчанки, болезни Крона [8]. В ранее опубликованных нами работах было изучено влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких в условиях органной (экспериментальной) аутоиммунной энцефаломиелиит – ЭАЭ) и системной (антифосфолипидный синдром – АФС) аутоиммунной патологии. Выявлено, что ЭАЭ и АФС сопровождалась снижением поверхностной активности лёгочного сурфактанта;

уменьшением коагуляционной и нитроксидазной активности эндотелия малого круга кровообращения и увеличением экстравазкулярной жидкости и кровенаполнения лёгких [1, 3].

Введение финголимода нивелировало изменения большинства показателей сурфактанта, водного обмена, наблюдавшиеся при обоих видах аутоиммунной патологии. Отмечалось восстановление фосфолипидного состава и функциональной активности лёгочного сурфактанта, количества экстра- и интраваскулярной жидкости лёгких, лёгочного кровенаполнения. Восстанавливался метаболический потенциал эндотелия малого круга кровообращения по отношению к факторам гемостаза и NO-зависимым процессам [5, 7]. Можно предположить, что влияние финголимода на восстановление нереспираторных функций лёгких в условиях моделирования нами аутоиммунной патологии было обусловлено его системным иммуносупрессивным эффектом, а также путём прямого влияния на клетки ЦНС.

Все изоформы S1P-рецепторов, кроме S1P<sub>4</sub>, широко представлены в головном мозге (табл.), что способствует более пристальному вниманию исследователей к изучению возможных ролей S1P-механизмов в развитии патологических процессов в ЦНС [27]. Так, в работе S.F. Hunter (2016) показано уменьшение неврологического дефицита у крыс с экспериментальной моделью рассеянного склероза даже при отсутствии периферической лимфопении [23].

В последнее десятилетие появились данные об ограничительном влиянии финголимода на очаг повреждения головного мозга при нарушении мозгового кровотока [16, 30, 31]. Известно, что в механизмах прогрессирования инсульта и развития постинсультных осложнений значимый вклад вносит нейровоспаление, сопровождающееся инфильтрацией ткани мозга Т-лимфоцитами. Активированные Т-лимфоциты появляются в ишемизированном участке ЦНС через 24 часа после реперфузии и продуцируют провоспалительные цитокины (IL-17, INF-γ) [26]. Лимфопения, индуцированная финголимомом, снижает прямое нейротоксическое действие адаптивного иммунного ответа на ЦНС, а низкий уровень провоспалительных цитокинов снижает прогрессирование ишемического повреждения [27]. Так, при введении финголимода показано уменьшение размеров очага некроза и улучшение когнитивных функций у экспериментальных животных с окклюзией средней мозговой артерии [31]. Помимо этого, финголигод может снизить активность нейровоспаления за счёт снижения экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) глиальными клетками, резко усиленной при цереброваскулярной патологии [27, 30].

Таблица. Распределение и функция S1P-рецепторов в ЦНС (из обзора Li W. et al., 2016)

Клетки ЦНС	Изоформа S1P-рецептора	Функция
Нейроны	S1P1 = S1P3 > S1P2 = S1P5	Нейрогенез и нейротрансмиссия, защита от эксайтотоксической гибели клеток
Олигодендроциты	S1P5 > S1P1 = S1P2 >> S1P3	Выживание, миграция, дифференцировка предшественников олигодендроцитов, ремиелинизация
Астроциты	S1P3 > S1P1 >> S1P2 >>> S1P5	Пролиферация, миграция клеток, продукция ими факторов роста
Микроглия	S1P1 > S1P2 >> S1P3 = S1P5	Продукция провоспалительных цитокинов

В клиническом исследовании продемонстрировано, что финголигод способствует более быстрому восстановлению неврологических функций у пациентов с ишемией мозга [16]. Выявлено прямое нейропротекторное действие финголимода на нейрональные клетки путём активации антиапоптотических факторов, в том числе антиапоптотического белка Bcl-2 [27].

Известно, что нарушение мозгового кровотока увеличивает проницаемость ГЭБ [27]. Рядом авторов показано, что финголигод способен поддерживать структуру ГЭБ посредством ингибирования перераспределения в цитоплазму адгезивных соединений ZO-1 и VE-кадгерина [35, 36, 37].

К настоящему времени выявлено, что финголигод может оказывать внутриклеточные эффекты, которые не опосредуются рецепторами на поверхности клеточной мембраны. Он активирует внутриклеточные пути посредством эпигенетических механизмов: усиливает программы ацетилирования гистонов и экспрессии генов, связанных с памятью и обучением [21].

Следует отметить наличие работы, в которой не было выявлено уменьшения проницаемости ГЭБ и нейропротективного действия при модуляции S1P<sub>1</sub>-рецепторов в экспериментальных исследованиях при нарушении мозгового кровотока [26].

В наших экспериментах было впервые изучено влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких при цереброваскулярной патологии: ишемии головного мозга (необратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий) и внутримозговом кровоизлиянии (введение аутологичной крови в латеральный желудочек мозга). Нарушение мозгового кровотока сопровождалось уменьшением количества фосфолипидов и ухудшением поверхностной активности сурфактанта, снижением коагуляционной и нитроксидергической активности лёгочного эндотелия и гипергидратацией лёгких [2]. Финголигод не повлиял на ухудшение поверхностноактивных свойств лёгких и низкий уровень альвеолярных фосфолипидов, снижение коагуляционной активности лёгких, выявленные при ишемии и кровоизлиянии в наших экспериментах, но восстанавливал нитроксидергическую активность и водный баланс лёгких. В условиях применения препарата уменьшалось количество экстравазальной жидкости и кровенаполнение лёгких [4, 6]. Результаты наших исследований показывают дифференцированное влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких в зависимости от вида экспериментальной патологии: аутоиммунной или сосудистой. Наиболее значительное восстановление изучаемых показателей финголигод вызывает в сериях с ЭАЭ и АФС. Как при аутоиммунной, так и при сосудистой патологии головного мозга модуляция S1P-рецепторов восстанавливает показатели водного баланса лёгких [4, 5, 6, 7].

Учитывая плейотропность действия финголимода и широкое распространение S1P<sub>1</sub>-рецепторов в организме млекопитающих, нельзя исключить и локального действия препарата на лёгочный эндотелий. Так, продемонстрированы снижение проницаемости эндотелия лёгких при действии финголимода или его аналогов у животных с острым респираторным дистресс-синдромом [11, 38]. Финголигод относят к неселективным модуляторам S1P-рецепторов. По-видимому, более точные молекулярные механизмы S1P-влияний на дыхательную систему можно выявить при блокаде отдельных изоформ данного рецептора. К настоящему времени разрабатываются селективные модуляторы S1P-рецепторов: сипонимод, озанимод, понесимод [13].

## Заключение

Таким образом, финголигод как модулятор S1P-рецепторов обладает широким спектром действия при различных, в том числе аутоиммунных, патологиях: иммуносупрессивным, противовоспалительным и нейропротекторным. Широкое распространение S1P-рецепторов в организме млекопитающих и их вовлеченность в реализацию многих биологических процессов открывают большие перспективы для изучения потенциальных терапевтических возможностей финголимода и других модуляторов S1P-рецепторов.

## Литература (references)

1. Уракова М.А., Брындина И.Г. Метаболическая активность и водный баланс лёгких при моделировании аутоиммунной патологии у крыс // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2013. – Т.29. – С. 272-276. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya*. Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology. – 2013. – V.29. – P. 272-276. (in Russian)]
2. Уракова М.А., Брындина И.Г., Рамишвили Д.А. и др. Метаболическая и коагуляционная активность лёгких при экспериментальном ишемическом и геморрагическом инсультах // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т.16, №5-4. – С. 1330-1333. [Urakova M.A., Bryndina I.G., Ramishvili D.A. et al. *Izvestiya Samarского nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*. The Proceedings of the Samara Academy of Sciences (RAS\*). \*Russian Academy of Sciences Social Sciences, Humanities, biomedical sciences. – 2014. – V.16, N5-4. – P. 1330-1333. (in Russian)]
3. Уракова М.А., Брындина И.Г. Водный баланс лёгких и оксид азота крови при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т.60, №3. – С. 18-22. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2016. – V.60, N3. – P. 18-22. (in Russian)]
4. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на кровенаполнение, водный баланс лёгких и дисфункцию эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте // Материалы Всероссийской

- научной конференции «Конвергенция в сфере научной деятельности: проблемы, возможности, перспективы». – Ижевск, 2018. – С. 88-92. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Materialy Vserossijskoj nauchnoj konferencii «Konvergenciya v sfere nauchnoj deyatel'nosti: problemy, vozmozhnosti, perspektivy»*. Materials of the Russian Scientific Conference «Convergence in the field of scientific activity: problems, opportunities, prospects». – Izhevsk, 2018. – P. 88-92. (in Russian)]
5. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите // Патогенез. – 2020. – Т.18, №4. – С. 43-48. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Pathogenes*. Pathogenesis. – 2020. – V.18, N4. – P. 43-48. (in Russian)]
  6. Уракова М.А. Нереспираторные функции лёгких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т.20, №4(80). – С. 70-74. [Urakova M.A. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2021. – V.20, N4(80). – P. 70-74. (in Russian)]
  7. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких при антифосфолипидном синдроме. Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т.20, №3. – С. 89-92. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Medsitsina v Kuzbasse*. Medecin in Kuzbass. – 2021. – V.20, N3. – P. 89-92. (in Russian)]
  8. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – V.77, N2. – P. 175-187.
  9. Blankenbach K.V., Schwalm S., Pfeilschifter J. et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 antagonists: therapeutic potential and potential risks // *Frontiers in Pharmacology* – 21.06.2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445808/>
  10. Brinkmann V., Billich A., Baumruker T. et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2010. – V.9. – P. 883-897.
  11. Camp S.M., Chiang E.T., Sun Ch. et al. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by novel FTY720 analogs: methoxy-FTY720, fluoro-FTY720, and  $\beta$ -glucuronide-FTY720 // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2015. – V. 191. – P. 16-24.
  12. Chun J., Kihara Y., Jonnalagadda D. et al. Fingolimod: lessons learned and new opportunities for treating multiple sclerosis and other disorders // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2019. – V.59. – P. 149-170.
  13. Coyle P.K., Freedman M.S., Cohen B.A. et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: a practical review // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2024. – V.11, N4. – P. 842-855.
  14. Cui M., Göbel V., Zhang H. Uncovering the 'sphinx' of sphingosine 1-phosphate signalling: from cellular events to organ morphogenesis // *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*. – 2022. – V.97, N1. – P. 251-272.
  15. Dumitrescu L., Papathanasiou A., Coclitu C. et al. An update on the use of sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of relapsing multiple sclerosis // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2023. – V.24, N4. – P. 495-509.
  16. Fu Y., Zhang N., Ren L. et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke // *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. – 2014. – V.111, N51. – P. 18315-18320.
  17. Fukumoto K., Mizoguchi H., Takeuchi H. et al. Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid beta-induced memory impairment // *Behavioural Brain Research*. – 2014. – V. 268. – P. 88-93.
  18. Gaastra B., Zhang J., Tapper W. et al. Sphingosine-1-phosphate signalling in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: basic science to clinical translation // *Journal Translational Stroke Research*. – 2024. – V.15, N2. – P. 352-363.
  19. Golfier S., Kondo S., Schulze T. et al. Shaping of terminal megakaryocyte differentiation and proplatelet development by sphingosine-1-phosphate receptor S1P4 // *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. – 2010. – V.24. – P. 4701-4710.
  20. Grutzke B., Hucke S., Gross C.C. et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2015. – V.2, N2. – P. 119-130.
  21. Hait N.C., Wise L.E., Allegood J.C. et al. Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory // *Nature Neuroscience*. – 2014. – V.17, N7. – P. 971-980.
  22. Hannun Y.A., Obeid L.M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2018. – V.19. – P. 175-191.
  23. Hunter S.F., Bowen J.D., Reder A.T. The direct effects of fingolimod in the central nervous system: implications for relapsing multiple sclerosis // *CNS Drugs*. – 2016. – V.30, N2. – P. 135-147.
  24. Kihara Y., Mizuno H., Chun J. Lysophospholipid receptors in drug discovery // *Experimental Cell Research*. – 2015. – V.333, N2. – P. 171-177.

25. Kihara Y., Chun J. Molecular and neuroimmune pharmacology of S1P receptor modulators and other disease-modifying therapies for multiple sclerosis // *Pharmacology and Therapeutics*. – 4.05.2023. URL: [www.researchgate.net/publication/370545092](http://www.researchgate.net/publication/370545092).
26. Kraft P., Göb E., Schuhmann M.K. et al. FTY720 ameliorates acute ischemic stroke in mice by reducing thrombo-inflammation but not by direct neuroprotection // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – P. 3202-3210.
27. Li W., Xu H., Testai F.D. Mechanism of action and clinical potential of fingolimod for the treatment of stroke // *Frontiers in Neurology*. – 26.08.2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617002/>
28. Miller D.C., Whittington K.B., Brand D.D. et al. The CII-specific autoimmune T-cell response develops in the presence of FTY720 but is regulated by enhanced Treg cells that inhibit the development of autoimmune arthritis // *Arthritis Research and Therapy*. – 12.01.2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757712/>.
29. Murakami A., Takasugi H., Ohnuma S. et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: Investigation based on a new S1P3 receptor antagonist // *Molecular Pharmacology*. – 2010. – V. 77. – P. 704-713.
30. Naseh M., Vatanparast J., Rafati A. et al. The emerging role of FTY720 as a sphingosine 1-phosphate analog for the treatment of ischemic stroke: the cellular and molecular mechanisms // *Brain and Behavior*. – 10.05.21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969931/>
31. Nazari M., Keshavarz S., Rafati A. et al. Fingolimod (FTY720) improves hippocampal synaptic plasticity and memory deficit in rats following focal cerebral ischemia // *Brain Research Bulletin*. – 2016. – V. 124. – P. 95-102.
32. Noda H., Takeuchi H., Mizuno T. et al. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia // *Journal of Neuroimmunology*. – 2013. – V. 256. – P. 13-18.
33. Olson D.K., Fröhlich F., Farese R.Jr. et al. Taming the sphinx: mechanisms of cellular sphingolipid homeostasis // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – V. 1861 (Pt B). – P. 784-792.
34. Pérez-Jeldres T., Alvarez-Lobos M., Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis // *Drugs*. – 2021. – V. 81, N9. – P. 985-1002.
35. Prager B., Spampinato S.F., Ransohoff R.M. Sphingosine 1-phosphate signaling at the blood-brain barrier // *Trends in Molecular Medicine*. – 2015. – V. 21, N6. – P. 354-363.
36. Spampinato S.F., Obermeier B., Cotleur A. et al. S36 // *Public Library of Science*. – 21.06.2015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197437/>
37. Wang Z., Higashikawa K., Yasui H. et al. FTY720 protects against ischemia-reperfusion injury by preventing the redistribution of tight junction proteins and decreases inflammation in the subacute phase in an experimental stroke model // *Translational Stroke Research*. – 2020. – V. 11, N5. – P. 1103-1116.
38. Wang L., Chiang E.T., Simmons J.Y. et al. FTY720-induced human pulmonary endothelial barrier enhancement is mediated by c-Abl // *European Respiratory Journal*. – 2011. – V. 38, N1. – P. 78-88.
39. Zhang W., Li Y., Li F. et al. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in stroke treatment // *Journal of Neurochemistry*. – 2022. – V. 162, N5. – P. 390-403.

### Информация об авторах

*Уракова Мария Анатольевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [urakova-mariya@yandex.ru](mailto:urakova-mariya@yandex.ru)

*Брындина Ирина Георгиевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [i\\_bryndina@mail.ru](mailto:i_bryndina@mail.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.11.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.01:617.7-073.178

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.3 EDN: CCBPHU

**ОФТАЛЬМОГИПОТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ ИЗ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛАМИДОВ**© Хохлов А.Л.<sup>1</sup>, Тюшина А.Н.<sup>2</sup>, Федоров В.Н.<sup>1</sup>, Корсаков М.К.<sup>2</sup>, Вдовиченко В.П.<sup>3</sup>, Шетнев А.А.<sup>2</sup>, Попова А.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5<sup>2</sup>Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Россия, 150030, Ярославль, ул. Технопарковая, 11/2<sup>3</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80*Резюме*

**Цель.** Поиск антиглаукоматозных средств среди селективных ингибиторов карбоангидразы II из класса производных сульфаниламидов с использованием экспериментальных моделей глаукомы.

**Методика.** В экспериментах по исследованию 4 соединений (R1-4, R1-5, R1-10, R1-11) было использовано 72 кролика и 48 крыс. Определение внутриглазного давления (ВГД) проводилось на интактных животных и с моделируемой глаукомой.

**Результаты.** У интактных кроликов снижение ВГД оказывали R1-4, R1-5 и R1-10. При коррекции у кроликов повышенного ВГД, спровоцированного введением каолина R1-4, R1-5 и R1-10 его снижали на срок не менее 24 часов с силой 9-24%; R1-11 – на 8 часов с силой 24-28%. При развитии «адреналиновой глаукомы» у крыс введение R1-4, R1-10 и R1-11 вызывало снижение ВГД продолжительностью не менее 24 часов с силой 8-30%.

**Заключение.** Все четыре испытуемые соединения на «каолиновой модели» глаукомы обладают большей офтальмогипотензивной активностью, чем в случае их применения у интактных животных. В сравнении с дорзоламидом R1-4, R1-5 и R1-10 обладают примерно одинаковой с ним силой действия, но большей длительностью. Эффективность R1-11 сопоставима с дорзоламидом. На модели «адреналиновой глаукомы» три соединения (R1-4, R1-10 и R1-11) показали большую длительность терапевтического эффекта, чем дорзоламид, а R1-5 сравнимую с ним. Все испытуемые соединения показали большую терапевтическую эффективность, чем дорзоламид.

**Ключевые слова:** глаукома, внутриглазное давление, карбоангидраза, селективные ингибиторы карбоангидразы.

**OPHTHALMIC HYPOTENSIVE ACTIVITY OF NEW CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS FROM THE CLASS OF SULFONAMIDE DERIVATIVES**Khokhlov A. L.<sup>1</sup>, Tyushina A. N.<sup>2</sup>, Fedorov V. N.<sup>1</sup>, Korsakov M. K.<sup>2</sup>, Vdovichenko V. P.<sup>3</sup>, Shetnev A.A.<sup>2</sup>, Popova A.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Yaroslavsky State Medical University, 5, Revolyutsionnaya St., 150000, Yaroslavl, Russia<sup>2</sup>M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, 11/2, Technoparkovaya St., 150030, Yaroslavl, Russia<sup>3</sup>Grodno State Medical University, 80, Gorky St., 230015, Grodno, Republic of Belarus*Abstract*

**Objective.** Search for antiglaucoma agents among selective inhibitors of carbonic anhydrase II from the class of sulfonamide derivatives in experimental models of glaucoma.

**Methods.** In this research were used 72 rabbits and 48 rats are for study 4 drugs (R1-4, R1-5, R1-10, R1-11). Intraocular pressure (IOP) determination was carried out on intact animals and on experimental models of glaucoma. The drug of comparison was dorzolamide.

**Results.** In intact rabbits, IOP reduction was provided by R1-4, R1-5 and R1-10. When elevated IOP was corrected in rabbits by administration of R1-4, R1-5 and R1-10, the reduction was correspondingly on 9-24% and this reduction continued for at least 24 hours. With the administration of P1-11, the reduction in IOP was 24-28% with a duration of action of 8 hours. With the development of “adrenaline glaucoma” in rats, the administration of P1-4, P1-10 and P1-11 caused a decrease in IOP by 8-30%, with a duration of action of at least 24 hours.

**Conclusion.** All four tested compounds in the “kaolin model” of glaucoma have greater ophthalmic hypotensive activity than when used in intact animals. Compared to dorzolamide, P1-4, P1-5 and P1-10 have approximately the same effect, but have a longer duration of action. The effectiveness of R1-11 is similar to the dorzolamide. In the model of adrenaline glaucoma, three compounds (R1-4, R1-10 and R1-11) had a longer duration of therapeutic effect than dorzolamide, and R1-5 was comparable to it. All tested compounds have greater or at least no less therapeutic efficacy than dorzolamide.

*Keywords:* glaucoma, intraocular pressure, carbonic anhydrase, selective carbonic anhydrase inhibitors.

## Введение

Глаукома – одна из наиболее важных причин нарушения функций органа зрения и необратимой слепоты. Глобальная распространённость глаукомы среди населения в возрасте 40-80 лет составляет 3,54%. Важное звено патогенеза глаукомы и ведущий симптом заболевания – повышение внутриглазного давления (ВГД).

С точки зрения терапии глаукомы воздействие на уровень ВГД является единственным модифицируемым фактором риска развития глаукомной оптиконейропатии [2,11]. Поскольку ВГД при открытоугольной глаукоме повышается медленно и постепенно по мере нарастания сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ) и на начальном этапе болезни носит непостоянный характер, то это открывает терапевтические перспективы к его регулированию и возможной нормализации [6].

Ведущим направлением в терапии открытоугольной глаукомы является использование лекарственных средств, которые можно классифицировать как препараты первой и второй линии. Именно с препаратов первой линии (аналоги простагландинов и бета-блокаторы) и начинается лечение заболевания [7]. Препараты второй линии также могут иметь самостоятельное значение, но чаще всего их используют в качестве дополнительной терапии.

Одной из наиболее активной и безопасной группой лекарственных средств второй линии являются ингибиторы карбоангидразы, которые снижают ВГД за счёт снижения секреции внутриглазной жидкости в отростках цилиарного тела. Различают системные (ацетазоламид и метазоламид) и несистемные (дорзоламид и бринзоламид) препараты [1]. Первые более эффективны, но обладают выраженными побочными эффектами, вторые – более безопасны, но обладают меньшим терапевтическим действием, но и те и другие не имеют селективности по отношению к изоформам карбоангидразы, ответственным за образование ВГЖ. Прежде всего это карбоангидраза II типа (КА II), которой принадлежит наиболее важная роль в образовании ВГЖ [10]. Учитывая это, можно предположить, что селективные ингибиторы КА II могут быть и эффективными и, в то же время, безопасными лекарственными средствами.

Целью исследования явился поиск антиглаукоматозных средств среди селективных ингибиторов карбоангидразы II из класса производных сульфаниламидов с использованием экспериментальных моделей глаукомы.

## Методика

Синтез четырех селективных ингибиторов КА II типа был осуществлен в Центре трансфера фармацевтических технологий (ЦТФТ) им. М. В. Дорогова при Ярославском государственном педагогическом университете им. К. Д. Ушинского под руководством проф. М. К. Корсакова. Там же методами *in vitro* была определена фермент-блокирующая активность полученных соединений [8]. Структура синтезированных соединений представлена в табл. 1. Ингибирующая активность исследуемых вновь синтезированных ингибиторов карбоангидразы по отношению к КА II типа (исследование *in vitro*) в сравнении с ацетазоламидом представлена в табл. 2 [9], из которой видно, что у всех исследуемых веществ активность ингибирования КА II в 150-520 раз выше, чем у препарата сравнения.

Таблица 1. Структурная формула исследуемых селективных ингибиторов КАII

Лабораторное обозначение	Структурная формула	Наименование по ИЮПАК
R1-4		4-(3-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-5,6-dihydropyridazin-1(4H)-yl) benzenesulfonamide
R1-5		4-(4-methyl-1-oxophthalazin-2(1H)-yl) benzenesulfonamide
R1-10		4-(3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyridazin-1(4H)-yl) benzenesulfonamide
R1-11		4-(1-oxophthalazin-2(1H)-yl) benzenesulfonamide

Таблица 2. Ингибирующая активность исследуемых вновь синтезированных ингибиторов карбоангидразы по отношению к КА II типа (исследования in vitro)

Соединения	Константа ингибирования $K_i$ , нмоль
R1-4	0,081
R1-5	0,033
R1-10	0,44
R1-11	0,23
Ацетазоламид	12,0

В экспериментах по исследованию влияния четырех селективных ИКА было использовано 72 кроликов-самцов породы советская шиншилла массой тела 3,0-3,3 кг и 48 белых беспородных крыс массой тела 220-250 г содержащихся при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , влажности  $55 \pm 5\%$  и 12/12 часовом световом цикле, доступ к пище и воде был предоставлен без ограничений. Все манипуляции на глазу кроликов проводились врачом-офтальмологом под общей анестезией телазолом. ВГД кроликов определялось с помощью ветеринарного тонометра «ТопоVet» (Icare, Финляндия) предназначенного для работы с мелкими домашними животными. Исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, протокол №6 от 14.09.2023 г.



Все кролики были подразделены на 2 группы по 36 животных: первая группа – интактные кролики, вторая группа – с моделируемой «каолиновой глаукомой»: введение 0,1 мл 2% взвеси мелкодисперсного каолина в переднюю камеру глаза. В данном случае механизм воспроизведения глаукомы основан на нарушении оттока из нее ВГЖ [5]. После введения каолина уровень ВГД у кроликов достоверно и устойчиво повышался в опытном глазе с 3-их по 30-е сутки с 12-15 до 25-54 мм рт.ст.. Каждая группа подразделялась на 6 малых подгрупп по 6 животных в каждой: 1-я – интактные животные или животные с моделируемой глаукомой без лечения (в глаз закапывали физиологический раствор), 2-я – контрольная (в глаз закапывали 2% дорзоламид – дорзоламид-оптик, ЗАО «Лекко», РФ), с 3-й по 6-ю группу – опытные (в глаз закапывали 1% суспензию испытуемых препаратов). Правый глаз животных был опытный, левый – контрольный. Все препараты вводили по 1 капле в правый глаз кроликов. Продолжительность эксперимента 24 часа.

У белых крыс воспроизводилась адреналиновая модель глаукомы. Экспериментальная модель глаукомы создавалась при помощи внутрибрюшинного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида трижды в неделю, начиная с дозы 0,2 мг/кг и повышая ее на 0,1 мг/кг каждую последующую неделю до конца эксперимента. Стойкое повышение ВГД начиналось с 8-10 дня эксперимента. Выбор модели адреналин-индуцированной глаукомы обусловлен общим подходом к биологическим исследованиям в эксперименте, так как формируется характерный симптомокомплекс глаукомного процесса: повышение ВГД, дистрофические изменения трабекулярной зоны угла передней камеры, дегенерация ганглионарных клеток сетчатки, специфическая атрофия зрительного нерва [4].

Все животные были подразделены на 6 групп по 8 крыс в каждой: первая группа – контрольная (крысам в правый глаз закапывали физиологический раствор); крысам второй группы в правый глаз закапывали 2% суспензию дорзоламида; крысам с третьей по шестую группы в правый глаз закапывали 1% суспензию исследуемых соединений. Правый глаз животных был опытный, левый – контрольный. Все препараты вводили по 1 капле в правый глаз крыс. Продолжительность эксперимента 24 часа. И у крыс и у кроликов ВГД измерялось через 30 минут, 1 час, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 часов после закапывания препаратов.

Результаты подвергались статистической обработке при помощи программы БИОСТАТИСТИКА. Количество определений каждого показателя в различных опытах составляло 6-10. Для межгрупповых сравнений использовался критерий t Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [2].

## Результаты исследования

В ходе проводимого эксперимента все испытуемые соединения вводились как интактным кроликам, так и животным с моделируемой глаукомой (у кроликов воспроизводилась «каолиновая» модель, а у крыс – «адреналиновая»). Сравнение офтальмогипотензивной активности новых ИКА проводилось как друг с другом, так и с группами плацебо и теми животными, которым вводили дорзоламид.

Как видно из таблиц 3-5, во всех группах плацебо (животным в правый глаз закапывали физиологический раствор) на протяжении всего 24-часового эксперимента уровень ВГД как в опытном, так и контрольном глазе существенно не отличался от исходного фона. При закапывании в глаз интактных кроликов дорзоламида достоверное падение ВГД в опытном глазе происходило в течение 60 минут и продолжалось не менее 8 часов с максимумом эффекта через 4 часа после закапывания. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 6 и 24% от исходного фона ВГД животных. Поскольку системный эффект у дорзоламида отсутствует, то достоверных изменений ВГД в контрольном глазе не регистрировалось.

При использовании у интактных кроликов изучаемых соединений были получены следующие данные (табл. 3): достоверное снижение ВГД в опытном глазе при закапывании соединения R1-10 происходило в течение 30 минут, а R1-4 и R1-5 – в течение часа. Продолжительность офтальмогипотензивного эффекта всех трех соединений R1-4, R1-5 и R1-10 наблюдалась на протяжении 6 часов соответственно с максимумом эффекта через 2-4 часа после закапывания R1-4 и R1-5 и 0,5-3 часа при ведении R1-10. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 9 и 21% у соединения R1-4, 11-15% у соединения R1-5 и 9-13% у соединения

R1-10. Соединения R1-11 на уровень ВГД у интактных кроликов достоверного влияния не оказывало.

Таблица 3. Влияние соединений В14-16 на уровень ВГД у интактных кроликов (n=6)

Препарат	Глаз	Регистрация ВГД у кроликов $M \pm m$ мм рт.ст.						
		исходное	60 мин.	2 ч.	4 ч.	6 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	контроль	13,4±0,8	13,0±0,5	13,4±0,8	12,5±0,6	13,2±0,6	13,8±0,8	13,0±0,4
	опыт	12,2±0,2	11,9±0,5	11,0±1,0	11,0±0,6	11,8±0,2	12,2±0,2	11,8±0,6
Дорзоламид 2%	контроль	13,6±0,6	12,5±0,7	12,0±0,9	11,8±1,2	13,0±0,6	13,0±0,8	14,0±0,7
	опыт	12,4±0,2	10,3±0,7*	10,1±0,7*	9,5±0,8*	11,7±0,6*	12,0±0,6	12,5±0,3
R1-4	контроль	14,6±0,5	14,3±0,5	14,0±0,5	13,5±0,7*	13,4±0,7*	13,7±0,6*	14,2±0,7
	опыт	13,6±0,6	12,5±0,7*/*	11,2±0,2*/*	10,8±0,5*/*	11,9±0,5*/*	13,6±0,5	13,7±0,7
R1-5	контроль	13,8±0,7	14,2±1,1	14,5±0,9	14,5±0,9	14,1±0,4	14,1±0,3	14,4±0,8
	опыт	13,5±0,5	11,8±0,7*	11,7±0,5*/*	11,5±0,7*/*	12,3±0,8*	12,7±0,8	13,2±0,8
R1-10	контроль	14,3±0,4	14,3±0,6	14,2±0,7	14,2±0,9	13,2±0,6	14,7±0,6	14,5±0,8
	опыт	13,8±0,8	12,0±0,8*/*	13,2±0,8	12,5±0,7*	12,7±0,8*	13,3±0,8	14,5±0,8
R1-11	контроль	15,5±0,6	15,3±0,8	15,0±0,4	15,0±0,8	15,2±0,8	15,3±0,4	13,0±0,4
	опыт	15,2±0,6	15,0±1,1	14,7±1,1	14,8±0,6	14,8±0,6	15,3±0,4	15,2±0,6

Примечание: \* – достоверные отличия ВГД с исходными данными при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе; \*\* – достоверные отличия ВГД при  $p < 0,05$  между опытным и контрольным глазом

При коррекции у кроликов повышенного ВГД (вследствие введения в переднюю камеру глаза каолина) достоверное его снижение в опытном глазе при введении дорзоламида происходило в течение 2 ч. и продолжалось до 8 ч. с максимумом эффекта через 6 ч. после закапывания. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 5 и 21% от исходного фона ВГД животных. Достоверных изменений уровня ВГД на контрольном глазе не наблюдалось (табл. 4).

При введении соединения R1-4 достоверное снижение ВГД в опытном глазе происходило в течение 30 минут и продолжалось не более суток с максимумом эффекта на 8 ч. после закапывания. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 9 и 22% от исходного фона ВГД животных. На фоне терапии «каолиновой глаукомы» соединение R1-5 вызывало достоверное офтальмогипотензивное действие в течение 30 минут и продолжительностью более 24 ч. с максимумом эффекта на 8 час, сила снижения ВГД была 11-24%. Соединение R1-10 начинало действовать также в течение получаса и с продолжительностью действия более 24 ч. Максимум офтальмогипотензивного эффекта наблюдалась к 8 часу, а его сила на протяжении всего действия колебалась в районе 9-23%. При закапывании в большой глаз соединения R1-11 начало снижения ВГД наступало в течение 2 часов и длительностью терапевтического эффекта не менее 8 часов и его максимумом на 3-6 ч. после применения R1-11. Сила его офтальмогипотензивного действия была 24-28% (табл. 4).

Таблица 4. Влияние соединений В14-16 на уровень ВГД ( $M \pm m$  мм рт.ст.) у кроликов (n=6) в условиях «каолиновой» глаукомы.

Препарат	Глаз	Регистрация ВГД у кроликов $M \pm m$ мм рт.ст.						
		Исходное	60 мин.	2 ч.	4 ч.	6 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	Контроль	14,4±0,6	13,7±0,9	13,6±0,6	14,3±0,4	14,6±0,8	14,9±0,7	13,5±0,9
	Опыт	27,4±2,4	27,0±2,6	26,0±2,4	23,9±3,5	24,0±4,0	24,1±3,2	25,2±2,1
Дорзоламид 2%	Контроль	13,2±0,8	13,3±0,8	13,8±0,7	13,2±0,6	13,2±0,8	13,8±0,9	12,2±0,8
	Опыт	15,1±1,1	15,4±1,0	14,9±1,2	14,6±1,0	13,3±0,8	14,3±1,0	13,7±0,9
R1-4	Контроль	39,0±6,4	35,4±5,2*	34,0±6,5*	32,1±6,7*	31,3±6,2*	30,3±5,5*	34,0±6,9
	Опыт	14,3±0,6	14,0±0,6	13,3±1,0	13,0±0,9	13,1±0,8	13,6±1,2	14,3±1,4
R1-5	Контроль	30,0±4,4	26,1±4,4*	24,8±4,9	25,4±4,9*	25,6±4,2*	22,7±4,1*	24,1±4,8*
	Опыт	13,7±0,8	14,4±0,9	12,9±0,9	13,0±0,9	12,7±0,9	12,7±0,9	13,4±1,1
R1-10	Контроль	34,1±6,1	30,3±7,9*	28,4±6,6*	27,1±7,5*	26,7±6,6*	26,3±5,8*	27,9±6,6*
	Опыт	13,5±0,9	13,3±1,2	12,8±1,1	13,8±1,6	14,0±1,7	13,5±0,9	15,8±1,2*
R1-11	Контроль	32,5±4,5	27,2±5,0	24,6±6,0*	24,0±3,6*	23,3±5,0*	25,3±4,5*	30,0±5,8
	Опыт	35,5±5,5	30,5±7,5*	27,5±6,9*	27,4±7,9*	26,2±5,9*	25,0±6,4*	31,8±5,8

Примечание: \* – достоверные отличия ВГД с исходными данными при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе

При развитии «адреналиновой глаукомы» у крыс в подгруппе дорзоламида ВГД достоверно повысилось в левом глазе на 38%, а в правом – на 47%, в подгруппах соединений R1-4, R1-5, R1-10 и R1-11 соответственно 39% и 47%, 27% и 26%, 27% и 39%, 43% и 27% (разница внутри подгруппы и между подгруппами не достоверна). Все препараты закапывались в правый (опытный) глаз. При введении дорзоламида начало его достоверного офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось в течение первых 60 минут с длительностью более 8 часов при максимуме снижения на 3-4 час опыта; сила снижения ВГД составляла 17-22%. Однако на протяжении всего эксперимента регистрировалась достоверная разница в показателях ВГД по сравнению с периодом до введения адреналина. В контрольном глазе офтальмогипотензивный эффект отсутствовал (табл. 5).

При использовании соединения R1-4 начало эффекта на опытном глазе у крыс развивалось в течение 30 минут с продолжительностью более 24 часов и максимумом действия через 6 часов; сила снижения ВГД составляла 8-27%. На 6 часу эксперимента ВГД на опытном глазе достоверно не отличалось от интактного (до начала введения адреналина), то есть в течение 2-3 часов развивалась нормотензия. В контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось в течение 3 часов с длительностью до суток и, максимумом снижения на 6 час; сила снижения ВГД была 12-23%; время нормотензии как на опытном глазе (табл. 5).

На фоне применения R1-5 начало эффекта на опытном глазе у крыс развивалось в течение 2 часов с продолжительностью не менее 8 часов и с максимумом действия на 6 час; сила снижения ВГД составляла 6-28%. Нормотензия наблюдалась в течение 2-6 часов. На контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта не наблюдалось.

Соединение R1-10 способствовало снижению ВГД у крыс с «адреналиновой глаукомой» в течение 2 часов после приема. Длительность офтальмогипотензивного эффекта – более 24 часов с его максимумом на 4-8 часы опыта и с его силой снижения на 16-27%; время нормотензии с 2-х часов и до конца эксперимента. В контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось через 4 часа после закапывания препарата с длительностью до 24 часов, максимумом снижения на 4-8 часы; сила эффекта 15-26%; нормотензия на контрольном наблюдалась с 4 часов и до конца эксперимента.

При введении соединения R1-11 ВГД у крыс достоверно снижалось в течение 4 часов. Длительность терапевтического эффекта была не менее 24 часов с его максимумом на 6 часов и с его силой снижения на 14-30%; время нормотензии с 6 часов и до конца эксперимента. В контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось также через 4 часа с длительностью до 24 часов, с максимумом снижения на 6 часов и с силой эффекта 9-26%; нормотензия регистрировалась на 6 час эксперимента.

Таблица 5. Влияние соединений В14-16 на уровень ВГД ( $M \pm m$  мм рт.ст.) у белых крыс в условиях адреналин-индуцированной глаукомы при  $n=8$

Препарат	Глаз	Исходное	До лечения	30 мин.	2 ч.	4 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	Контроль	6,5±0,2	9,8±0,6*	9,5±0,9*	9,3±0,7*	9,2±0,5*	9,3±0,7*	9,3±0,7*
	Опыт	6,8±0,4	8,7±0,5*	9,7±0,6*	9,2±0,4*	9,0±0,4*	9,0±0,9*	8,9±0,9*
Дорзоламид 2%	Контроль	7,2±0,5	9,9±0,7*	9,3±0,7*	9,0±0,7*	8,8±0,6*	9,2±0,5*	9,4±0,7*
	Опыт	6,8±0,3	10,1±0,6*	9,2±0,4*	8,3±0,7**	8,0±0,5**	8,4±0,9**	9,5±0,6*
R1-4	Контроль	7,5±0,5	10,4±0,8*	9,8±0,9*	9,8±0,9*	9,8±0,6*	8,4±0,6**	8,8±0,6**
	Опыт	7,0±0,4	10,3±0,7*	9,5±0,9**	9,7±0,8**	8,3±0,7**	8,2±0,7**	8,8±0,4**
R1-5	Контроль	7,3±0,4	9,3±0,4*	10,0±0,6*	8,8±0,6**	8,0±0,6	8,0±0,4**	8,3±0,4*
	Опыт	7,3±0,4	9,2±0,5*	9,5±0,9*	7,9±0,6**	8,0±0,6**	8,0±0,4**	8,3±0,4*
R1-10	Контроль	7,5±0,4	9,5±0,6*	9,5±0,7*	8,2±0,4**	8,0±0,7**	8,0±0,4**	8,2±0,4**
	Опыт	6,7±0,4	9,3±0,4*	9,3±0,6*	7,8±0,6**	7,0±0,6**	6,8±0,4**	7,3±0,4**
R1-11	Контроль	7,5±0,4	10,7±0,9*	11,0±0,8*	9,8±0,6*	9,7±0,7**	9,5±0,6**	9,0±0,6**
	Опыт	8,2±0,8	10,4±1,4*	11,2±0,9*	9,5±1,1*	8,9±0,4**	9,2±0,9**	8,5±0,4**

Примечание: \* – достоверные отличия ВГД с исходными данными до введения адреналина (от нормы) при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе; \*\* – достоверные отличия ВГД с исходными данными после введения адреналина (после развития глаукомы) при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе

## Обсуждение результатов исследования

Анализируя данные, полученные в ходе эксперимента, можно утверждать, что влияние дорзоламида на ВГД интактных животных и уровень его снижения при различных моделях глаукомы в целом схож и сопоставим с литературными данными по его клинической эффективности [5].

Все четыре испытуемые соединения при их использовании на «каолиновой модели» глаукомы обладают большей офтальмогипотензивной активностью, чем в случае их применения у интактных животных.

В сравнении с дорзоламидом на модели «каолиновой глаукомы» R1-4, R1-5 и R1-10 обладают большей длительностью действия при более раннем начале офтальмогипотензивного эффекта; их сила терапевтического действия в целом сопоставима с дорзоламидом. У соединения R1-11 начало времени снижения ВГД, его продолжительность и максимум действия сопоставимы с дорзоламидом.

На модели «адреналиновой глаукомы» три соединения (R1-4, R1-10 и R1-11) показали большую длительность терапевтического эффекта, чем дорзоламид (8 и 24 часа), а R1-4 сравнимую с ним. Кроме этого, в отличие от дорзоламида, все 4 соединения не просто достоверно снижали ВГД от исходно повышенного уровня, но и способствовали его нормализации до исходно здорового состояния (развитию нормотензии): наиболее активен в этом направлении был R1-10, затем следовал R1-11. Соединение R1-4 обладало более быстрым началом действия, чем дорзоламид (30 минут против 60 минут), а вещество R1-11 вызывало более мощный (+36%) офтальмогипотензивный эффект.

Анализ зависимости фармакологических эффектов от химического строения препаратов показал, что соединения с дигидропиридиновым радикалом (R1-4 и R1-10) показывают более продолжительную офтальмогипотензивную активность, чем соединения с оксофталазиновым радикалом (R1-5 и R1-11). А замена метильного радикала R1-10 на метоксифениловый у R1-4 не способствовала усилению терапевтических возможностей препаратов.

## Заключение

К настоящему времени глаукома является важнейшей причиной развития необратимой слепоты у человека. Повышение ВГД одновременно является как важнейшим звеном патогенеза заболевания, так и основной точкой приложения антиглаукоматозных средств, к которым относятся и ингибиторы карбоангидразы. Однако современные препараты ингибиторов карбоангидразы не имеют селективности по отношению к тем изоформам фермента, которые ответственны за образование ВГЖ, что во многом и определяет наличие у них наличие определенных побочных эффектов. Внедрение в медицинскую практику селективных блокаторов карбоангидраза II типа, которой принадлежит наиболее важная роль в образовании ВГЖ, позволит создать более эффективные и, в то же время, более безопасные лекарственные средства для лечения глаукомы.

В процессе проведенного эксперимента было изучено 4 перспективных соединения (R1-4, R1-5, R1-10, R1-11 данным исследований *in vitro*) из группы селективных блокаторов карбоангидраза II типа. На «каолиновой» (кролики) и «адреналиновой» (крысы) моделях глаукомы было показано, что все испытуемые соединения показали большую или по крайней мере не меньшую терапевтическую эффективность, чем дорзоламид. Также было показано, что соединения с дигидропиридиновым радикалом показывают более продолжительную офтальмогипотензивную активность, чем соединения с оксофталазиновым радикалом, а замена метильного радикала на метоксифениловый не способствовала усилению терапевтических возможностей исследуемых соединений. Из изученных соединений (R1-4, R1-5, R1-10 и R1-11) более эффективным и перспективным для дальнейших исследований является R1-10.

## Литература (references)

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: «Практика», 1998. – 459 с. [Glants, S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Medical and biological statistics. – Moscow: «Praktika», 1998. – 459 p. (in Russian)]
2. Еричев В.П., Хачатрян Г.К., Хомчик О.В. Современные направления в изучении патогенеза первичной глаукомы // Вестник офтальмологии. – 2021. – №5. – С. 268-274. [Erichiev V.P., Hachatryan G.K., Homchik O.V. *Vestnik oftal'mologii*. Bulletin of Ophthalmology. – 2021. – N5. – P. 268-274. (in Russian)]
3. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1 // Офтальмология. – 2020. – №7. – С. 542-549. [Kurysheva N.I. *Oftal'mologiya*. Ophthalmology. – 2020. – N7. – P. 542-549. (in Russian)]
4. Михейцева И.Н. Моделирование глаукомы и адреналиновый стресс // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2014. – №4. – С. 427-437. [Mihejceva I. N. *ZHurnal klinichnih ta eksperimental'nih medichnih doslidzhen'*. Journal of clinical and experimental medical research. – 2014. – N4. – P. 427-437. (in Russian)]
5. Пригожина А.Л. Патологическая анатомия и патогенез глаукомы. – М.: «Медицина», 1966. – С. 173-174. [Prigozhina A.L. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez glaukomy*. Pathological anatomy and pathogenesis of glaucoma. – Moscow: «Meditsina», 1966. – P. 173-174. (in Russian)]
6. Doozandeh A, Yazdani A. Neuroprotection in glaucoma // Journal Ophthalmic&Vision Research. – 2016. – V.11, N2. – P. 209-220.
7. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology, 15th Ed. – McGraw-Hill, 2021. – 994 p.
8. Krasavin M., Korsakov M., Dorogov M. et al. Probing the 'bipolar' nature of the carbonic anhydrase active site: aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic CA I and CA II isoforms // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – V.28. – P. 334-347.
9. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T. et al. Heterocyclic periphery in the design of carbonic anhydrase inhibitors: 1,2,4-Oxadiazol-5-yl benzenesulfonamides as potent and selective inhibitors of cytosolic hCA II and membrane-bound hCA IX isoforms // Bioorganic Chemistry. – 2018. – V.76. – P. 88-97.
10. Supuran C.T., Scozzafava A., Ilies M.A., Briganti F. Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis of sulfonamides incorporating 2,4,6-trisubstituted-pyridinium-ethylcarboxamido moieties possessing membrane-impermeability and in vivo selectivity for the membrane-bound (CA IV) versus the cytosolic (CA I and CA II) isozymes // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2000. – V.15, N4. – P. 381-401.
11. Vernazza S., Tirendi S., Bassi A.M. et al. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – V.30, N9. – P. 3172.

## Информация об авторах

*Хохлов Александр Леонидович* – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ректор Ярославского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО. E-mail: al460935@yandex.ru

*Тюшина Алена Николаевна* – инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: denezhkina89@mail.ru

*Федоров Владимир Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, начальник научного отдела института фармации Ярославского государственного медицинского университета. E-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

*Корсаков Михаил Константинович* – доктор химических наук, профессор, директор Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: mkkors@mail.ru

*Вдовиченко Владимир Петрович* – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра фармакологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vmariposa60@yahoo.com

*Шетнев Антон Андреевич* – кандидат химических наук, начальник отдела фармацевтической разработки Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: zlodeus@gmail.com

*Попова Анастасия Александровна* – инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: oftakit.popova@yandex.ru

Исследование поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы»).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.09.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 612.112.9:616.348-002.44-085-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.4 EDN: DCAJUT

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАКСЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У МЫШЕЙ  
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

© Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В., Сериков В.С., Антопольская Е.В., Ляшев Ю.Д.

*Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3**Резюме*

**Цель.** Изучение фармакологического эффекта мелаксена на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в стенке ободочной кишки у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

**Методика.** Язвенный колит моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия в кипяченой воде на 5 суток. Животных выводили из эксперимента на 5, 7 и на 28 сутки. Мелаксен применяли интрагастрально в дозе 0,5 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита. Препарат сравнения сульфасалазин вводили в объеме 0,3 мл интрагастрально в дозе 200 мг/кг массы тела в течение 7 суток. Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 в гомогенате медиального отдела ободочной кишки определяли методом ИФА.

**Результаты.** У мышей с экспериментальным язвенным колитом установлено повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-17 на 5-7 сутки развития заболевания по сравнению с интактной группой. Содержание ИЛ-4 снижалось на 5 и 7 сутки эксперимента, а концентрации ИЛ-10, напротив, увеличивалась. На 28 сутки концентрация ИЛ-6 была достоверно выше, чем у интактных мышей. Применение мелаксена вызывало снижение ИЛ-1 $\beta$  на 36,6 и 40,4%, ИЛ-6 на 43,2% (5 сутки только), ИЛ-17 на 45,6 и 42,6%. На 28 сутки показано дальнейшее снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Введение мелаксена вызывало увеличение концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 на 5-7 сутки по сравнению с контрольной группой. При хроническом колите не установлено влияния мелаксена на содержание противовоспалительных цитокинов. Фармакологический эффект мелаксена выше, чем у сульфасалазина.

**Заключение.** Корректирующее действие мелаксена на продукцию воспалительных цитокинов связано, по-видимому, с угнетением активности Th1-лимфоцитов.

*Ключевые слова:* язвенный колит, мелаксен, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, мыши.

**THE EFFECT OF MELAXEN ON CYTOKINES CONTENT IN MICE  
WITH EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS**

Liashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V., Serikov V.S., Antopol'skaya E.V., Lyashev Yu.D.

*Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., 305041, Kursk, Russia**Abstract*

**Objective.** Study of the pharmacological effect of melaxen on the pro- and anti-inflammatory cytokines content of in the colonic wall in mice with experimental ulcerative colitis.

**Methods.** Ulcerative colitis was simulated by replacing drinking water with a 5% solution of dextran sodium sulfate in boiled water for 5 days. Animals were removed from the experiment on the 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days. Melaxen was administered intragastrically at a dose of 0.5 mg/kg body weight in a volume of 0.3 ml once a day for 7 days from the onset of ulcerative colitis simulation. The reference drug sulfasalazine was administered intragastrically in a volume of 0.3 ml at a dose of 200 mg/kg body weight for 7 days. The content of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 in the homogenate of the medial colon was determined by ELISA.

**Results.** An increase in the IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17 concentration was found on the 5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> days of disease development in mice with ulcerative colitis compared to the naïve group. The IL-4 content decreased on the 5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> days of the experiment, while the IL-10 concentration, on the contrary, increased. The IL-6

concentration was significantly higher than in naïve mice on the 28<sup>th</sup> day. The melaxen administration caused a decrease in IL-1 $\beta$  by 36.6 and 40.4%, IL-6 by 43.2% (only on day 5), IL-17 by 45.6 and 42.6%. A further decrease in the IL-1 $\beta$  and IL-6 concentration was shown on the 28<sup>th</sup> day. The melaxen administration caused an increase in the anti-inflammatory IL-4 and IL-10 concentrations on the 5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> days compared to the control group. No effect of melaxen on the content of anti-inflammatory cytokines has been established in chronic colitis. The pharmacological effect of melaxen is higher than sulfasalazine one.

**Conclusion.** The corrective melaxen effect on the inflammatory cytokines production is apparently associated with the suppression of the Th1 lymphocytes activity.

*Keywords:* ulcerative colitis, melaxen, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, mice.

## Введение

Повышение эффективности лечения язвенного колита (ЯК) – важная проблема современной фармакологии и гастроэнтерологии. Несмотря на широкий перечень лекарственных препаратов, применяемых в терапии ЯК, включая 5-аминосалицилаты, кортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты, частота развития тяжелых форм и осложнений при этом заболевании остается достаточно высокой [1]. Хотя терапевтические возможности лечения ЯК расширяются, 10-20% пациентов по-прежнему нуждаются в проктоколэктомии при резистентности к медикаментозному лечению заболеванию. Ключом к преодолению этого терапевтического потолка может стать точная и персонализированная терапия [2]. В этой связи использование в лечении ЯК препаратов с широким спектром фармакологической активности, включая иммуномодулирующее, антиоксидантное, мембранопротективное действие, представляет несомненный интерес. Одним из таких лекарственных средств является мелаксен, действующим веществом которого является эпифизарный гормон мелатонин. Ранее показано корригирующее влияние мелатонина на течение ЯК у пациентов, что проявлялось снижением SCCAI (простой клинический индекс активности колита) и концентрации фекального кальпротектина у пациентов [3], уменьшением патологического укорочения толстого кишечника у животных с экспериментальным ЯК [4]. Однако механизм терапевтического действия мелатонина при ЯК требует дальнейшего исследования.

Цель работы – изучение фармакологического эффекта мелаксена на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в стенке ободочной кишки у мышей с экспериментальным ЯК.

## Методика

Эксперименты выполнены на 67 мышах-самцах линии Balb/C весом 21-23 г. из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Были сформированы следующие группы животных: 1) интактная (4 особи); 2) контрольная группа (21 особь); 3) группа ЯК+мелаксен (21 особь); 4) группа ЯК+сульфасалазин (21 особь). Экспериментальный ЯК моделировали традиционным методом – заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия (ДСН) (M<sub>w</sub>=40000, «PanReac-AppliChem», ФРГ) в кипяченой воде на 5 суток [5]. На 5, 7 и 28 сутки животных 2-4 групп выводили из эксперимента цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом (n=7 на каждом сроке эксперимента).

Мелаксен (компания «Unipharm», США) вводили внутривенно в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 0,5 мг/кг в объеме 0,3 мл в течение 7 суток с начала моделирования ЯК. Выбор дозы основывается на данных литературы о высокой эффективности мелаксена в этой дозе [6]. Препарат сравнения сульфасалазин («КРКА», Словения) применяли мышам также внутривенно в виде суспензии в физрастворе в дозе 200 мг/кг в объеме 0,3 мл семикратно с начала моделирования ЯК [7]. Физраствор животным контрольной группы вводили внутривенно (0,3 мл) 1 раз в сутки 7 дней.

После эвтаназии у экспериментальных животных извлекали ободочную кишку, выделяли медиальный отдел, вскрывали его продольным разрезом по краю прикрепления брыжейки, промывали фосфатно-солевым буфером (pH=7,4, 0,01M) и ткань (50 мг) гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма в течение 10 минут. Центрифугирование гомогената выполняли на центрифуге SL-16R («Thermo Fisher Scientific», Германия) в течение 10 минут при 3000 об/мин. Полученный супернатант замораживали при t=-40°C и хранили не более 2 месяцев.



Содержание интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, определяли в гомогенате медиального отдела ободочной кишки методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных наборов фирмы Cloud-Clone Corp. (США) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dunex Technologies, США) согласно прилагаемой инструкции.

Исследование выполнено в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [8, 9], положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 года (86/609 ЕС) и Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.). Проведение экспериментов по теме диссертационного исследования было одобрено Региональным этическим комитетом (РЭК) (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №1 от 03.04.2023).

При статистической обработке полученных результатов определяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий по критерию Левена. Непараметрический U-критерий Манна-Уитни использовали для проверки статистических гипотез. Небольшой размер выборок, разный характер распределения в вариационных рядах и неравенство дисперсий при сравнении групп определили выбор методов непараметрической статистики. Результаты представлены как медиана (Me) нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica версия 13.

## Результаты исследования

У мышей с экспериментальным ЯК отмечается увеличение содержания провоспалительных ИЛ в стенке медиального отдела ободочной кишки в острый период развития заболевания (табл. 1). Особенности их динамики проявлялись следующим: повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 было максимальным на 5 сутки развития ЯК (в 3,94 и 6,75 раз соответственно,  $p=0,0107$ ). На 7 сутки эксперимента содержание этих ИЛ несколько снижалось, но оставалось выше, чем в интактной группе: в 3,35 и 3,0 раза соответственно ( $p=0,0107$ ). Концентрация ИЛ-17 достигала максимального значения на 7 сутки развития ЯК и была в 6,21 раза выше по сравнению с интактной группой ( $p=0,0107$ ). На 5 сутки содержание этого провоспалительного цитокина была несколько ниже, но в 5,85 раза выше, чем у интактных мышей ( $p=0,0107$ ).

Изменения концентрации противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-10, имели разнонаправленный характер (табл. 2). Если содержание ИЛ-4 снижалось на 5 и 7 сутки эксперимента на 46,5% и в 2,35 раза соответственно ( $p=0,0107$ ), то концентрации ИЛ-10, напротив, увеличивались: ИЛ-10 - в 4,15 и 5,75 раза ( $p=0,0107$ ) по сравнению с интактной группой. На 28 сутки концентрация ИЛ-6 была достоверно выше в 2,5 раза, чем у интактных мышей ( $p=0,0107$ ), а содержание других исследованных ИЛ не отличалось достоверно у интактных и контрольных мышей. Мелаксен оказывал иммуномодулирующее влияние на концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов в стенке ободочной кишки. На 5 сутки содержание провоспалительных цитокинов снижалось: ИЛ-1 $\beta$  на 36,6% ( $p=0,0022$ ), ИЛ-6 на 43,2% ( $p=0,0049$ ), ИЛ-17 на 45,6% ( $p=0,0022$ ). На 7 сутки установлено значимое уменьшение концентрации ИЛ-1 $\beta$  40,4% ( $p=0,0022$ ), и ИЛ-17 на 42,6% ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,0022$ ). На 28 сутки показано снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  на 30,0% ( $p=0,0152$ ) и ИЛ-6 на 23,3% ( $p=0,0073$ ). Введение мелаксена вызывало увеличение концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 на 5 сутки на 15,9% ( $p=0,0409$ ) и 109,9% ( $p=0,0022$ ), а на 7 – на 37,5% и 52,5% ( $p=0,0022$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой. При хроническом колите не установлено влияния мелаксена на содержание противовоспалительных цитокинов ( $p>0,05$ ).

Применение сульфасалазина вызывало снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-17 на 5 сутки эксперимента на 29,1% ( $p=0,0049$ ), на 43,2% ( $p=0,0106$ ) и на 33,3% ( $p=0,0022$ ) по сравнению с контрольной группой на 5 сутки эксперимента соответственно. На 7 сутки после начала моделирования ЯК в группе ЯК+мелаксен содержание ИЛ-1 $\beta$  ниже на 37,2% ( $p=0,0073$ ), а ИЛ-17 на 41,7% ( $p=0,0022$ ), а на 28 день только ИЛ-1 $\beta$  на 16,8% ( $p=0,0409$ ). Введение сульфасалазина приводило к повышению концентрации ИЛ-10 на 52,8% ( $p=0,0106$ ) на 5 сутки эксперимента, ИЛ-10 и ИЛ-4 на 31,4% и на 33,3% ( $p=0,0049$ ) на 7 день. Не установлено значимых изменений содержания противовоспалительных цитокинов при применении сульфасалазина мышам с экспериментальным ЯК.

Таблица 1. Влияние мелаксена и сульфасалазина на содержание провоспалительных цитокинов в медиальном отделе толстого кишечника мышей с экспериментальным язвенным колитом, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Срок эксперимента	Содержание ИЛ-1β в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)	Содержание ИЛ-6 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)	Содержание ИЛ-17 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)
Интактная (n=4)		34,0 [31,6; 56,0]	1,2 [0,9; 1,4]	3,9 [1,2; 7,8]
Контрольная (язвенный колит+физраствор) (n=21)	5 сутки	134,0 [120,0; 142,0] <sup>х</sup> , p=0,0107	8,1 [5,8; 8,3] <sup>х</sup> , p=0,0107	22,8 [20,1; 24,2] <sup>х</sup> , p=0,0107
	7 сутки	114,0 [106,0; 119,0] <sup>х</sup> , p=0,0107	3,6 [3,4; 4,1] <sup>х</sup> , p=0,0107	24,2 [23,2; 28,6] <sup>х</sup> , p=0,0107
	28 сутки	61,4 [58,1; 79,0], p=0,1082	3,0 [2,8; 3,6] <sup>х</sup> , p=0,0107	9,9 [6,1; 11,3], p=0,1082
Группа язвенный колит+мелаксен в дозе 0,5 мг/кг (n=21)	5 сутки	85,0 [81,1; 92,0] <sup>*</sup> , p=0,0022	4,6 [3,6; 5,0] <sup>*</sup> , p=0,0049	12,4 [11,9; 14,3] <sup>*</sup> , p=0,0022
	7 сутки	68,0 [65,4; 71,1] <sup>*</sup> , p=0,0022	3,2 [3,1; 3,6], p=0,3711	13,9 [12,4; 15,4] <sup>*</sup> , p=0,0022
	28 сутки	43,0 [30,8; 58,0] <sup>*</sup> , p=0,0152	2,3 [2,1; 2,6] <sup>*</sup> , p=0,0073	6,7 [2,8; 8,4], p=0,2013
Группа язвенный колит+сульфасалазин в дозе 200 мг/кг (n=21)	5 сутки	95,0 [82,0; 95,3] <sup>*</sup> , p=0,0049	4,6 [4,0; 6,4] <sup>*</sup> , p=0,0106	15,2 [14,1; 18,1] <sup>*</sup> , p=0,0022
	7 сутки	71,6 [69,0; 78,2] <sup>*</sup> , p=0,0073	3,6 [3,6; 3,9], p=0,7983	14,1 [12,9; 18,9] <sup>*</sup> , p=0,0022
	28 сутки	51,1 [36,0; 64,0] <sup>*</sup> , p=0,0409	2,3 [2,0; 2,4] <sup>*</sup> , p=0,0088	7,4 [5,3; 8,4], p=0,1102

Примечание: <sup>х</sup> – p<0,05 сравнению с интактной группой; <sup>\*</sup> – p<0,05 сравнению с контрольной группой

При сравнении групп ЯК+мелаксен и ЯК+сульфасалазин показано, что эффект мелаксена выше, чем сульфасалазина, что проявлялось более высокими значениями ИЛ-10 на 5 (на 23,2%, p=0,0106) и 7 сутки (на 16,0%, p=0,0049) эксперимента.

## Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования подтверждают данные литературы о повышении концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и падении содержания ИЛ-4 в стенке ободочной кишки в острый период развития ЯК (5 и 7 сутки) [10, 11]. Снижение содержания интерлейкинов у мышей с хроническим ЯК у животных объясняется, по-видимому, увеличением В-лимфоцитов в клеточной популяции толстого кишечника по сравнению с острым процессом [12]. В работе установлен модулирующий эффект мелаксена на концентрацию про- и противовоспалительных ИЛ у мышей с экспериментальным ЯК, что проявляется уменьшением содержания ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, а также увеличением ИЛ-10 и ИЛ-4 в различные периоды развития заболевания. Причем, указанный эффект препарата выше, чем у сульфасалазина, и это подтверждается статистически достоверными различиями концентрации ИЛ-10 у мышей с ЯК, получавших мелаксен и сульфасалазин. Ранее показано, что ИЛ-10 обладает ингибирующим влиянием на Th1-индуцированный иммунный ответ и продукцию провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6), активирует регуляторные Т-клетки (Treg) [13]. Таким образом, действие мелаксена на ИЛ-10 указывает на наличие у препарата выраженного противовоспалительного эффекта.

Мелатонин синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника, причем общая продукция в 400 раз превышает аналогичный показатель эпифиза [14]. Экзогенный мелатонин накапливается в стенке кишечника [14] и снижает секрецию провоспалительных цитокинов и активность миелопероксидазы у мышей с ожирением и ЯК [4]. Таким образом, полученные в работе результаты указывают на наличие у мелаксена выраженного противовоспалительного действия при экспериментальном ЯК, механизм которого связан, по-видимому, с угнетением активности Th1-

лимфоцитов. Эти данные открывают перспективы использования мелаксена, как компонента комплексной терапии ЯК у пациентов.

Таблица 2. Влияние мелаксена и сульфасалазина на содержание противовоспалительных цитокинов в медиальном отделе толстого кишечника мышей с экспериментальным язвенным колитом, Ме [Q1; Q3]

Группа	Показатели	Срок эксперимента	Содержание ИЛ-4 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)	Содержание ИЛ-10 в медиальном отделе толстого кишечника (пг/мг белка ткани)
Интактная (n=4)			56,5 [54,0; 60,0]	3,88 [1,18; 7,8]
Контрольная (язвенный колит+физраствор) (n=21)		5 сутки	30,2 [28,0; 32,0] <sup>x</sup> , p=0,0107	16,1 [14,4; 18,9] <sup>x</sup> , p=0,0107
		7 сутки	24,0 [21,0; 28,0] <sup>x</sup> , p=0,0107	22,3 [18,4; 24,3] <sup>x</sup> , p=0,0107
		28 сутки	64,0 [40,0; 86,0], p=0,7768	4,2 [2,0; 12,2], p=0,3951
Группа язвенный колит+мелаксен в дозе 0,5 мг/кг (n=21)		5 сутки	35,0 [34,0; 36,0]*, p=0,0409	33,8 [32,8; 54,1] <sup>*1</sup> , *p=0,0022 <sup>1</sup> p=0,0106
		7 сутки	33,0 [29,2; 36,0]*, p=0,0060	34,0 [30,1; 38,2] <sup>*1</sup> , *p=0,0022 <sup>1</sup> p=0,0298
		28 сутки	55,0 [47,0; 62,0], p=0,7015	25,9 [3,0; 30,3], p=0,4472
Группа язвенный колит+сульфасалазин в дозе 200 мг/кг (n=21)		5 сутки	34,0 [32,0; 38,0], p=0,0639	24,6 [24,1; 26,8]*, p=0,0106
		7 сутки	32,0 [30,0; 38,0]*, p=0,0049	29,3 [26,9; 30,4]*, p=0,0049
		28 сутки	52,0 [45,0; 56,8], p=1,00	15,2 [3,9; 18,2], p=0,2502

Примечание: <sup>x</sup> – p<0,05 сравнению с интактной группой; \* – p<0,05 сравнению с контрольной группой; <sup>1</sup> – p<0,05 сравнению с группой ЯК+сульфасалазин

## Выводы

1. Повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, а также снижение содержания ИЛ-4 в стенке ободочной кишки установлено в разные периоды развития экспериментального ЯК.
2. Применение мелаксена оказывает противовоспалительное действие на развитие ЯК, что проявляется падением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17 и увеличением содержания ИЛ-10 и ИЛ-4 в разные периоды развития экспериментального ЯК.
3. Противовоспалительный эффект мелаксена при экспериментальном ЯК выше, чем у сульфасалазина.

## Литература (references)

1. Арушанян Э.Б., Семенов С.В., Боташева В.С., Наумов С.С. Сравнительное влияние цеелекоксиба, мелатонина и их комбинации на гематологические и морфологические показатели воспалительного процесса у крыс с формалиновым артритом // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т.81, №6. – С. 20-23. [Arushanyan E.B., Semenov S.V., Botasheva V.S., Naumov S.S. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2018. – V.81, №6. – P. 20-23. (in Russian)]
2. Гао Ю., Постовалова Е.А., Добрынина М.Т., Макарова О.В. Половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови, брыжеечных лимфатических узлах и ободочной кишке при экспериментальном хроническом язвенном колите // Иммунология. – 2018. – Т.39(1). – P. 32-38. [Gao Yu., Postovalova E.A., Dobrynina M.T., Makarova O.V. *Immunologiya*. Immunology. – 2018. – V.39(1). – P. 32-38. (in Russian)]
3. Золотова Н.А., Диатроптов М.Е., Чернышева М.Б., Хочанский Д.Н. Цитокины в ободочной кишке самцов мышей C57BL/6 при остром и хроническом декстраниндуцированном колите. Цитокины и воспаление. – 2015. – Т.14(2). – С. 70-76. [Zolotova N.A., Diatroptov M.E., Chernysheva M.B., Khovansky D.N. *Citokiny i vospalenie*. Cytokines and inflammation. – 2015. – V.14(2). – P. 70-76. (in Russian)]
4. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №1. – С. 80-92. [Lipatov V.A., Severinov D.A.,

- Kryukov A.A., Saakyan A.R. *Rossiiskii medico-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2019. – V.27, N1. – P. 80-92. (in Russian)]
5. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №2. – С. 245-257. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. *Rossiiskii medico-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2019. – V.27, N2. – P. 245-257. (in Russian)]
  6. Мотов В.С., Быкова А.В., Быков В.В., Хазанов В.А., Венгерровский В.А.. Протективное действие производного аминокуанидина на модели язвенного колита у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т.84, №5. – С. 6-10. [Motov V.S., Bykova A.V., Bykov V.V. Khazanov V.A., Vengerovskii A.I. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2021. – V.84, N5. – P. 6-10. (in Russian)]
  7. Хомякова Т.И., Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Хомяков Ю.Н.. Моделирование острого и хронического колита у мышей // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.7, №3. – С. 148-159. [Khomyakova T.I., Zolotova N.A., Hochanskiy D.N., Khomyakov Yu.N. *Lecheniye i Pprofilaktika*. Therapy and Prophylaxis. – 2013. – V.7 N3. – P. 148-159. (in Russian)]
  8. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В. и др. Язвенный колит (K51), взрослые // Колопроктология. – 2023. – Т.22, №1. – С. 10-44. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V. i dr. *Koloproktologiya*. Coloproctology. – 2023. – V.22, N1. – P. 10-44. (in Russian)]
  9. Katsannos K.H., Papadakis K.A. Inflammation bowel disease: Updates on Molecular targets for biologics // Gut Liver. – 2017. – V.11(4). – P. 455-463.
  10. Le Berre, Honap C.S., Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis // Lancet. – 2023. – V.402. – P. 571-584.
  11. Pan S., Hong F., Li L., Guo Y. et al. Melatonin Attenuates Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis in Obese Mice // Pharmaceuticals. – 2021. – N8(14). – P. 822.
  12. Shahrokh S., Qobadighadikolaei R., Abbasinazari M., Haghazali M. Efficacy and Safety of Melatonin as an Adjunctive Therapy on Clinical, Biochemical, and Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2021. – V.20, N2. – P. 197-205.
  13. Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis // Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. – 2018. – V.30, N1. – P. 1-10.
  14. Zhao Z.X., Yuan X., Cui Y.Y. et al. Melatonin Mitigates Oxazolone-Induced Colitis in Microbiota-Dependent Manner // Frontiers in Immunology. – 2022. – V.12. – P. 783-806.

### Информация об авторах

Ляшев Андрей Юрьевич – соискатель кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: andr.liashev@yandex.ru

Маль Галина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: malgs@kursksmu.net

Солин Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии и гистологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: medps@yandex.ru

Сериков Вадим Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: serikovvs@kursksmu.net

Антопольская Елена Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: antopolskayaev@kursksmu.net

Ляшев Юрий Дмитриевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: ljashevud@kursksmu.net

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.11.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616.155

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.5 EDN: ENMREQ

**СОВРЕМЕННЫЕ ТRENДЫ СТРУКТУРЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ**

© Степанькова Е.А., Сухорукова А.О.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме*

**Цель.** Изучить этиологическую структуру и антимикробную чувствительность возбудителей инфекций мочевых путей у беременных.

**Методика.** В рамках собственного проспективного исследования была определена структура возбудителей ИМП у беременных в г. Смоленске и проанализирована их антимикробная чувствительность 155 изолятов, выделенных от пациенток с различными формами ИМП. Для анализа данных использовалась онлайн платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности AMRcloud.

**Результаты.** Основными возбудителями инфекций мочевых путей у беременных были микроорганизмы порядка Enterobacterales (94,6%), в том числе *E. coli* была возбудителем у 46,4% беременных. Максимальную микробиологическую активность против *E. coli* продемонстрировали фосфомицин (100,0%), нитрофурантоин (100,0%) и цефалоспорины II-IV поколений, что согласуется с данными других эпидемиологических исследований. Отмечается низкий уровень чувствительности изолятов кишечной палочки к амоксициллину/клавуланату (86,6%), триметоприму/сульфаметоксазолу (78,9%) и ципрофлоксацину (84,6%).

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными возбудителями ИМП у беременных являются энтеробактерии, а наиболее частый уропатоген – кишечная палочка. Препаратами для стартовой эмпирической терапии ИМП у беременных могут быть фосфомицин, нитрофурантоин и цефалоспорины III-IV поколений. Данные собственного проспективного исследования в целом не отличались от результатов общероссийских эпидемиологических исследований.

*Ключевые слова:* беременность, инфекции мочевых путей, уропатогены, антибактериальные препараты, антимикробная резистентность.

**MODERN TRENDS IN THE STRUCTURE OF UTI PATHOGENS IN PREGNANCY AND THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE**

Stepankova E.A., Suhorukova A.O.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To study the etiological structure and antimicrobial susceptibility of pathogens of urinary tract infection in pregnancy.

**Methods.** Within the framework of our own prospective study, we determined the structure of UTI pathogens in pregnant women and analysed their antimicrobial susceptibility of 155 isolates isolated from pregnant women with various forms of UTI. The online antibiotic resistance data analysis and sharing platform AMRcloud was used to analyse the data.

**Results.** The main causative agents of urinary tract infections in pregnant women were microorganisms of the order Enterobacterales (94.6%), including *E. coli* was the causative agent in 46.4% of pregnant women. Maximum microbiological activity against *E. coli* was demonstrated by fosfomycin (100.0%), nitrofurantoin (100.0%) and cephalosporins of II-IV generations, which is consistent with the data of other epidemiological studies. There was a low level of sensitivity of *E. coli* isolates to amoxicillin/clavulanate (86.6%), trimethoprim/sulfamethoxazole (78.9%) and ciprofloxacin (84.6%).

**Conclusion.** The results of the study suggest that the main causative agents of UTIs in pregnant women are Enterobacteriaceae and the most frequent uropathogen is *Escherichia coli*. Fosfomycin, nitrofurantoin and III-IV generation cephalosporins may be the starting empirical therapy for UTIs in pregnant women. The data of our own prospective study generally did not differ from the results of nationwide epidemiological studies.

**Keywords:** pregnancy, urinary tract infection, uropathogens, antibiotic, antimicrobial resistance.

## Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) во время беременности являются актуальной проблемой, так как могут оказывать негативное влияние на течение беременности и состояние плода [1, 2]. Учитывая высокую вероятность развития осложнений, ИМП у беременных требуют проведения незамедлительной антибиотикотерапии [5]. Адекватный антимикробный препарат должен быть не только безопасен для матери и плода, но и иметь достаточный спектр микробиологической активности и низкий уровень антимикробной резистентности. Так, например, в России уровень резистентности к традиционно используемым врачами ингибиторозащищенным аминопенициллинам достигает 45% [3]. В связи с этим врачу – акушеру-гинекологу важно знать актуальную структуру возбудителей инфекций мочевых путей и знать современное состояние их антибактериальной чувствительности.

Цель – изучить этиологическую структуру и антимикробную чувствительность возбудителей инфекций мочевых путей у беременных.

## Методика

Данное исследование «МИРАБ» является проспективным эпидемиологическим исследованием, в которое были включены 150 беременных женщин с бессимптомной бактериурией и клиническими и/или лабораторными признаками инфекций мочевых путей. Беременные находились на учете по беременности или лечению в различных структурных акушерско-гинекологических подразделениях г. Смоленска (женская консультация, отделения патологии беременности). Всем им было проведено бактериологическое исследование средней порции мочи согласно протоколу преаналитического этапа бактериологического исследования мочи. Идентификация возбудителей и определение антимикробной чувствительности проводилось на базе различных микробиологических лабораторий структурных подразделений. Получив окончательные результаты посевов мочи, мы использовали онлайн-платформу AMRcloud для аналитической обработки данных об устойчивости к антимикробным препаратам [6]. Было проведено сравнение собственных данных по антимикробной чувствительности *E. coli* с данными крупных многоцентровых Российских исследований, направленных на изучение возбудителей инфекций мочевых путей (АРИМБ (2003 г.), ДАРМИС (2010 г.) и ДАРМИС-2018) [7, 8, 10]. Статистическая обработка результатов и их графическое представление проводились в программе Microsoft Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

Всего от 150 беременных женщин с бессимптомной бактериурией (64,6%) и лабораторными и/или клиническими признаками инфекций мочевых (35,4%) путей было выделено 155 бактериальных изолятов, 142 из которых были представители порядка Enterobacterales. Их соотношение было распределено следующим образом: *E. coli* – 46,48%, *E. faecalis* – 36,62%, *K. pneumoniae* – 9,16%, *P. mirabilis* – 3,52%, *S. agalactiae* – 2,11%, *E. cloacae* – 2,11% (рис. 1).

Проводилось определение чувствительности выделенных 142 изолятов порядка Enterobacterales, к антимикробным препаратам. Панель тестируемых антибиотиков выглядела следующим образом: амикацин (n=32), амоксициллин/клавуланат (n=82), ампициллин (n=53), гентамицин (n=83), нитрофурантоин (n=39), триметоприм/сульфаметоксазол (n=23), фосфомицин (n=128), цефепим (n=35), цефтазидим (n=37), цефуроксим (n=50), ципрофлоксацин (n=89), эртапенем (n=26).

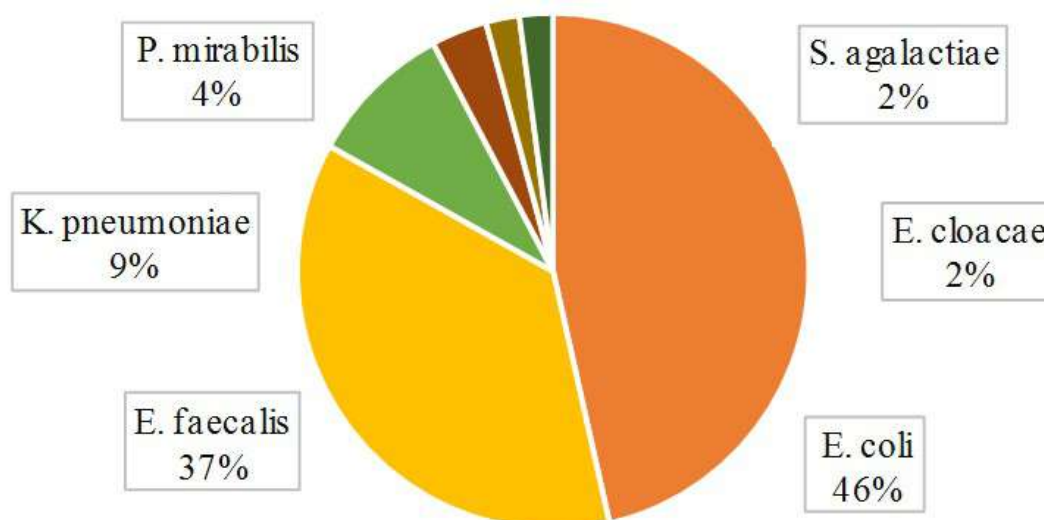


Рис. 1. Структура бактериальных изолятов, выделенных от беременных с различными формами инфекций мочевых путей, %

Согласно полученным данным представители порядка Enterobacterales к амикацину были чувствительны в стандартном режиме дозирования в 93,7%/32, к амоксицилину/клавуланату в 80,4%/82, к ампицилину в 94,3%/53, к гентамицину в 96,3%/83, к нитрофурантоину в 100,0%/39, к триметоприму/сульфаметоксазолу в 82,6%/23, к фосфомицину в 99,2%/128, к цефепиму в 88,5%/35, к цефтриаксону в 92,1%/51, к цефтазидиму в 86,4%/37, к цефуроксиму в 94,0%/50, к ципрофлоксацину в 84,2%/89, к эртапенему в 100%/26 были чувствительны в стандартном режиме дозирования соответственно.

Относительно высокий уровень устойчивости штаммов энтеробактерий наблюдался к триметоприму/сульфаметоксазолу – 17,3%; к амоксицилину/клавуланату – 12,2% были резистентные, а 7,3% – чувствительны при увеличенной экспозиции; к ципрофлоксацину 13,4% изолятов были не чувствительны, а 2,25% были чувствительны при увеличенной экспозиции. В нашем исследовании мы наблюдали относительно низкий уровень резистентности к цефалоспорином: к цефепиму – 5,7%, к цефтазидиму – 5,4%. При этом изоляты порядка Enterobacterales были чувствительны при увеличенной экспозиции к цефуроксиму в 6,0%, к цефепиму в 5,7%, к цефтазидиму в 8,1%. К гентамицину 3,61% изолятов были резистентные (рис. 2).

В связи с тем, что традиционно основным уропатогеном явилась кишечная палочка, которая встречалась почти у половины всех беременных (66; 46,48%), а другие микроорганизмы встречались реже, мы детально проанализировали ее антимикробную резистентность, как основного патогена, а также сравнили ее с данными других исследований.

Согласно полученным данным *E. coli* к амоксицилину/клавуланату была чувствительна в стандартном режиме дозирования в 86,6%/25, к гентамицину в 96,7%/61, к нитрофурантоину в 100,0%/28, к триметоприму/сульфаметоксазолу в 78,9%/19, к фосфомицину в 100%/65, к цефепиму в 92,3%/26, к цефтазидиму в 93,1%/29, к цефуроксиму в 94,7%/38, к ципрофлоксацину в 84,6%/65, к эртапенему в 100%/19 была чувствительна в стандартном режиме дозирования соответственно. Уровень резистентности изолятов *E. coli* к триметоприму/сульфаметоксазолу был 21,1%, к ципрофлоксацину – 15,4%, к амоксицилину/клавуланату 6,6%, а 6,6% изолятов были чувствительны при увеличенной экспозиции. К цефалоспорином наблюдался относительно низкий уровень резистентности, так 7,7% штаммов были нечувствительны к цефепиму, 6,9% – к цефтазидиму.

К цефуроксиму 5,3% изолятов были чувствительны при увеличенной экспозиции. К гентамицину 3,3% штаммов были резистентные (рис. 3).



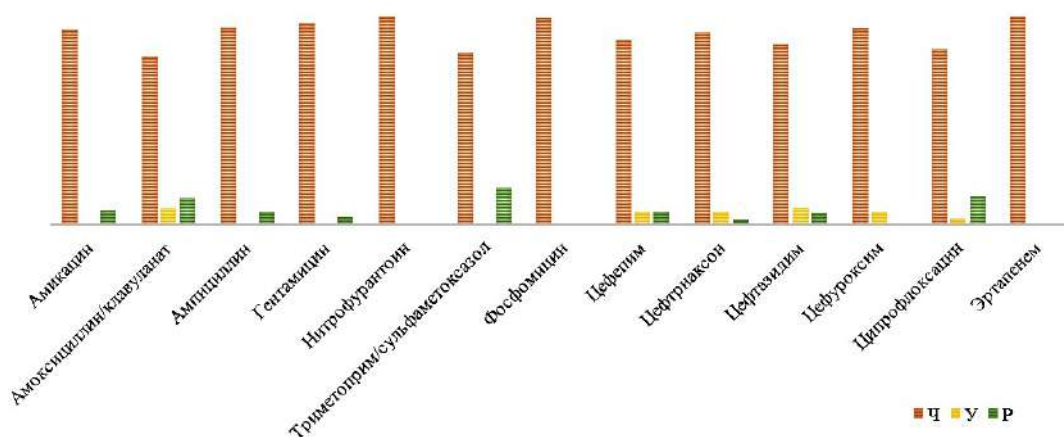


Рис. 2. Антимикробная чувствительность представителей порядка Enterobacterales, %. Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные

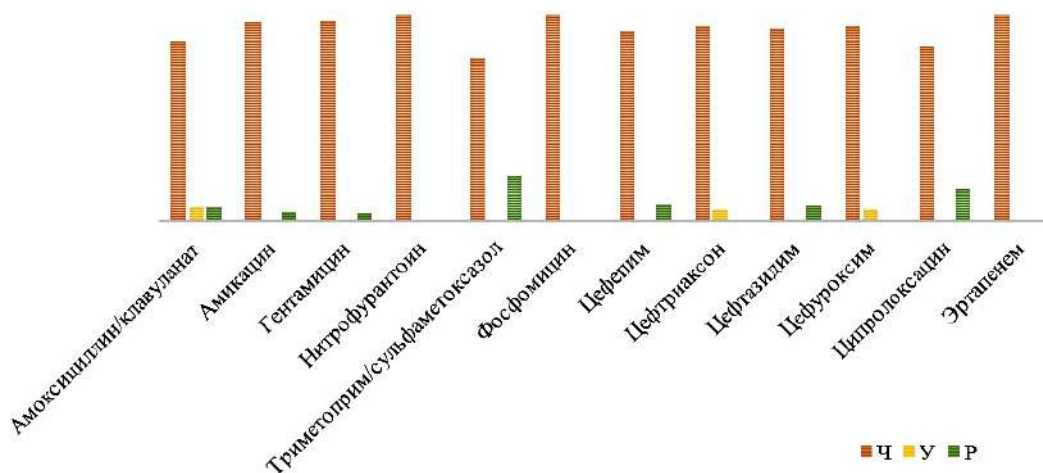


Рис. 3. Антимикробная чувствительность *E. coli*, %

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований АРИМБ, ДАРМИС и ДАРМИС-2018 [7, 8, 10]. Так, частота выделения устойчивых к фосфомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефуроксиму, эртапенему, ципрофлоксацину микроорганизмов значительно не отличалась во всех эпидемиологических исследованиях ( $p > 0,05$ ). Резистентность кишечной палочки к нитрофурантоину, фосфомицину и цефалоспорином определялась на низком уровне во всех исследованиях.

Однако можно наблюдать, что с течением времени уровень резистентности кишечной палочки к широко применяемому амоксициллину/клавуланату значительно увеличился с 3,4% до 31,8-41,4% ( $p < 0,05$ ). Согласно данным нашего исследования чувствительность *E. coli* к амоксициллину/клавуланату составляет более 85,0%, что статистически значимо отличается от Российских данных (ДАРМИС, ДАРМИС-2018), где процент изолятов кишечной палочки, чувствительных к амоксициллину/клавуланату не превышает 70,0%, ( $p < 0,05$ ). Согласно сложившимся общепринятым представлениям, если резистентность кишечной палочки к антибиотику больше 10,0%, то его не рекомендуется рассматривать в качестве препарата выбора [9]. Поэтому амоксициллина/клавуланат не может быть рекомендован для стартовой эмпирической терапии ИМП у беременных. Данные представлены в таблице.



Важно отметить, что выбранный антибиотик должен иметь не только высокую микробиологическую активность относительно возбудителей, а также устойчивость к действию бета-лактамаз вырабатываемых кишечной палочкой, но и не оказывать эмбриотоксического и фетотоксического действия [4]. Ввиду этого, несмотря на традиционно низкий уровень резистентности изолятов *E.coli* к гентамицину, он не может быть рекомендован во время беременности, то же касается и ципрофлоксацина. Цефуроксим также не стоит использовать в качестве препарата выбора для стартовой терапии ИМП.

Таблица. Сравнение чувствительности *E. coli* в различных исследованиях ИМП у беременных, проводимых в России, по сравнению с собственными данными, %

Антибиотики	МИРАБ 2022 г., (n=66)			АРИМБ, 2003 г., (n=190)			ДАРМИС, (n=152)			ДАРМИС-2018, (n=299)		
	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р
% изолятов по категориям												
Амоксициллин/ Клавуланат	86,6	6,6	6,6	96,6	-	3,4	58,6	-	41,4	68,2	-	31,8
Гентамицин	96,7	-	3,3	95,7	-	4,3	88,2	-	11,8	94,8	0,4	4,9
Нитрофурантоин	100	-	-	95,7	-	4,3	84,5	-	15,5	98,1	-	1,9
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	78,9	-	21,1	-	-	-	-	-	-	78,7	-	21,3
Фосфомицин	100,0	-	-	100,0	-	-	93,3	-	6,7	95,9	-	4,1
Цефепим	92,3	-	7,7	-	-	-	82,9	3,0	14,1	92,1	2,2	5,6
Цефтазидим	93,1	-	6,9	-	-	-	84,4	6,0	9,6	92,1	2,6	5,2
Цефутоксим	94,7	5,3	-	96,6	-	3,4	-	-	-	92,1	2,2	5,6
Ципрофлоксацин	84,6	-	15,4	-	-	-	86,7	-	13,3	81,6	1,5	16,9
Эртапенем	100,0	-	-	-	-	-	98,6	0,7	0,7	99,3	-	0,7

## Заключение

Основным возбудителем ИМП у беременных является кишечная палочка, что является общепринятым трендом. Во всех исследованиях, включая собственное, наблюдается высокая резистентность изолятов *E. coli* к амоксициллину/клавуланату, триметоприму/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину. В отношении кишечной палочки максимальную активность показали фосфомицин, нитрофурантоин, гентамицин, цефутоксим, цефтазидим, цефепим. Для стартовой эмпирической терапии ИМП у беременных рекомендованы: фосфомицин, цефтазидим и цефепим.

## Литература (references)

1. Инфекции мочевых путей при беременности: клинические рекомендации. – М., 2021. – 54 с. [*Infektsii mochevykh putei pri beremennosti: klinicheskie rekomendatsii*. Urinary tract infections in pregnancy. Clinical guidelines Moskva, 2021. – 54 p. (in Russian)]
2. Капильный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т.2, №4. – С. 10-19. [Kaptil'nyi V.A. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im V.F. Snegireva*. Archives of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegirev. – 2015. – V2, N4. – P. 10-19. (in Russian)]
3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №4. – С. 310-315. [Kozlov R.S., Golub A.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N4. – P. 310-315. (in Russian)]
4. Козлов Р.С., Палагин И.С. Голуб А.В. Пероральные цефалоспорины III поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей: современные аспекты применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №3. – С. 225-228. [Kozlov R.S., Palagin I.S. Golub A.V. Peroralnye tsfalosporiny III pokoleniya pri vnebolnichnykh infektsiyah mochevykh putei: sovremennyye aspekty primeneniya // *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. – 2019. – T.21, №3. – S. 225-228. (in Russian)]

- Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* – 2019. – V21, N3. – P. 225-228. (in Russian)]
5. Котова, Г.С., Пересада О.В., Куликов А.А. Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей у женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси. Медицинские новости. – 2018. – №4. – С. 12-17. [Kotova, G.S., Peresada O.V., Kulikov A.A. *Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii v Belarusi. Meditsinskie novosti.* Topical issues of obstetrics and gynaecology in Belarus. Medical news. – 2018. – N4. – P. 12-17. (in Russian)]
  6. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 119-124. [Kuz'menkov A.YU., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A. i dr. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N2. – P. 119-124. (in Russian)]
  7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N2. – P. 134-146. (in Russian)]
  8. Палагин, И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 280-302. [Palagin, I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – V14, N4. – P. 280-302. (in Russian)]
  9. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // Урология. – 2004. – Т.2. – С. 7-13. [Rafal'skii V.V., Strachunskii L.S., Krechikova O.I., Ehidel'shtein I.A. i dr. *Urologiya.* Urology. – 2004. – V.2. – P. 7-13. (in Russian)]
  10. Сиякова Л.А., Косова И.В. Применение фосфомицина трометамола в лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т.7, №2. – С. 183-188. [Sinyakova L.A., Kosova I.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2005. – V7, N2. – P. 183-188. (in Russian)]

### Информация об авторах

Степанькова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ea-stepankova@yandex.ru

Сухорукова Анастасия Олеговна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.11.2024

Принята к печати 12.12.2024

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.6 EDN: FLOKCO

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 4. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И ФАРМАКОДИНАМИКА СРЕДСТВ ДЛЯ АКТИВАЦИИ ЭНДОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)**

© Новиков В.Е., Левченкова О.С.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ данных литературы и результатов собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга.

**Результаты.** В четвертой части работы представлено фармакотерапевтическое обоснование выбора и фармакодинамика средств для стимуляции физиологических (эндогенных) механизмов нейропротекции. Обсуждаются результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности фармакологической нейропротекции, реализуемой путем активации физиологических механизмов адаптации клеток к ишемии/гипоксии. Проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности применения различных фармакотерапевтических средств биологического и синтетического происхождения в модельных условиях ишемии/гипоксии и перспективы их клинического использования при цереброваскулярной недостаточности.

**Заключение.** Эффективная противоишемическая фармакотерапия как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при хронической цереброваскулярной недостаточности должна быть комбинированной и направленной не только на блокаду патологических реакций ишемического каскада, но и на активацию эндогенных механизмов адаптации, и проводиться последовательно. Выбор средств реализации фармакологической нейропротекции путем активации физиологических механизмов адаптации зависит от периода нейропротекции и предполагаемых мишеней для фармакологического воздействия.

*Ключевые слова:* ишемия головного мозга, фармакологическая нейропротекция, фармакологические мишени, эндогенные механизмы адаптации.

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS (PART 4. JUSTIFICATION OF THE CHOICE AND PHARMACODYNAMICS OF AGENTS FOR ACTIVATING ENDOGENOUS NEUROPROTECTION MECHANISMS)**

Novikov V.E., Levchenkova O.S.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of pharmacological neuroprotection and the prospects for its clinical use in ischemic brain lesions.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of literature data and the results of our own research on the experimental and clinical study of pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions.

**Results.** The fourth part of the work presents a pharmacotherapeutic justification for the choice and pharmacodynamics of drugs for stimulating physiological (endogenous) neuroprotection mechanisms. The results of experimental and clinical studies of the effectiveness of pharmacological neuroprotection,

implemented by activating the physiological mechanisms of cell adaptation to ischemia/hypoxia, are discussed. A comparative assessment of the effectiveness and safety of the use of various pharmacotherapeutic agents of biological and synthetic origin in model conditions of ischemia/hypoxia and the prospects for their clinical use in cerebrovascular insufficiency is carried out.

**Conclusion.** Effective anti-ischemic pharmacotherapy for both acute cerebral circulatory disorders and chronic cerebrovascular insufficiency should be combined and aimed not only at blocking pathological reactions of the ischemic cascade, but also at activating endogenous adaptation mechanisms, and be carried out consistently. The choice of means of implementing pharmacological neuroprotection by activating physiological adaptation mechanisms depends on the period of neuroprotection and the intended targets for pharmacological action.

*Keywords:* cerebral ischemia, pharmacological neuroprotection, pharmacological targets, endogenous adaptation mechanisms.

## Введение

При цереброваскулярной недостаточности одним из стратегических направлений фармакотерапии является повышение толерантности нейронов мозга к ишемии/гипоксии. Такой подход к фармакотерапии пациентов с ишемическими поражениями головного мозга, наряду с блокадой патофизиологических реакций ишемического каскада, является залогом эффективной нейропротекции [28]. С целью достижения нейропротективного эффекта используют лекарственные средства, воздействующие как на патогенетические мишени ишемического каскада, так и на физиологические механизмы адаптации. Фармакологическая блокада патогенетических мишеней в динамике ишемического процесса снижает проявления нейротоксических эффектов, функциональные и структурные изменения в центральной нервной системе (ЦНС). Стимуляция физиологических механизмов адаптации способствует повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии, модулирует нейрометаболические и нейромедиаторные реакции (процессы нейротрофики и нейропластичности), активирует репаративные процессы и восстановление функций ЦНС [20, 25, 34, 35, 52].

Для фармакологической нейропротекции при ишемии/гипоксии путем воздействия на физиологические мишени регуляции гомеостаза клеток возможно использование, например, индукторов регуляторного фактора адаптации к гипоксии [10, 22], других регуляторных белков, нейромедиаторов и нейротрофинов. На различных экспериментальных моделях поражения головного мозга (ишемия, гипоксия, травма) изучено большое количество фармакологических соединений, воздействующих на эндогенные механизмы адаптации, с целью выявления у них нейропротекторной активности [23, 29, 35]. Способность активировать физиологические процессы адаптации и в результате повышать устойчивость нейронов к ишемии/гипоксии установлена у ряда известных лекарственных средств и потенциальных лекарственных соединений [32, 41]. Некоторые фармакологические средства подобного механизма нейропротекторного действия успешно прошли клинические испытания и внедрены в практическое здравоохранение в качестве нейропротекторов [2, 6, 14].

Таким образом, в настоящее время для успешной нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга рекомендуется задействовать механизмы эндогенной (физиологической) адаптации нейронов путем активации процессов нейропластичности и нейротрофики [14, 23, 50]. Фармакологическая регуляция процессов нейротрофики и нейропластичности позволяет ускорить адаптацию нейронов к функционированию в условиях ишемии/гипоксии, что имеет важнейшее значение для восстановления функций ЦНС как при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), так и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Для этих целей используются лекарственные средства с различной фармакодинамикой, воздействующие на разные физиологические мишени регуляции активности нейронов и всей ЦНС. При ишемических поражениях головного мозга для проведения фармакологической нейропротекции путем активации эндогенных механизмов адаптации важен научно-обоснованный выбор лекарственных средств, их рациональное комбинирование и последовательность применения.

В четвертой части работы представлены фармакотерапевтическое обоснование выбора и фармакодинамика лекарственных средств, предназначенных для активации физиологических механизмов нейропротекции

Цель работы – оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

### **Стимуляторы физиологических механизмов нейропротекции**

До недавнего времени процесс фармакологической нейропротекции при цереброваскулярных нарушениях головного мозга был сосредоточен на блокировании патофизиологических механизмов, индуцированных этиологическим фактором и приводящих к поражению нейронов. Однако анализ многочисленных экспериментальных и клинических результатов показал, что такой подход к фармакотерапии ишемических поражений, к сожалению, позволяет только несколько замедлить развитие нейротоксичности и уменьшить проявления нейродегенерации. В то же время существуют убедительные доказательства того, что стимуляция физиологических механизмов самовосстановления, которыми эндогенно обладают клетки, может способствовать повышению устойчивости нейронов к воздействию патогенных факторов. Например, частичное восстановление после ишемического воздействия возможно за счет компенсаторных процессов на клеточном и сетевом уровнях [51, 53]. Несмотря на то, что вопросам эндогенной (физиологической) нейропротекции еще не уделяется достаточного внимания, следует признать, что этот путь открывает новые фармакотерапевтические возможности для предотвращения поражения нейронов, улучшения их функции и предупреждения развития нейродегенеративных изменений при ишемии/гипоксии головного мозга. Изучению основных эндогенных механизмов нейропротекции и их роли в содействии выживанию нейронов при воздействии на головной мозг различных повреждающих факторов посвящен ряд экспериментальных и клинических исследований [5, 10, 22, 25, 35, 50].

### **Нейротрофические факторы и их аналоги**

Перспективным классом молекул, которые стимулируют эндогенные (физиологические) механизмы устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям и могут обеспечить эффективную нейропротекцию, являются нейротрофические факторы и их аналоги. Причем действие нейротрофинов одновременно направлено как на прерывание патологических каскадов (путем плейотропного воздействия на различные этапы и механизмы повреждения), так и на активацию механизмов нейротрофики и нейропластичности (раннее начало репаративных процессов). Препараты нейротрофических факторов чаще используют для вторичной нейропротекции с целью активации регенераторно-репаративных процессов и восстановления нарушенных функций ЦНС. При глобальной и фокальной ишемии мозга нейропротекторное действие ряда трофических факторов (нейротрофин, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, интерлейкин-6) проявлялось уменьшением апоптоза.

Одним из наиболее изученных пептидных трофических факторов сегодня является эритропоэтин, препараты которого применяются в клинической практике для стимуляции эритропоэза. Установлено, что большинство клеток ЦНС способны секретировать эритропоэтин. Более того, его секреция возрастает в условиях гипоксии мозга и эксцитотоксичности, что позволяет предположить регуляторную роль эритропоэтина в нейропротекции (эндогенная нейропротекция). В эксперименте на моделях инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) эритропоэтин проявлял свойства нейропротектора. Он уменьшал объем зоны повреждения, улучшал функциональный исход [46]. Предполагается, что механизм его нейропротективного эффекта обусловлен несколькими компонентами, в том числе подавлением воспаления. В настоящее время продолжаются экспериментальные и клинические исследования рекомбинантного человеческого эритропоэтина, его различных структурных аналогов и производных при инсульте и ЧМТ [65].

В последние годы интерес многих исследователей направлен на изучение гипоксией индуцированных факторов (HIF) транскрипции. Установлено, что они реагируют на снижение напряжения кислорода в крови и играют ключевую роль в клеточной адаптации к гипоксии [60]. Наиболее изучен HIF-1 $\alpha$ , который является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1 и играет триггерную роль в системном ответе организма на гипоксию. Он синтезируется в различных тканях организма, в том числе в нервной ткани, где его экспрессия максимальна в нейронах [10]. В условиях гипоксии белковая молекула HIF-1 $\alpha$  не гидроксилируется, запуская экспрессию целого ряда генов, кодирующих белки, необходимые для адекватного снабжения кислородом тканей и энергетического метаболизма [15].

Изучается возможность применения индукторов HIF-1 $\alpha$  при ишемических поражениях мозга и миокарда с целью повышения резистентности тканей к гипоксии. Увеличение уровня HIF-1 $\alpha$

активирует экспрессию обеспечивающих адаптацию клеток к гипоксии/ишемии генов. В результате происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза (альдозазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы), экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), генов митохондрий, вовлеченных в использование энергии. Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, обмене железа и др. [21, 59].

Важной особенностью регуляторного белка HIF-1 $\alpha$  является то, что он ответственен за формирование долговременной адаптации к гипоксии/ишемии, а потому представляется перспективной мишенью для фармакологического воздействия. В экспериментальных исследованиях изучено большое количество лекарственных веществ и химических соединений, повышающих активность HIF-1 $\alpha$ . Известные к настоящему времени индукторы HIF подразделяют по механизму действия на две основные группы: активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 $\alpha$ , ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 $\alpha$  [10]. Блокада деградации и инактивации HIF-1 $\alpha$  позволяет стабилизировать активность фактора. С этим механизмом действия связаны определенные успехи в разработке лекарственных средств, фармакодинамика которых ассоциирована с повышением активности HIF-1 $\alpha$ .

Один из способов стабилизации HIF является ингибирование пролилгидроксилаз (PHD), под влиянием которых происходит процесс гидроксилирования HIF-1 $\alpha$ . Выявлено, что ингибиторы PHD обеспечивают значительную нейропротекцию как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* [62]. Однако нейропротекция посредством стабилизации HIF-1 $\alpha$  после ишемического инсульта до сих пор остается спорной темой из-за разнообразия генов, экспрессия которых индуцируется HIF и которые опосредуют как адаптивные, так и патологические процессы. Тем не менее, индукторы HIF находят клиническое применение. Так, значимым клиническим достижением стало внедрение ингибиторов HIF пролилгидроксилазы (так называемых дустатов, например, роксадустата) в лечение анемий при заболеваниях почек [61].

Одним из первых низкомолекулярных ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, используемых для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализе, был внедрен роксадустат [49]. Препарат обратимо связывается и ингибирует ферменты HIF-PHD, уменьшая распад HIF и способствуя повышению его активности, что приводит к увеличению выработки эндогенного EPO и усилению эритропоэза. Метаанализ результатов использования различных ингибиторов HIF-PHD (роксадустат, дапродустат, вададустат, молидустат, дезидустат и энародустат) показал значительное повышение уровня гемоглобина по сравнению с плацебо. Но и риск серьезных нежелательных явлений в группе ингибиторов HIF-PHD был выше по сравнению с группой плацебо (периферические отеки, гиперкалиемия, гипертензия, тромбозы).

Ингибиторы HIF-PHD могут имитировать действие гипоксии, что возможно использовать для фармакологического preconditionирования при ишемии тканей [11]. Ингибиторы HIF-1 пролилгидроксилаз стабилизируют HIF и увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в противоишемическую защиту, в частности генов EPO и VEGF. Фармакологическое ингибирование HIF-PHD теоретически может повысить эффективность терапии инсульта и инфаркта миокарда [55]. Так, предварительное использование роксадустата увеличивало выживаемость стромальных клеток костного мозга и самих животных, а также улучшало восстановление неврологических функций у крыс, перенесших инсульт, что авторы связали с усилением аутофагии под действием роксадустата через сигнальный путь HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 [45]. Действие роксадустата изучалось и на других экспериментальных моделях. Подкожное введение роксадустата до ишемии с последующей реперфузией значительно уменьшало размер инфаркта и подавляло активность креатининкиназы плазмы, переключая метаболизм с аэробного на анаэробное дыхание [48].

Стабилизация HIF, вызванная ингибиторами PHD, дает плеотропные эффекты (влияние на ангиогенез, метаболические изменения и выживаемость клеток), что может привести к нежелательным явлениям, включая фиброз, воспаление, сердечно-сосудистый риск и стимуляцию роста опухоли. Определенная мультитаргетность в фармакодинамике роксадустата и других дустатов вызывает опасения по поводу их безопасности. Наиболее распространенной проблемой является сердечно-сосудистый риск, который связан с увеличением уровня гемоглобина и повышенным риском тромбозов. Ингибиторы HIF пролилгидроксилазы могут нарушить равновесие сигнальных путей, что приведет к проангиогенному действию, дисфункции других органов, включая обострение диабетической ретинопатии. В связи с этим, индукторы HIF могут быть рекомендованы к использованию для профилактики и лечения инсульта и инфаркта

миокарда с целью выработки защитного феномена прекодиционирования, но их применение в этом случае должно быть непродолжительным. В доклинических исследованиях получены разные результаты по их безопасности, в клинической практике этот аспект требует особо тщательного и длительного исследования. Поэтому используемые в настоящее время в клинической практике пероральные ингибиторы HIF-PHD для лечения почечной анемии требуют дальнейшего изучения с целью оценки системных эффектов (терапевтических и побочных) при их длительном применении и возможности использования при ишемических поражениях тканей.

Выявлена возможность некоторых донаторов NO индуцировать активность HIF-1 $\alpha$  (S-нитрозо-N-ацетил-D, L-пеницилламин, S-нитрозоглутатион и др.). Процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO реализуется через PI3K/АКТ/mTOR сигнальный путь и чувствителен к колебаниям редокс-потенциала клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилаз, блокировать связывание с ними кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксилирования HIF-1 $\alpha$  [22].

В нашей стране среди лекарственных средств с антигипоксическим действием широко распространено применение органических сукцинатсодержащих соединений: этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), меглюмина натрия сукцинат (реамберин) и др. Возможно, цитопротекторная активность антигипоксантов прямого энергизирующего действия, к которым относятся сукцинатсодержащие соединения, связана с их влиянием на активность HIF-пролилгидроксилаз. Интересный факт обнаружен в отношении биофлавоноида кверцетина, который в условиях нормоксии активирует HIF-1 в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них VEGF. Кверцетин блокирует фермент аспарагинилгидроксилазу, который инактивирует HIF-1 $\alpha$  в условиях нормоксии [22].

Таким образом, перспективы клинического применения активаторов HIF-1 $\alpha$  связывают с их эффективностью при ишемии/гипоксии тканей. Гипоксией индуцированный фактор-1 $\alpha$  регулирует процессы адаптации организма к состоянию гипоксии и его можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Установлено, что активация HIF-1 $\alpha$  при ишемии мозга и сердца повышает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым уменьшая ишемию [10]. Из этого следует, что стимуляция активности данного фактора с помощью лекарственных средств при ишемии головного мозга или ишемической болезни сердца патогенетически оправдана. Такой подход к фармакотерапии ишемических заболеваний открывает новые направления поиска эффективных лекарственных средств, являющихся индукторами синтеза или ингибиторами деградации HIF-1 $\alpha$ . К состояниям, когда индукторы HIF-1 $\alpha$  могут оказаться полезны, следует отнести ишемическую болезнь сердца, ишемию головного мозга, период реперфузии после инфаркта миокарда или инсульта, некоторые нарушения периферического кровообращения, а также анемию при хронических заболеваниях. Особенно перспективным может оказаться их применение при острой предсказуемой ишемии, например, при операциях на сосудах мозга, сердца или при трансплантации органов, поскольку возможен запуск феномена прекодиционирования с помощью индукторов HIF-1 $\alpha$  [22]. Однако, вместе с терапевтической эффективностью индукторов HIF следует принимать во внимание их побочные эффекты и безопасность, в том числе учитывать возможные отсроченные нежелательные реакции. Мишенью действия подобных препаратов является транскрипционный фактор, который запускает экспрессию большого количества генов. Наличие пролиферативных заболеваний служит противопоказанием для применения активаторов HIF-1 $\alpha$ .

Требованиям нейропротекторного средства, стимулирующего физиологические механизмы нейропротекции, отвечает оригинальный отечественный препарат Целлекс<sup>®</sup>. Он получен из эмбриональной мозговой ткани свиней, содержит тканеспецифические сигнальные белки и полипептиды (факторы роста и дифференцировки нервных клеток). Препарат регулирует концентрацию нейротрансмиттеров, способствует восстановлению регенеративного и репаративного потенциала клеток мозга, восстановлению микроциркуляции. Наряду с экспериментальными данными нейропротекторное действие целлекса подтверждено в российских многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых показана эффективность и безопасность препарата при его применении в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта, а также при хронической ишемии мозга [2, 14].

В научной литературе описана клиническая эффективность и других препаратов с нейротрофическим действием, таких как, например, церебролизин и кортексин [8, 38].

Церебролизин® – белковый гидролизат вытяжки из головного мозга млекопитающих, состоит из сбалансированной по составу смеси активных фрагментов нейротрофических факторов, что определяет уникальные нейротрофические и нейропротекторные возможности препарата. Регулирует энергетический метаболизм мозга, взаимодействует с эндогенными нейропептидами и нейромедиаторами, модулируя их активность. Нейропротекторное действие церебролизина идентично механизмам естественных репаративных процессов, постоянно протекающих в организме, и направлено на нейротрофику и нейропластичность. Одним из важных моментов в механизме действия церебролизина является регулирующее влияние на активность протеинкиназ через митоген р35 и CDK5 (cyclin-dependent kinase-5) и связанные с этой активацией процессы [18]. Курсовое введение церебролизина животным с острым нарушением мозгового кровообращения приводило к снижению явлений митохондриальной дисфункции, что выразилось нормализацией энергетического метаболизма, повышением экспрессии раннего гена c-fos [1].

Кортексин® (полипептиды коры головного мозга скота) – отечественный нейропептидный препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций с выраженным тканеспецифическим действием на клетки коры головного мозга. Данные литературы свидетельствуют о его нейротрофическом, нейрометаболическом, ноотропном, антиоксидантном и иммунорегуляторном действии [3, 19, 38]. Применение препарата защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы). Кортексин ингибирует ПОЛ в нейронах, повышает их выживаемость в условиях оксидантного стресса и гипоксии. Активирует метаболические процессы в нейронах, способствует нормализации функций коры головного мозга и общего тонуса ЦНС. Механизм церебропротективного действия средства связывают с активацией нейротрофических факторов, оптимизацией баланса возбуждающих и тормозных аминокислот, улучшением биоэлектрической активности мозга, предотвращением образования свободных радикалов [47]. Применяют кортексин в составе комплексной терапии при нарушениях мозгового кровообращения, ЧМТ, энцефалопатиях различного генеза.

### **Ноотропные средства**

Наряду с препаратами нейротрофических факторов и их аналогов к стимуляторам физиологических механизмов нейропротекции можно отнести ноотропные средства. Их обычно используют при цереброваскулярной недостаточности как средства репаративной терапии, особенно при наличии очагового неврологического дефицита. Известно большое количество лекарственных средств с ноотропной активностью. Одним из часто применяемых с этой целью ноотропных препаратов является пирацетам (ноотропил). Он обладает многокомпонентным действием: активирует энергетический метаболизм, повышает плотность рецепторов к нейротрансмиттерам, обладает вазоактивным и антиагрегантным действием [16].

Разработано и внедрено в клиническую практику несколько отечественных лекарственных средств с ноотропной активностью. Так, ноотропный препарат Пикамилон® (никотиноил ГАМК) лучше пирацетама проникает через ГЭБ, повышает потребление клетками мозга кислорода и глюкозы, снижает тонус мозговых сосудов, восстанавливает утилизацию энергетических субстратов клетками после ишемии, нормализует энергетический метаболизм [31, 42]. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявлено нейропротекторное действие препарата Пантогам® (кальция гопантенат), применение которого в течение 8 недель приводило к редукции психопатологической симптоматики и когнитивных нарушений [4]. Препарат повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность.

Отечественный ноотропный препарат Семакс® является синтетическим аналогом АКТГ<sub>4-10</sub> (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro). Обладает нейромодуляторной, нейротрофической активностью и выраженным ноотропным эффектом. Нейропротективное действие семакса связывают с улучшением трофического обеспечения мозга, торможением синтеза NO и развития оксидативного стресса. Препарат улучшает клинический исход инсульта и оказывает нормализующее влияние на функциональную активность мозга [6, 32, 33].

Ноотропной, антигипоксической и антиоксидантной активностью обладает еще один отечественный препарат Метапрот® (2-этилтиобензимидазола гидробромид), который стимулирует процессы репарации и регенерации [40, 41]. В основе клинических эффектов



метапрота лежит его способность активировать синтез РНК и белков в нервной и мышечной тканях, повышать микроциркуляцию важнейших органов (мозг, миокард, печень), оптимизировать энергопродукцию (повышение сопряжения окисления с фосфорилированием с увеличением продукции АТФ на единицу потребленного кислорода) и энерготраты в основном за счет более экономного расходования энергии АТФ и стимуляции глюконеогенеза, усиливать репаративные процессы в тканях [30, 41].

Клинические наблюдения свидетельствуют, что ноотропные лекарственные средства особенно эффективны при расстройствах высших психических функций в результате очаговой корковой ишемии. Для улучшения когнитивных функций пациентов применяется широкий спектр ноотропных препаратов, среди которых по преобладающему механизму действия можно выделить 4 основные группы: препараты с нейромедиаторным, с нейротрофическим, с нейрометаболическим и с вазоактивным действием [8]. Все эти группы ноотропных средств используются в медицинской практике. Выбор конкретных препаратов определяется многими факторами, прежде всего, функциональным состоянием ЦНС и выраженностью когнитивных нарушений. У больных с сосудистой деменцией лучшую эффективность показали препараты, сочетающие в своем спектре активности преимущественно нейромедиаторное и нейрометаболическое действие. Такими свойствами обладают предшественники ацетилхолина.

Применение лекарственных средств, являющихся предшественниками ацетилхолина, считается одним из перспективных подходов к лечению постинсультных когнитивных нарушений. К предшественникам ацетилхолина можно отнести цитиколин и холина альфосцерат, объединяющих черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием [54]. Оба препарата получили экспериментальное и клиническое подтверждение нейропротективного действия при цереброваскулярной недостаточности.

Цитиколин® (цитидин-5-дифосфохолин, цераксон) - эндогенный мононуклеотид, участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки, который влияет на несколько звеньев ишемического каскада и оказывает нейропротективный и репаративный эффекты при повреждении нервной ткани [43, 57]. На модели острой ишемии у животных продемонстрирована безопасность и эффективность цитиколина. При его применении отмечались уменьшение размера инфаркта мозга, тенденция к уменьшению выраженности отека мозга и смертности животных. Благоприятный эффект наблюдали также при применении препарата в комбинации с тромболитической терапией при реперфузионном повреждении мозговой ткани. В клинических исследованиях цитиколин изучался при ишемическом инсульте и ЧМТ, а также у пациентов с последствиями инсульта, когнитивными нарушениями разного генеза и болезни Паркинсона [36]. В результате метаанализа подтверждена определенная польза от лечения цитиколином при остром ишемическом инсульте. Показано, что применение цитиколина сопровождается более высокой частотой достижения пациентами функциональной независимости [58]. Максимальный эффект от препарата отмечается при его применении в ранние сроки после развития заболевания (в 1-е сутки) в максимальной дозе (2000 мг/сут внутривенно в течение не менее 6 недель) [36].

Холина альфосцерат (глиатилин,  $\alpha$ -глицерилфосфорилхолин) является предшественником ацетилхолина. Соединение проникает в ЦНС и активирует биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Глицерофосфат, который образуется при расщеплении холина альфосцерата, является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) в мембранах нейронов. Холина альфосцерат активирует холинергическую нейросистему, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, облегчает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, проявляет мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, обладает ноотропной и анаболической активностью [17].

### **Васкулярная протекция**

Важное значение для эффективной вторичной нейропротекции имеет восстановление функционального состояния сосудистой системы мозга. Поэтому необходима васкулярная протекция, которая предполагает улучшение эндотелиальной функции сосудов, угнетение апоптоза эндотелиальных клеток, подавление тромбообразования и воспалительных процессов в васкулярном русле [37]. В качестве васкулярных протекторов нередко используют лекарственные средства, воздействующие на гуморальные факторы регуляции функционального состояния сосудистого русла, например, используют статины, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Эти средства оптимизируют мозговой

кровоток и выполняют ангиопротективную функцию, воздействуют также на тромбоцитарное звено гемостаза. В последние годы с целью оптимизации мозгового кровотока и метаболизма при ишемических поражениях часто используют препарат актовегин.

Актовегин® (депротеинизированный гемодериват крови телят) обладает выраженным антигипоксическим и метаболическим действием [47]. Он повышает утилизацию кислорода клетками, что приводит к улучшению энергетического метаболизма и снижению образования лактата в условиях ишемии. Улучшает функциональную активность микрососудистого эндотелия, оказывает положительное влияние на процессы микроциркуляции, что проявляется увеличением скорости капиллярного кровотока. Вазомоторный эффект препарата, вероятно, реализуется через повышение выработки оксида азота сосудистым эндотелием (модуляция функции эндотелиальной синтазы NO), следствием чего является существенное улучшение функционального состояния гладкомышечного аппарата микрососудов [39]. Нейропротективное действие актовегина связывают также с модулирующим влиянием на активность ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления в центральной и периферической нервной системе.

### **Антидепрессанты**

Получены доказательства положительного эффекта некоторых антидепрессантов на исход ишемического инсульта. Так, имипрамин усиливал пролиферацию клеток и уменьшал нейродегенеративные изменения в гиппокампе крыс после глобальной ишемии мозга. Механизмы нейропротективного действия антидепрессантов, вероятно, реализуются через усиление моноаминергической нейротрансмиссии и нормализацию баланса нейромедиаторных систем мозга. Не исключается возможность их влияния на индукцию факторов роста и стимуляцию нейрогенеза [44, 56]. Подтверждением тому является улучшение нейропластических показателей под влиянием флуоксетина (ингибитор обратного захвата серотонина) у мышей после травмы мозга [64]. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования нейропротективных свойств антидепрессантов с целью фармакотерапевтического обоснования возможности их применения при цереброваскулярной недостаточности.

### **Фармакологическое прекондиционирование**

Повысить устойчивость нейронов к последующему воздействию ишемического фактора возможно путем формирования эффекта прекондиционирования, в результате чего активируются эндогенные механизмы адаптации. Прекондиционирование представляет собой способ метаболической адаптации организма к последующему патологическому воздействию, в данном случае к воздействию ишемического фактора [11, 26, 27]. В последнее время активно изучаются протективные возможности ишемического прекондиционирования. В рамках этой концепции для профилактики и терапии ишемического инсульта предлагается использовать препараты, активирующие процессы ишемического прекондиционирования. Так, ингибиторы пролилгидроксилаз активируют экспрессию генов эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов, вовлеченных в противоишемическую защиту [5]. Это свидетельствует о том, что фармакологическое ингибирование пролилгидроксилаз может повысить эффективность лечения инсульта.

В научной литературе описаны различные методы и фармакологические агенты для прекондиционирования. Например, показан нейропротективный эффект глутаматного прекондиционирования в эксперименте с глутаматной цитотоксичностью [63]. Фармакологическое прекондиционирование изменяет экспрессию протеинкиназ, факторов транскрипции и других регуляторных белков, что делает организм более устойчивым к последующим различным повреждающим воздействиям [12, 23]. Методы прекондиционирования показали свою эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях.

Эффект физических методов прекондиционирования можно потенцировать с помощью различных фармакологических агентов. В проведенных в нашей лаборатории исследованиях установлено, что эффект гипоксического прекондиционирования существенно повышают некоторые антигипоксанты [21]. Их применение с умеренной гипобарической гипоксией в режиме комбинированного прекондиционирования показало выраженный нейропротекторный эффект при ишемии мозга у крыс, что проявлялось повышением выживаемости животных (рис. 1).

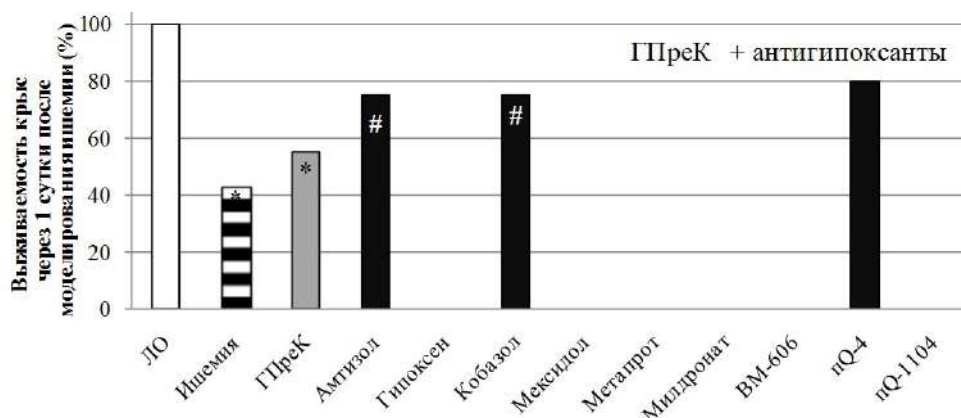


Рис. 1. Влияние комбинированного прекондиционирования (ГПреК + антигипоксантаы) на выживаемость крыс после окклюзии общих сонных артерий. ЛО – ложнооперированные животные, ГПреК – гипоксическое прекондиционирование, πQ-4 – шифр соединения; \* – данные статистически значимы по отношению к ЛО при  $p \leq 0,05$ ; # – к группе «Ишемия» (критерий Фишера)

Применение антигипоксанта амтизола в режиме комбинированного прекондиционирования снижало выраженность неврологического дефицита у экспериментальных животных в постишемический период (рис. 2) и оказывало положительное влияние на морфологическую картину на срезах мозга (табл. 1) [9, 13, 24].

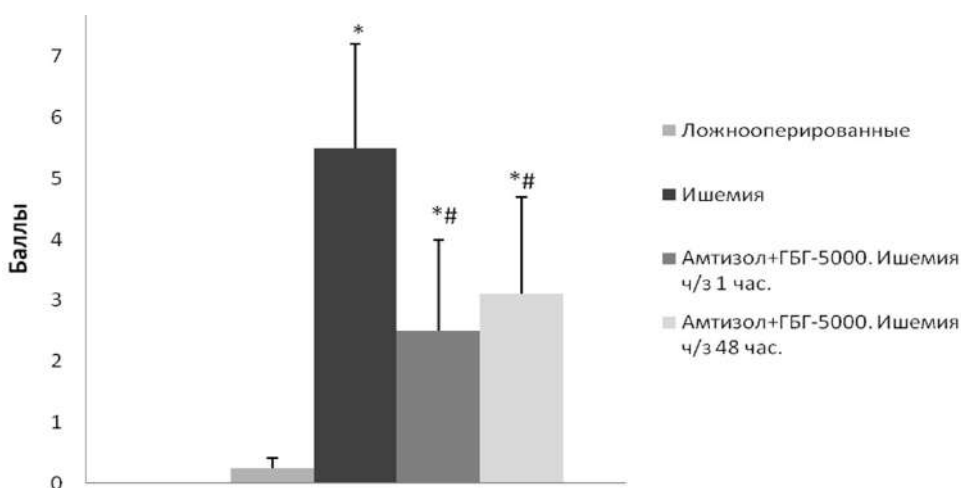


Рис. 2. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии (ГБГ) на неврологический дефицит (по шкале McGrow) у крыс через 1 сутки после двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Данные представлены в виде: среднее значение (столбик)  $\pm$  ошибка среднего. Различия достоверны  $p < 0,05$  (U-тест Манна Уитни) по сравнению: \* – с группой ложнооперированных животных, # – с группой «Ишемия»

Таким образом, при ишемических поражениях головного мозга перечень лекарственных средств для фармакологической нейропротекции (особенно вторичной) должен включать средства, активирующие эндогенные механизмы адаптации (синтез нейротрофических факторов, экспрессию белков, поддерживающих выживание нейронов, ноотропные средства и др.). Наиболее выраженное стимулирующее действие на эндогенные механизмы адаптации оказывают препараты нейротрофических факторов и их аналоги. Для них характерно многоуровневое плеiotропное воздействие на различные этапы и механизмы как патологических каскадов повреждения, так и на процессы восстановления в последующем [18]. Существенную роль в восстановлении функциональной активности ЦНС после ишемического повреждения вносят ноотропные средства, сочетающие в своем спектре активности преимущественно нейромедиаторное и

нейрометаболическое действие. Важное значение для успешной нейропротективной фармакотерапии в период вторичной нейропротекции имеет восстановление функционального состояния сосудистой системы мозга, что требует применения васкулярных протекторов.

Таблица 1. Морфометрические изменения в гиппокампе мозга крыс (поля CA1 и CA3) при ишемии мозга и под действием комбинированного прекондиционирования с амтизолом

Поля гиппокампа	Клетки	Группы животных			
		ЛО	Ишемия	КПреК с амтизолом (25 мг/кг) + ишемия	
				ранний период	поздний период
CA1	НН	19 (15,3; 28,6)	0 (0; 0)*	0 (0; 3,5)*	3 (0; 4)*
	ГН	8,2 (5,8; 12,7)	1 (0; 11)*	15,7 (12,6; 24,5)#	29 (22,7; 35)#
	ГРН	1,2 (0,3; 2,2)	16,5 (7,5; 18,5)*	2,2 (2; 2,8)#	0 (0; 0,2)#
	К-Т	2 (1,6; 2,1)	20 (18,2; 28,2)*	15,8 (6; 18,0)*	14 (10,7; 14,5)*#
	МГН	17,5 (12,8; 26)	6 (1; 12)*	15 (12; 15)	9,5 (8; 11,5)*
	МГДИ	6,5 (4,7; 7,3)	3 (0,5; 8,2)	7,8 (6,3; 8,8)	7,5 (5,5; 8,0)
	МкГ	3,5 (2,3; 4)	12,5 (4; 20)*	3,8 (3,5; 4)	5,5 (4,5; 10)
	ЭЦ	11 (7,8; 14,1)	6 (3,7; 6,5)*	15 (12; 15,4)#	17 (13; 19)#
CA3	НН	23,7 (20; 26,2)	0 (0; 0,5)*	7,5 (3,3; 9,7)*#	8,5 (3,2; 26,5)#
	ГН	5,0 (4,2; 8,3)	0 (0; 4,2)	11,2 (8,7; 13,3)*#	13,5 (3,5; 30,5)#
	ГРН	2 (0,6; 3,3)	15 (11,2; 16,5)*	1,5 (0,6; 2)#	2 (1; 3)#
	К-Т	0 (0; 2,6)	27 (26,5; 28,5)*	8 (6,2; 13,5)*#	8 (4,7; 10,5)*#
	МГН	14,7 (11; 15,8)	6 (2,5; 8,7)*	11,2 (10,2; 11,8)#	8 (6,2; 14,7)
	МГДИ	5,2 (4,2; 5,8)	4,5 (2; 5,5)	8 (6,2; 9,7)*#	7 (4,2; 8)
	МкГ	2,5 (1,6; 3)	12 (7,7; 22,5)*	5,5 (5; 8,2)*	5,5 (4,7; 7)*#
	ЭЦ	7,2 (5,8; 10,1)	6 (4; 7)	14 (10,2; 17)*#	13 (12; 15,5)*#

Примечание: \* – показатели (Mediana (Q1; Q3) статистически значимо отличаются от группы ЛО (ложнооперированный контроль), # – от группы контроля с Ишемией при  $p < 0,05$  (U-критерий Манна-Уитни). Клетки: НН – нормальные нейроны; ГРН – гиперхромные нейроны; ГН – гипохромные нейроны; К-Т – клетки-тени; МГН – макроглия нормальная; МГДИ – макроглия дистрофически измененная; МкГ – микроглия; ЭЦ – эндотелиоцит

Повысить толерантность нейронов головного мозга к последующему воздействию ишемии/гипоксии возможно путем фармакологического прекондиционирования, а также путем фармакологического потенцирования эффекта ишемического или гипоксического прекондиционирования. Данное направление имеет большую актуальность и потенциальные перспективы для разработки эффективных способов защиты головного мозга (и других органов) от ишемического поражения.

## Заключение

Современная стратегия успешной фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности направлена на повышение выживаемости нейронов и их устойчивости к ишемии/гипоксии и должна включать не только блокаду инициированных повреждающим фактором патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, гипоксия, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.), но и активацию эндогенных механизмов адаптации. Эндогенные механизмы нейропротекции, включающие такие процессы как нейротрофика и нейропластичность, представляют собой важные физиологические мишени для фармакологического воздействия при ишемических и травматических поражениях нервной ткани, особенно в период вторичной нейропротекции. Активация физиологических механизмов адаптации клеток ЦНС к воздействию экстремальных факторов способствует повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии, модулирует нейрометаболические и нейромедиаторные реакции, активирует репаративные процессы и восстановление функций ЦНС в постишемический период.

Выбор лекарственных средств для нейропротекции зависит от путей ее реализации с учетом потенциальных мишеней для фармакологического воздействия. Такой фармакотерапевтический подход предполагает последовательное использование при ишемии головного мозга средств патогенетической фармакотерапии и препаратов, стимулирующих физиологические механизмы

адаптации. Для фармакологической нейропротекции путем воздействия на физиологические мишени регуляции гомеостаза клеток возможно использование препаратов нейротрофических факторов и их аналогов, других регуляторных белков, комбинированных препаратов с нейротрофическими свойствами, нейрометаболических стимуляторов и ноотропных средств, нейромедиаторов и васкулярных протекторов.

При цереброваскулярной недостаточности повысить толерантность нейронов к ишемии/гипоксии возможно путем фармакологического потенцирования эффекта гипоксического/ишемического preconditionирования, используя для этих целей лекарственные средства с антигипоксической активностью. Применение препаратов, активирующих процессы ишемического preconditionирования, представляется перспективным направлением в профилактике острых нарушений мозгового кровообращения, а также в терапии острой и хронической цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, эффективная противоишемическая фармакотерапия как при острых, так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения должна быть комбинированной и направленной не только на блокаду патологических реакций ишемического каскада, но и на активацию эндогенных механизмов адаптации, и проводиться последовательно. Подобную нейропротективную фармакотерапию при острых нарушениях мозгового кровообращения обычно назначают в период вторичной нейропротекции, а при хронической цереброваскулярной недостаточности она является основой нейропротективной фармакотерапии. Выбор конкретных лекарственных средств для реализации целей фармакологической нейропротекции путем активации физиологических механизмов адаптации зависит от периода нейропротекции и предполагаемых мишеней для фармакологического воздействия.

## Литература (references)

1. Беленичев И.Ф., Дунаев В.В., Павлов С.В. Нейропротекторное действие цереброкурина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2010. – Т.73, №2. – С. 6-9. [Belenichev I.F., Dunaev V.V., Pavlov S.V. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N2. – P. 6-9. (in Russian)]
2. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №10. – С. 117-122. Doi.org/10.17116/jnevro2021121101117. [Belskaya G.N. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2021. – V.121, N10. – P. 117-122. (in Russian)]
3. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №8. – С. 99-104. [Gomazkov O.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2015. – V.115, N8. – P. 99-104. (in Russian)]
4. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Фарматека. – 2010. – №13. – С. 119-123. [Duma S.N. *Farmateka*. Pharmateca. – 2010. – N13. – P. 119-123. (in Russian)]
5. Зарубина И.В., Горяинов А.В., Шабанов П.Д. Молекулярные механизмы ишемического и фармакологического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т.8, №2. – С. 3-12. [Zarubina I.V., Goryainov A.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2010. – V.8, N2 – P. 3-12. (in Russian)]
6. Козаков А.Ю., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения // Доктор.Ру. – 2013. – Т.83, №5. – С. 12-17. [Kozakov A.Yu., Chugunov A.V., Umarova H.Ya. *Doktor.Ru*. Doctor.Ru – 2013. – V.83, N5. – P. 12-17. (in Russian)]
7. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, №26. – С.1772-1777. [Levin O.S. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2008. – V.16, N26. – P. 1772-1777. (in Russian)]

8. Левин О.С., Дударова М.А., Усольтцева Н.И. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений // *Consilium medicum*. – 2010. – Т.12, №2. – С. 5-12. [Levin O.S., Dudarova M.A., Usoltseva N.I. *Consilium medicum*. Consilium medicum. – 2010. – V.12, N2. – P. 5-12. (in Russian)]
9. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакогипоксического прекодиционирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекодиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекодиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Корнева Ю.С. и др. Комбинированное прекодиционирование ослабляет негативное влияние церебральной ишемии на морфофункциональное состояние ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т.171, №4. – С. 507-512. Doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-507-512 [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Korneva Y.S. et al. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2021. – V.171, N4. – P. 507-512. (in Russian)]
14. Локтин Е.М., Кохно В.Н., Шмаков А.Н., Чернова Е.М., Рукавицына А.А. Нейропротективная терапия инфаркта мозга в остром периоде. Эффективность применения препарата Целлекс // Нервные болезни. – 2023. – №1. – С. 60-65. [Loktin E.M., Kohno V.N., Shmakov A.N., Chernova E.M., Rukavitsyna A.A. *Nervny'e bolezni*. Nervous diseases. – 2023. – N1. – P. 60-65. (in Russian)]
15. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. – М.: РАН, 2019. – 215 с. [Lukyanova L.D. *Signal'ny'e mexanizmy` gipoksii*. Signaling mechanisms of hypoxia. – Moscow: RAN, 2019. – 215 p. (in Russian)]
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. – М.: Изд. дом «Третьяковъ», 2022. – 370 с. [Mirzoyan R.S., Ganshina T.S. *Farmakologiya cerebrovaskulyarny`x zabolevanij i migreni*. Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraines. – М.: Publishing house "Tretyakov", 2022. – 370 p. (in Russian)]
17. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиталилин в лечении постинсультных больных // Международный неврологический журнал. – 2016. – Т.82, №4. – С. 25-31. [Mishchenko T.S., Mishchenko V.N., Lapshina I.A. *Mezhdunarodny`j nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2016. – V.82, N4. – P. 25-31. (in Russian)]
18. Мурешану Д.Ф. Комплексный подход к нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т.16, №6. – <http://neurology.mif-ua.com>. [Mureshanu D.F. *Mezhdunarodny`j nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2007. – V.16, N6. – <http://neurology.mif-ua.com>. (in Russian)]
19. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №3. – С. 37-44. [Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2015. – N3. – P. 37-44. (in Russian)]
20. Новиков В.Е. Фармакологическая нейропротекция при ишемических поражениях головного мозга (Часть 1. Физиологические и патогенетические мишени для фармакологической нейропротекции) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23, №1. – С. 35-47. DOI:10.37903/vsgma.2024.1.5 [Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2024. – V.23, N1. – P. 35-47. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекодиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. – 2019. – T.82, №12. – S. 3-8. (in Russian)]

- klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
  23. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Содержание эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов в условиях нормоксии и при ишемии головного мозга под действием фармакологического и гипоксического preconditionирования // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66, № 4. – С. 339-344. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Biomeditsinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2020. – V.66, N4. – P. 339-344. (in Russian)]
  24. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17. – №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
  25. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
  26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Preconditionирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
  27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое preconditionирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
  28. Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т.15, №1. – С. 23-32. [Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Psixofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 23-32. (in Russian)]
  29. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Пожилова Е.В. Аквапорины в физиологии и патологии ЦНС и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21. – №3. – С. 49-61. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 49-61. (in Russian)]
  30. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
  31. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – V.54, N6. – С. 44-46. (in Russian)]
  32. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
  33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н., Деревцова С.Н. Нейропептид АКТГ<sub>4-10</sub> ускоряет адаптацию пациентов к стоматологическим протезам // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №1. – С. 17-25. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Abolmasov N.N., Derevtsova S.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N1. – P. 17-25. (in Russian)]

34. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
35. Понамарёва Н.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Перспективы фармакологической регуляции функции аквапоринов при заболеваниях центральной нервной системы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2023. – Т.21, №1. – С. 35-48. [Ponamareva N.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2023. – V.21, N1. – P. 35-48. (in Russian)]
36. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017. – №4. – С. 86-91. doi: 10.17116/jnevro20171174186-91. [Sergeev D.V., Domashenko M.A., Piradov M.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2017. – N4. – P. 86-91. (in Russian)]
37. Соловьёва Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2008. – №6. – С. 34-45. [Solovyova E.Yu., Mironova O.P., Baranova O.A. et al. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2008. – N6. – P. 34-45. (in Russian)]
38. Студеникин В.М., Балканская С.В., Пак Л.А., Щелковский В.И. Применение кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы // *Фарматека.* – 2008. – №14. – С. 16-22. [Studenikin V.M., Balkanskaya S.V., Pak L.A., Shelkovsky V.I. *Farmateka.* Pharmateca. – 2008. – N14. – P. 16-22. (in Russian)]
39. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Динамика функциональной активности микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста с препаратом актовегин // *Consilium medicum.* – 2010. – Т.12, №2. – С. 77-85. [Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Kanishcheva E.M., Boitsov S.A. *Consilium medicum.* Consilium medicum. – 2010. – V.12, N2. – P. 77-85. (in Russian)]
40. Шабанов П.Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // *Consilium medicum.* – 2010. – Т.12, №2. – С. 140-144. [Shabanov P.D. *Consilium medicum.* Consilium medicum. – 2010. – V.12, N2. – P. 140-144. (in Russian)]
41. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Н-Л, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. *Farmakologicheskie korrektoy` gipoksii.* Pharmacological correctors of hypoxia / Ed. by A.B. Belevitin. – St. Petersburg: N-L, 2010. – 912 p. (in Russian)]
42. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. – М.: ВИНТИ, 1994. – 176 с. [Yasnetsov V.V., Novikov V.E. *Farmakoterapiya oteka golovnogo mozga.* Pharmacotherapy of cerebral edema. – М.: VINITI, 1994. – 176 p. (in Russian)]
43. Álvarez-Sabín J, Román G. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke // *Brain Sciences.* – 2013. – V.3, N3. – P. 1395-3414.
44. Burns M.M., Greenberg D.A. Antidepressants in the treatment of stroke // *Expert Review of Neurotherapeutics.* – 2010. – V.10, N8. – P. 1238-1241.
45. Chen J., Shou X., Xu Y. et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease // *Aging (Albany NY).* – 2023. – V.15, N6. – P. 2237-2274.
46. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Siren A.L. The brain erythropoietin system and its potential therapeutic exploitation in brain disease // *The Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* – 2006. – V.18. – P. 132-138.
47. 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. – V.16, N7. – e0254493.
48. Lu F., Kato J., Toramaru T., Zhang M., Morisaki H. Pharmacological Ischemic Conditioning with Roxadustat does not Affect Pain-Like Behaviors but Mitigates Sudomotor Impairment in a Murine Model of Deep Hind Paw Incision // *Journal of Pain Research.* – 2023. – V.16. P. 573-587.
49. Mahajan R., Samanthula G., Srivastava S., Asthana A. A critical review of Roxadustat formulations, solid state studies, and analytical methodology // *Heliyon.* – 2023. – V.9, N6. - e16595.
50. Marmolejo-Martínez-Artesero S., Casas C., Romeo-Guitart D. Endogenous Mechanisms of Neuroprotection: To Boost or Not to Boost // *Cells.* – 2021. – V.10, N2. – P. 370. Doi: 10.3390 / cells10020370.
51. Namura S., Ooboshi H., Liu J. et al. Neuroprotection after cerebral ischemia // *The Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2013. – V.1278. – P. 25-32.



52. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N., Vorobieva V.V. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. – 2019. – V.17, N4. – P. 31-42.
53. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia // *Physiological Reviews*. – 2008. – V.88, N1. – P. 211-247.
54. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2007. – V.257. – P. 264-269.
55. Savyuk M., Krivososov M., Mishchenko T. et al. Neuroprotective effect of HIF Prolyl Hydroxylase inhibition in an in vitro hypoxia model // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – V.9, N8. – Article 662.
56. Schiavan A.P., Milani H., Romanini C.V. et al. Imipramine enhances cell proliferation and decreases neurodegeneration in the hippocampus after transient global cerebral ischemia in rats // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.470. – P. 43-48.
57. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Revista de Neurología*. – 2011. – V.52, Suppl.2. – P. 1-62.
58. Secades J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V.25, N8. – P. 1984-1996.
59. Sandoel A., Kohler I., Fellmann C. et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase // *Nature*. – 2010. – V.465. – P. 577-583.
60. Semenza G.L. Pharmacologic targeting of Hypoxia-inducible factors // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2019. – V.59, N1. – P. 379-403.
61. Semenza G.L. Breakthrough science: hypoxia-inducible factors, oxygen sensing, and disorders of hematopoiesis // *Blood*. – 2022. – V.139, N16. – P. 2441-2449.
62. Sergesketter A.R., Cason R.W., Ibrahim M.M. et al. Perioperative treatment with a prolyl hydroxylase inhibitor reduces necrosis in a rat ischemic skin flap model // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2019. – V. 143, N4. – P. 769-779.
63. Sragovich S., Bromberg Y., Sperling O. et al. Molecular alterations associated with the NMDA preconditioning-induced neuroprotective mechanism against glutamate cytotoxicity // *The Journal of Molecular Neuroscience*. – 2012. – V.47, N3. – P. 519-532.
64. Wang Y., Neumann M., Hansen K. et al. Fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and induced epigenetic factors but does not improve functional recovery after traumatic brain injury // *The Journal of Neurotrauma*. – 2011. – V.28, N2. – P. 259-268.
65. Xenocostas A., Cheung W.K., Farrell F. et al. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin // *The European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – V.61. – P. 189-195.

### Информация об авторах

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru

*Левченкова Ольга Сергеевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgm.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.05.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616-03+616-06

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.7 EDN: HHAFCQ

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ****© Данилов А.И., Коновалов И.В., Гончарова О.А., Колпаносова А.А., Кочеткова Е.А., Антошина Т.Ю.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Осветить наиболее актуальные вопросы применения местных анестетиков в стоматологической практике.

**Методика.** На основании отечественных и международных научных публикаций, представлена информация о клинической фармакологии и возможностях применения местных анестетиков в стоматологической практике.

**Результаты.** При местной инъекционной анестезии блокируется болевая чувствительность в месте введения анестетика (инфильтрационная анестезия), а также в зоне иннервации данного нерва или ее части (проводниковая или регионарная анестезия). Местные анестетики уменьшают или полностью устраняют поток болевых импульсов с места вмешательства в центральную нервную систему, воздействуя на чувствительные нервные окончания или волокна.

**Заключение.** Местная анестезия является наиболее широко применяемым методом обезболивания в стоматологической практике. Данный вид обезболивания показан во всех случаях при выполнении стоматологических вмешательств, сопровождающихся болевой реакцией. Противопоказано оно только в одном случае – при непереносимости пациентом местного анестетика.

*Ключевые слова:* местная анестезия, стоматологическая практика, профиль безопасности, ротовая полость.

## THE USE OF LOCAL ANESTHETICS IN DENTAL PRACTICE

Danilov A.I., Konovalov I.V., Goncharova O.A., Kolpanosova A.A., Kochetkova E.A., Antoshina T.Yu.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To highlight the most pressing issues of the use of local anesthetics in dental practice.

**Methods.** Based on domestic and international scientific publications, information is provided on clinical pharmacology and the possibilities of using local anesthetics in dental practice.

**Results.** With local injection anesthesia, pain sensitivity is blocked at the site of injection of the anesthetic (infiltration anesthesia), as well as in the area of innervation of this nerve or part of it (conduction or regional anesthesia). Local anesthetics reduce or completely eliminate the flow of pain impulses from the site of intervention into the central nervous system by acting on sensitive nerve endings or fibers.

**Conclusions.** Local anesthesia is the most widely used method of anesthesia in dental practice. This type of anesthesia is indicated in all cases when performing dental interventions accompanied by a painful reaction. It is contraindicated only in one case – if the patient is intolerant of local anesthetic.

*Keywords:* local anesthesia, dental practice, safety profile, oral cavity.

**Введение**

Появление местного обезболивания связано с открытием Анрепом В.К. в 1879 г. местно-анестезирующего действия кокаина, который с 1884 г. начали использовать в клинической практике. 20 октября 1884 г. стоматолог Хоуе З.М. в Нью-Йорке сообщил о непосредственном

эффекте обезболивания при введении в кариозную полость перед экскавацией ватного шарика, смоченного 2% раствором кокаина [1, 2]. Открытие в 1905 г. А. Эйнхорном местно-анестезирующих свойств новокаина значительно расширило возможности местного обезболивания тканей. Достаточная активность и стойкость при стерилизации позволили использовать новокаин для инфильтрационной и проводниковой анестезии [1]. В 1943 г. шведскому ученому Нильсу Лофгрёну удалось ввести новый класс местно-анестезирующих веществ, синтезировав лидокаин. В 1969 г. профессором химии, почётным доктором Генрихом Рушигом и Робертом Риппелем в лаборатории компании Hoechst AG был синтезирован артикаин [1, 5]. В настоящее время развитие местной анестезии идет в двух направлениях: с одной стороны, ведется поиск и внедрение в медицинскую практику новых эффективных, малотоксичных препаратов для местной анестезии, а с другой разрабатываются новые технологии их применения.

Цель исследования – осветить наиболее актуальные вопросы применения местных анестетиков в стоматологической практике.

### **Фармакокинетика местных анестетиков**

Местные анестетики по химической структуре являются слабыми основаниями, плохо растворимыми в воде. Для улучшения растворимости их используют в виде солей соляной кислоты, наиболее часто в виде стабильных в растворе гидрохлоридов. При введении в ткань, ионизированная форма местного анестетика хорошо проникает в водной среде межклеточной жидкости, но для проникновения анестетика через мембрану нервных окончаний и волокон, основу которой составляют липопротеиды, необходима липофильность раствора. Поэтому для проявления местно-анестезирующего действия в тканях должен произойти гидролиз соли с образованием анестетика-основания, хорошо растворимого в липидах и проникающего через мембрану нервного волокна [1, 13].

Большинство местных анестетиков имеет константу диссоциации (рКа) – 7,6-7,8, поэтому гидролиз хорошо идет в слабощелочной среде интактных тканей (физиологическое значение рН экстрацеллюлярной жидкости – 7,4). Диффузия местного анестетика в мембрану нервного волокна осуществляется быстро, но только до тех пор, пока его концентрация вне нерва будет выше, чем на внутренней стороне мембраны. Чем ниже рКа местных анестетиков, тем ближе она к рН среды, тем больше анестетика-основания на наружной стороне мембраны и быстрее идет его диффузия. Поэтому местные анестетики с относительно низкой константой диссоциации (лидокаин, мепивакаин, артикаин) действуют быстро (через 2-5 минут), а препараты с более высокой рКа (бупивакаин и особенно новокаин, имеющий рКа 8,9) действуют медленнее и имеют латентный период от 8 до 18 минут [1]. Следует отметить, что на скорость наступления обезболивающего эффекта оказывает влияние также доза и концентрация местных анестетиков в тканях. Так, артикаин и лидокаин имеют одинаковую рКа, но артикаин используется в виде 4% раствора, а лидокаин – 2% раствора, поэтому артикаин действует быстрее.

В условиях воспаления, когда в тканях развивается ацидоз, рН снижается до 5-6, гидролиз соли местного анестетика затрудняется и их местно-анестезирующая активность падает. Причем, чем выше рКа местного анестетика, тем больше теряет он свою активность, поэтому наименее активен при воспалении новокаин, имеющий рКа 8,9 и гидролиз которого даже при физиологических значениях рН затруднен. Наибольший плазматический клиренс характерен для артикаина, что в сочетании с наименьшим периодом полувыведения, малой жирорастворимостью и высоким процентом связывания с белками определяет его малую токсичность. Лидокаин и мепивакаин, несмотря на более длительный, чем у артикаина, период полувыведения и меньший плазматический клиренс, хуже связываются с белками, что обуславливает их более короткое действие, а также большую системную токсичность [1].

### **Фармакодинамика местных анестетиков**

При местной инъекционной анестезии блокируется болевая чувствительность в месте введения анестетика (инфильтрационная анестезия), а также в зоне иннервации данного нерва или ее части (проводниковая или регионарная анестезия). Согласно классическим представлениям Н.Е. Введенского, местные анестетики воздействуют на функциональное состояние чувствительных нервных окончаний и проводников, изменяя их возбудимость и проводимость. При этом, восприимчивость нейронов к действию местных анестетиков неодинакова. Местные анестетики уменьшают или полностью устраняют поток болевых импульсов с места вмешательства в центральную нервную систему, воздействуя на чувствительные нервные окончания или волокна.

К этим препаратам наиболее чувствительны немиелинизированные и тонкие миелинизированные нервные волокна. В результате временно угнетается болевая и температурная чувствительность, и в последнюю очередь – давление [1, 3].

Основой действия местных анестетиков является мембрана нервной клетки, которая отвечает за генерирование и передачу нервного импульса. Передача возбуждения и соответствующая блокада его отдельных звеньев трактуется в литературе с различных точек зрения. Воздействие местных анестетиков с рецепторными образованиями нервной мембраны, в частности механизм ограничения трансмембранной проницаемости  $\text{Na}^+$  трактуется по-разному. Согласно концепции диполей, местный анестетик, имеющий положительный заряд, взаимодействуя с электростатическими отрицательными поверхностными зарядами мембраны, также препятствует внутриклеточному проникновению  $\text{Na}^+$ . Наибольшее число исследователи объясняют блокаду проводимости образованием соответствующей связи между местным анестетиком и фосфолипидами мембраны [11].

Следует отметить, что от растворимости местного анестетика в липидах зависит проникновение его через мембрану клетки, однако и при одинаковой липидорастворимости они могут различаться по силе и продолжительности действия, что обусловлено особенностями химической структуры, определяющими неодинаковое сродство их к рецептору. Данное положение следует помнить клиницистам, чаще всего ошибочно полагающих, что увеличение объема анестетика увеличивает анальгезирующий эффект. Например, введение 1 мл современного анестетика при любой методике дентальной проводниковой анестезии позволяет получить достаточный анальгетический эффект. Однако, этого не происходит при увеличении количества вводимого анестетика, а увеличивает только вероятность развития системной токсичности [1, 7]. Устойчивость различных нервных волокон к действию местных анестетиков неодинакова. Большие соматические волокна, содержащие миелин, по которым передаются двигательные, тактильные и проприоцептивные импульсы, отличаются высоким порогом к блокирующему действию анестетика. Следовательно, необходима высокая концентрация местного анестетика для их блокады. Тонкие миелиновые преганглионарные волокна значительно менее устойчивы и, следовательно, требуется минимальная концентрация анестетика для блокады лишенных миелина симпатических волокон [1, 6].

### **Методы анестезии в стоматологической практике**

В клинической практике при применении местных анестетиков используют неинъекционные и инъекционные методы. Неинъекционный метод местной анестезии позволяет обеспечить только поверхностное обезболивание тканей. Для этого используют анестетики в виде аппликаций (химический или аппликационный метод), воздействие низкой температурой, электромагнитными волнами, лучами лазера (физический метод), введение в ткани анестетика с помощью электрофореза. Аппликационное обезболивание применяют при лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, проведении небольших по объему манипуляций, не требующих инъекционного обезболивания [1, 8].

Инъекцией раствора анестетика проводят инфильтрационную или проводниковую анестезию. Инфильтрационная анестезия является наиболее часто применяемым методом обезболивания при лечении зубов верхней челюсти. Анестетик вводят у основания переходной складки преддверия полости рта между обезболиваемым зубом и зубом, расположенным медиальнее, иглу продвигают до места, расположенного несколько выше вершины обезболиваемого зуба, проводят аспирационную пробу и медленно вводят 1,5-2 мл анестетика [1]. Особенность анатомического строения нижней челюсти состоит в том, что наружная и внутренняя поверхности тела нижней челюсти состоят из плотных слоев компактного вещества, которое практически не имеет отверстий. В этих условиях диффузия анестетиков вглубь костной ткани к луночковым нервам затруднена. Основным методом местной анестезии тканей на нижней челюсти является проводниковое обезболивание: торусальная анестезия, блокада нижнего луночкового нерва при свободном открывании рта по Гоу-Гейтсу; блокада нижнего луночкового нерва при ограниченном открывании рта по Вазирани-Акинози [1].

При лечении кариеса и его осложнений обезболивание мягких тканей, окружающих зубы, может быть не только необязательным, но и нежелательным. В частности, некоторые пациенты плохо переносят чувство онемения полости рта, сохраняющееся в течение продолжительного времени после лечения. Нарушение чувствительности мягких тканей полости рта после обезболивания может приводить к их травмированию в результате механических (прикусывание) или

термических (ожоги) воздействий, что особенно часто возникает у детей. Поэтому вызывают большую заинтересованность методы местной анестезии, которые позволяют обезболить зубы и ограниченные участки тканей вокруг них. Данные методики анестезии можно использовать как в качестве дополнительных (в случае недостаточности обезболивания обычными методами), так и в качестве самостоятельных методов. Основной отличительной особенностью этих методов считают обеспечение анестезии достаточно ограниченной области пародонтальных тканей, поэтому терминологически точнее определить их как группу пародонтальных способов местной анестезии [4, 9, 10].

В последнее время все более широко используются компьютерные технологии при проведении местной анестезии. Разработаны и применяются различные электронные аппараты, обеспечивающие комфортное для врача и пациента, эффективное, безболезненное проведение анестезии [12]. Скорость введения анестетика должна быть невысокой, в связи с тем, что попадание раствора анестетика в кровеносное русло нежелательно из-за возможности быстрого развития общей токсической реакции или снижения эффекта действия [11].

## Заключение

Большинство стоматологических вмешательств сопровождается болевыми ощущениями различной интенсивности. Адекватное обезболивание позволяет уменьшить у пациента напряжение, страх и предотвратить формирование у него негативного отношения к стоматологическим процедурам, что предрасполагает к более качественной и безопасной работе врача-стоматолога. Большим достижением для стоматологической анестезиологии явилось использование карпульной технологии. Выпуск местных анестетиков в карпулах обеспечивает чистоту и стерильность препарата, точную дозировку анестетика и вазоконстриктора. Кроме того, в настоящее время разрабатываются и совершенствуются инъекторы для проведения интралигаментарной, внутрипульпарной, внутрикостной методик анестезии, компьютеризированные шприцы. Вместе с тем, следует отметить, что введение во внутреннюю среду организма местного анестетика может вызывать аллергические реакции, а также оказывать токсическое действие на организм при передозировке анестетика или недостаточности систем его метаболизма и выведения. Попадание в организм катехоламинов в составе местной анестезии, которые используются в качестве вазоконстрикторов, может приводить к повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений, гипергликемии. Особенно опасными могут быть компоненты местно-анестезирующего препарата у пациентов группы риска. Значительное увеличение ассортимента анестезирующих препаратов не только расширяет возможности и повышает эффективность местного обезболивания, но и повышает ответственность врача за правильный выбор препарата с учетом его химического строения, фармакологических особенностей, влияния на организм пациента.

## Литература (references)

1. Баннов В.Я., Горячев Н.В., Прошин А.А. Обезболивание в стоматологии // NovaInfo.Ru. – 2015. – Т.1, №36. – С. 222-228. [Bannov V.Ya., Goryachev N.V., Proshin A.A. *NovaInfo.Ru*. NovaInfo.Ru. – 2015. – V.1, N36. – P. 222-228. (in Russian)]
2. Будина Д.О., Обжерина В.О., Галкина А.А., Мазин П.В. Местные анестетики в стоматологии // Научный электронный журнал Меридиан. – 2020. – №19(53). – С. 42-44. [Budina D.O., Obzherina V.O., Galkina A.A., Mazin P.V. *Nauchnyj elektronnyj zhurnal Meridian*. Scientific electronic journal Meridian. – 2020. – N19(53). – P. 42-44. (in Russian)]
3. Дорофеев А.Е., Миронов С.Н., Платонов В.В. Оценка эффективности различных местных анестетиков у пациентов пожилого и старческого возраста на стоматологическом приеме // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – №3-7(49). – С. 57-59. [Dorofeev A.E., Mironov S.N., Platonov V.V. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International Scientific Research Journal. – 2016. – N3-7(49). – P. 57-59. (in Russian)]
4. Екимов Е.В., Скрипкина Г.И., Гарифуллина А.Ж., Чумичкин Н.В. Применение местноанестезирующих средств в детской стоматологической практике (обзор литературы) // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2023. – Т.23, №3(87). – С. 211-218. [Ekimov E.V., Skripkina G.I., Garifullina A.Zh.,

- Chumichkin N.V. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. Pediatric dentistry and prevention. – 2023. – V.23, N3(87). – P. 211-218. (in Russian)]
5. Иорданишвили А.К., Терешко А.Г. Местное обезболивание в стоматологии: актуальные аспекты преподавания и клинической практики // Медицина и образование. – 2022. – Т.9, №1. – С. 70-74. [Iordanishvili A.K., Tereshko A.G. *Medicina i obrazovanie*. Medicine and education. – 2022. – V.9, N1. – P. 70-74. (in Russian)]
  6. Кузин А.В. Инструменты для местной анестезии в стоматологии и оценка качества карпулы местного анестетика // Стоматология. – 2014. – Т.93, №2. – С. 37-39. [Kuzin A.V. *Stomatologiya*. Dentistry. – 2014. – V.93, N2. – P. 37-39. (in Russian)]
  7. Кузнецов Е.А. Сравнительная характеристика применения местных анестетиков в стоматологии // Научный лидер. – 2021. – №13(15). – С. 57-59. [Kuznetsov E.A. *Nauchnyj lider*. Scientific Leader. – 2021. – N13(15). – P. 57-59. (in Russian)]
  8. Пищинский И.А., Захарова И.А. Свойства современных местных анестетиков, применяемых для обезболивания терапевтической стоматологии // Современная стоматология. – 2016. – Т.65, №4. – С. 31-34. [Pishchinsky I.A., Zakharova I.A. *Sovremennaya stomatologiya*. Modern dentistry. – 2016. – V.65, N4. – P. 31-34. (in Russian)]
  9. Рабинович С.А., Васильев Ю.Л. Особенности местного обезболивания в детской стоматологической практике // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т.18, №5(68). – С. 32-34. [Rabinovich S.A., Vasiliev Y.L. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. Pediatric dentistry and prevention. – 2018. – V.18, N5(68). – P. 32-34. (in Russian)]
  10. Сарсенбаева Ф.С., Калиева Д.С. Особенности применения местных анестетиков в детской стоматологии // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2021. – Т.71, №3-4. – С. 108-111. [Sarsenbayeva F.S., Kalieva D.S. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. Current scientific research in the modern world. – 2021. – V.71, N3-4. – P. 108-111. (in Russian)]
  11. Скаринкина М.М., Блинов С.О. Характеристика и особенности применения местных анестетиков в стоматологии // Студенческий вестник. – 2019. – №27-2(77). – С. 64-68. [Skarinkina M.M., Blinov S.O. *Studencheskij vestnik*. Student Bulletin. – 2019. – N27-2(77). – P. 64-68. (in Russian)]
  12. Ушницкий И.Д., Чахов А.А., Пинелис И.С., Юркевич А.В. Характеристика методов и средств местной анестезии в клинической стоматологии // Якутский медицинский журнал. – 2022. – Т.78, №2. – С. 113-117. [Ushnitsky I.D., Chakhov A.A., Pinelis I.S., Yurkevich A.V. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. Yakut Medical Journal. – 2022. – V.78, N2. – P. 113-117. (in Russian)]
  13. Machin A., Fokina S.A., Mityushkina T.A., Filippov K.Yu., Korovushkina E.K. Pharmacokinetics of local anesthetics in dentistry: the example of articaine-containing and mepivacaine-containing anesthetics // Endodontology Today. – 2023. – V.21, N4. – P. 281-286.

### Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Коновалов Иван Владимирович – ординатор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: eiphonebydgbson@gmail.com

Гончарова Ольга Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lady.goncharova2016@yandex.ru

Колпаносова Александра Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aslipachuk@mail.ru

Кочеткова Елизавета Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gorchaya@list.ru

Антошина Татьяна Юрьевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatyana.antoshina12@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2024

Принята к печати 12.12.2024

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.1:[616.98:576.858]

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.8 EDN: IWFIDR

**ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ПАТОЛОГИЮ В АНАМНЕЗЕ, В РАБОТЕ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ****© Афанасенкова Т.Е., Дубская Е.Е., Бабурина А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Изучить особенности течения, в зависимости от степени тяжести постковидного синдрома, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенёвших новую коронавирусную инфекцию.

**Методика.** Методом случайной выборки среди пациентов, перенесших COVID-19, прошедших углубленную диспансеризацию за период с января по декабрь 2023 г., было отобрано 218 пациентов. Критериями включения в исследование были пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию в 2022 г., имеющие в анамнезе контролируемую гипертоническую болезнь 1-3 стадии; стабильную стенокардию напряжения 1-2 функционального класса, хроническую сердечную недостаточность 1-2а стадии, функционального класса 1-2. В зависимости от тяжести течения заболевания пациенты были распределены на две группы. Первую группу составили больные с легкой степенью тяжести – 184 человека (84%). У них лечение по поводу COVID-19 проводилось в амбулаторных условиях. Пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести, получавшие помощь в условиях стационара, 34 человек (16%), составили вторую группу наблюдения. В каждой группе проводилось сравнение патологических состояний, вызванных влиянием новой коронавирусной инфекции на усугубление течения имеющейся у пациентов сердечно-сосудистой патологии

**Результаты.** Анализ развития патологических состояний у исследуемых пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции показал, что в двух группах наблюдения чаще регистрировались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Заключение.** Коморбидность является триггером для интенсификации уже имеющихся патологических процессов. Наиболее вероятно лечение и реабилитация лиц с постковидным синдромом сосредоточены на сердечно-легочных последствиях.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, сердечно-сосудистая патология.

**MANIFESTATIONS OF POSTCOVID SYNDROME IN PATIENTS WITH A HISTORY OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN THE WORK OF A PRIMARY CARE PHYSICIAN****Afanasenкова T.E., Dubsкая E.E., Baburina A.V.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the features of the course, depending on the severity of postcovid syndrome, in patients with cardiovascular pathology who have suffered a new coronavirus infection.

**Methods.** 218 patients were selected by random sampling among patients who underwent COVID-19 and underwent in-depth medical examination for the period from January to December 2023. The criteria for inclusion in the study were patients who had a coronavirus infection in 2022, with a history of controlled hypertension of stage 1-3; stable angina pectoris of functional class 1-2, chronic heart failure of stage 1-

2a, functional class 1-2. Depending on the severity of the disease, the patients were divided into two groups. The first group consisted of patients with mild severity – 184 people (84%). Their treatment for COVID-19 was carried out on an outpatient basis. Patients with moderate and severe degrees of severity who received hospital care, 34 people (16%), made up the second observation group. In each group, a comparison of pathological conditions caused by the influence of a new coronavirus infection on the aggravation of the course was carried out.

**Results.** An analysis of the development of pathological conditions in the studied patients after coronavirus infection showed that complications from the cardiovascular system were more often recorded in the two observation groups.

**Conclusions.** Comorbidity is a trigger for the intensification of existing pathological processes. Most likely, the treatment and rehabilitation of people with postcovid syndrome are focused on cardiopulmonary consequences.

*Keywords:* coronavirus infection, postcovid syndrome, cardiovascular pathology.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала значительное влияние на здравоохранение во всем мире. Предположения о том, что инфекция COVID-19 может иметь долгосрочные последствия для здоровья человека, выдвигаются на протяжении нескольких лет. Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, характеризуется различными проявлениями: от бессимптомного течения до развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома и поражений различных органов. У перенесших COVID-19 могут наблюдаться полиорганные осложнения, сохраняющиеся в течение нескольких недель или месяцев после заражения. В сентябре 2020 г. весь спектр этих осложнений внесен в Международный классификатор болезней МКБ-10 под кодом U09.9 «Post-COVID-19 condition», который позволяет установить связь осложнений с COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще присутствует Код U08.9 Личный анамнез COVID-19 неуточненный. Этот дополнительный код используется для записи более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который влияет на состояние здоровья человека [6].

Под постковидным синдромом понимают признаки и симптомы, которые развиваются во время и/или после инфекции COVID-19, продолжаются свыше 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [4, 14, 31]. Распространенность его всё время увеличивается. Если в октябре 2021 г. по данным ВОЗ постковидный синдром затрагивал лишь пятую часть пациентов, то в декабре 2021 г. спикеры конгресса «Здравоохранение России-2021» отмечали, что данный синдром наблюдается у 10-35% пациентов с легким течением заболевания, а среди госпитализированных данный показатель составлял 85%. А уже в феврале 2022 г., по данным Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, у 50% переболевших COVID-19 встречались осложнения. По данным журнала Lancet, на 2023 распространенность постковидного синдрома колеблется от 10% до 80% от числа всех заболевших. Постковидный синдром не стоит игнорировать, он может быть не менее опасен, чем сам коронавирус. Стоит учесть, что восстановительный период после перенесенной коронавирусной инфекции имеет различную длительность (до нескольких месяцев), которая напрямую зависит и от состояния иммунной системы человека [15].

Развитие продолжающегося симптоматического (подострого) COVID-19 и постковидного синдрома не зависит от степени тяжести заболевания острой манифестной инфекции. У перенесших острый COVID-19 могут быть различные симптомы, которые со временем могут меняться. Появление новых симптомов непредсказуемо и возможно в разное время [17]. При любом течении заболевания у пациента может проявиться постковидный синдром. Даже у тех, кто перенес инфекцию легко или бессимптомно, нет гарантии отсутствия осложнений. Проявления этой патологии разнообразны и у каждого человека имеют свои особенности.

Чаще всего постковидный синдром проявляется усталостью, мышечными и головными болями, одышкой, а также кардиореспираторными и желудочно-кишечными симптомами. Кроме того, отмечаются признаки поражения сердца, легких, почек, печени, поджелудочной железы и селезенки [16]. Некоторые симптомы (потеря вкуса и обоняния) имеют тенденцию к регрессии со временем, в то время как другие могут усугубляться (например, парестезия) или сохраняться без



изменений (например, одышка) [2, 8]. Актуальность постковидного синдрома определяется тем, что он имеет мозаичную, но характерную клинику, а людей с данной патологией на сегодняшний день во всем мире становится все больше [32], а также наличием введенного ВОЗ специального кода U09.0 в МКБ-10 «Состояния после COVID-19». Особые клинические характеристики рассматриваемый синдром приобретает у пациентов с верифицированными ССЗ, которые ухудшают прогноз для таких больных по сравнению с пациентами без кардиоваскулярной патологии, в том числе за счет увеличения обращаемости пациентов за медицинской помощью по поводу дестабилизации артериального давления и ИБС, высокой летальности, что отражено в базе данных регистра АКТИВ (2021) [1, 10].

Цель исследования: изучить особенности течения, в зависимости от степени тяжести постковидного синдрома, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

## Методика

В ходе нашего исследования методом случайной выборки среди пациентов, перенесших COVID-19, прошедших углубленную диспансеризацию за период с января по декабрь 2023 г., было отобрано 218 пациентов, (из которых 146 (67%) женщин, 72 (33%) мужчин) в возрасте от 18 до 67 лет (в среднем  $49 \pm 7,3$  лет). Критериями включения в исследование были пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию в 2022 г., имеющие в анамнезе контролируемую гипертоническую болезнь 1-3 стадии; стабильную стенокардию напряжения 1-2 функционального класса, хроническую сердечную недостаточность 1-2а стадии, функционального класса 1-2. Критериями исключения явились: гипертоническая болезнь неконтролируемая, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность 2б-3 стадии, функционального класса 3; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости.

Статистическую обработку изучаемых показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа STATISTICA 7.0 for Windows 7. С целью решения поставленных задач применялись статистические методы, позволяющие осуществить проверку сформулированных выводов. Для непрерывных переменных рассчитывали средние величины и их стандартные отклонения ( $M \pm 1\sigma$  для  $p < 0,05$ ), где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение. Для оценки достоверности различий применялся непараметрический критерий хи-квадрат с поправкой Йетса для малых величин. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости  $p < 0,01$ , допустимой при проведении медицинских научных исследований.

## Результаты исследования

В ходе исследования было установлено, что диагноз новой коронавирусной инфекции (U07.1 – коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)) был подтвержден у 192 (88%) пациентов. У 26 (16%) человек – неподтвержден (U07.2 – коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус не идентифицирован), но у них наблюдались типичная клиническая симптоматика заболевания, был тесный контакт с больными, у которых SARS-CoV-2 была подтверждена, что позволило предположить у них диагноз COVID-19. В зависимости от тяжести течения заболевания пациенты были распределены на две группы. Первую группу составили больные с легкой степенью тяжести – 184 человека (84%). У них лечение по поводу COVID-19 проводилось в амбулаторных условиях. Пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести, получавшие помощь в условиях стационара, 34 человек (16%), составили вторую группу наблюдения. В каждой группе проводилось сравнение патологических состояний, вызванных влиянием новой коронавирусной инфекции на усугубление течения имеющейся у пациентов сердечно-сосудистой патологии (табл. 1).

Анализ развития патологических состояний у исследуемых пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции показал, что в двух группах наблюдения чаще регистрировались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Достоверно чаще кардиомиопатия выявлялась у пациентов 2 группы исследования в сравнении с 1 группой ( $\chi^2 = 27,011$ ,  $\chi^2$  критич. = 6,635,  $p < 0,01$ ). Впервые выявленная артериальная гипертензия зафиксирована у 5 (3%) пациентов первой группы, а во второй – у 2 (6%) пациентов. Гипертонические кризы, у пациентов с

гипертонической болезнью, достоверно чаще регистрировались во 2 группе исследования ( $\chi^2=23,376$ ,  $\chi^2$  критич. = 6,635,  $p<0.01$ ).

Коронавирусная инфекция может спровоцировать декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Декомпенсация ХСН достоверно чаще, клинически и инструментально подтвержденная, была во 2 группе исследования ( $\chi^2=8,587$ ,  $\chi^2$  критич. = 6,635,  $p<0.01$ ).

Таблица 1. Патологические состояния у пациентов с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции

Патологические состояния	1 группа (n=184)		2 группа (n=34)	
	n	%	n	%
Кардиомиопатия	1	0,5	6	18
Частые гипертонические кризы	69	37,5	28	82
Неконтролируемая артериальная гипертензия	49	27	33	68
Ухудшение хронической сердечной недостаточности	38	21	15	44
Риск тромбообразования	70	38	19	56
Мерцательная аритмия	2	1	2	6
Наджелудочковая тахикардия	44	24	10	29
Хронический бронхит	33	18	21	62
Функциональная диспепсия	14	8	4	12
Синдром раздраженного кишечника	10	5	4	12
Хронический колит	17	9	8	23,5
Хронический панкреатит	10	5	6	18
Хроническая усталость	78	42	25	74
Головная боль	110	60	20	59
Дисгевзия	4	2	5	15
Аносмия	15	8	9	26
Снижение памяти	42	23	15	44
Инсульт головного мозга	1	0.5	2	6
Помутнение зрения	5	3	7	21
Бессонница	51	28	22	65
Депрессия	24	13	9	26

Примечание: n – число пациентов

Известно, что наличие коронавируса в организме повышает риск развития тромбообразования. Показатели D-димера в 1.5 и более раз были увеличены у 70 (38%) пациентов 1 группы, у 19 (56%) пациентов 2 группы исследования, но статистически достоверной разницы выявлено не было ( $\chi^2=3.780$ ,  $\chi^2$  критич. = 3.841,  $p>0.01$ ).

Лекарства, используемые в настоящее время для лечения COVID-19, вызывают удлинение интервала QT и могут иметь проаритмогенное действие. Нарушение ритма и проводимости могут провоцировать фиброз, тромбообразование, кардиомиопатия. В нашем исследовании при сравнении групп достоверной разницы выявлено не было при впервые возникших мерцательной аритмии ( $\chi^2=3.664$ ,  $\chi^2$  критич. = 3.841,  $p>0.01$ ) и наджелудочковой тахикардии ( $\chi^2=2.130$ ,  $\chi^2$  критич. = 3.841,  $p>0.01$ ).

На фоне инфекции COVID-19 у пациентов двух групп зафиксировано повышение АД и ухудшение течения гипертонической болезни. В первой группе наблюдения впервые выявленная артериальная гипертензия у 5 (3%) пациентов, а во второй группе – у 2 (6%) пациентов. По результатам анализа амбулаторных карт во 2 группе у пациентов с гипертонической болезнью возникали гипертонические кризы достоверно чаще, а также зафиксирована неконтролируемая артериальная гипертензия, чем в 1 группе исследования ( $\chi^2=23.376$ ,  $\chi^2$  критич. = 6.635,  $p<0.01$ ;  $\chi^2=10.806$ ,  $\chi^2$  критич. = 6.635,  $p<0.01$  соответственно).

У большинства пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 на первой неделе заболевания развивается пневмония. После перенесенной инфекции у этих пациентов, при анализе

функции внешнего дыхания, были низкие показатели ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 с.), приводящие в дальнейшем к формированию хронического бронхита во 2 группе исследования достоверно чаще, чем в 1 группе исследования ( $\chi^2=29.584$ ,  $\chi^2_{критич.}=6.635$ ,  $p<0.01$ ). У 2 пациентов во 2 группе исследования впервые зарегистрирована бронхиальная астма.

В системе мер ранней диагностики и лечения пациентов с COVID-19 одним из наиболее важных направлений является выявление гастроэнтерологических проявлений заболевания, частота которых варьирует от 16% (Luo S. et al., 2020) до 48,5% (Pan L. et al., 2020), что сопровождается увеличением летальности (Nobel Y.R. et al., 2021), требует инноваций в дифференциальной диагностике и оптимизации лечения (Драпкина О. М. и соавт., 2021; Янушевич О. О. и соавт., 2021; Chen A. et al., 2020). По результатам исследований функциональная диспепсия выявлена у 14 (8%) пациентов 1 группы и 4 (12%) пациентов 2 группы. Поражение кишечника – хронический колит достоверно чаще было во второй группе исследования, чем в 1 ( $\chi^2=5.772$ ,  $\chi^2_{критич.} = 3.841$ ,  $p<0.01$ ). Статистически достоверной разницы выявления синдром раздраженного кишечника не отмечено – первая группа 10 (5%), вторая 4 (12%).

В течение года после перенесенной коронавирусной инфекции хронический панкреатит с внутрисекреторной недостаточностью был сформирован у 16 пациентов двух групп исследования, из них у 6 пациентов 2 группы исследования, что говорит о более частом нарушении работы поджелудочной железы у пациентов с перенесенной средним и тяжелым течением коронавирусной инфекцией исследования ( $\chi^2=6,293$ ,  $\chi^2_{критич.}=3,841$ ,  $p<0.01$ ). У двух пациенток, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, спустя год выявились признаки сахарного диабета. Сыграла ли роль в совокупности перенесенная COVID-19 с другими имеющимися у них факторами в развитии данной патологии остается вопросом.

Частым неврологическим симптомом в двух группах исследования являлась головная боль у 130 (60%) пациентов, но достоверной разницы в двух группах исследования выявлено не было ( $\chi^2=0.011$ ,  $\chi^2_{критич.} = 3.841$ ,  $p>0.01$ ). Достоверно чаще во 2 группе исследования в сравнении с 1 группой выявлялись: хроническая усталость ( $\chi^2=11.164$ ,  $\chi^2_{критич.}=6.635$ ,  $p<0.01$ ), дисгевзия ( $\chi^2=11.387$ ,  $\chi^2_{критич.}= 6.635$ ,  $p<0.01$ ), аносмия ( $\chi^2=9.829$ ,  $\chi^2_{критич.}= 6.635$ ,  $p<0.01$ ), снижение памяти ( $\chi^2=6.737$ ,  $\chi^2_{критич.}=6.635$ ,  $p<0.01$ ), помутнение зрения ( $\chi^2=17.620$ ,  $\chi^2_{критич.}=6.635$ ,  $p<0.01$ ). У 3 (1,4%) пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции зафиксирован ишемический инсульт головного мозга. Достоверно чаще зафиксированные во 2 группе исследования: бессонница ( $\chi^2=17.628$ ,  $\chi^2_{критич.} = 6.635$ ,  $p<0.01$ ), депрессия ( $\chi^2=4.027$ ,  $\chi^2_{критич.}=3.841$ ,  $p<0.01$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Коварство COVID-19 заключается в том, что даже здоровый человек, поборов вирус, может длительно наблюдаться у кардиолога. Коронавирус может способствовать возникновению сердечно-сосудистых заболеваний как у абсолютно здоровых людей, которые никогда не страдали заболеваниями сердца, так и вызывать декомпенсацию уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. В случае, если заболевший новой коронавирусной инфекцией страдает болезнями сердца, его шансы на благополучный исход заметно сокращаются. К механизмам сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19 относят: прямое повреждающее действие вируса на кардиомиоциты [12, 25, 30], снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа с нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [18], высвобождение провоспалительных цитокинов [27], воспалительный иммунологический ответ [39] и особенности лечения коронавирусной инфекции [23]. Новые данные указывают на то, что центральной особенностью COVID-19 является дисфункция эндотелиальных клеток [33]. Каскад реакций, запускаемых инвазией вируса SARS-CoV-2, приводит к нарушению структурной целостности миокарда, перикарда и проводящей системы, вызывает некроз кардиомиоцитов и фиброзно-жировое замещение десмосомных белков [35].

Возможно, на фоне вирусной инфекции и исходной систолической дисфункции, ОРДС существует высокая вероятность развития острой сердечной недостаточности. Кроме того, рассматривается и механизм правожелудочковой ХСН, опосредованной легочной гипертензией ввиду гипоксии или ТЭЛА [3]. В настоящее время не выяснено, возникает ли ХСН чаще из-за усиления ранее существовавшей дисфункции левого желудочка или из-за развившейся дисфункции de novo [24].

Если у пациента исходно есть поражение сосудов сердца, коронарных артерий, то, конечно, возникает острый тромбоз и может возникнуть инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Во время пандемии особую осторожность следует проявлять людям, перенесшим инфаркт или имеющим ИБС с признаками сердечной недостаточности. Именно у пациентов с подобными патологиями отмечается самый высокий коэффициент летальности. Если не приступить к лечению заболевания, состояние пациентов стремительно ухудшается – наблюдается быстрое расширение камер сердца, что приведет к усугублению сердечной недостаточности. На фоне Ковид-19 это может завершиться летальным исходом [7].

По имеющимся данным, нарушения ритма сердца (НРС), которые возникают у пациентов во время и после перенесенной вирусной инфекции COVID-19, являются одним из наиболее частых осложнений [40]. Патогенетические механизмы, объединяющие артериальную гипертензию (АГ) и ИБС многочисленны. При АГ увеличивается гемодинамическая нагрузка на сердце, повышается ударная работа, ЧСС и минутный объем: увеличивается потребность миокарда в кислороде. У больных с АГ развивается гипертрофия левого желудочка, что способствует увеличению потребности миокарда в кислороде и уменьшению доставки кислорода из-за укорочения диастолы. Через вегетативные нарушения регуляции функций сосудистого эндотелия АГ способствует развитию атеросклероза. У пациентов, даже ранее не страдавших АГ, после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечаются резкие скачки артериального давления, а у пациентов с АГ часто приходится проводить коррекцию антигипертензивной терапии.

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно поздно. Образование синцития под воздействием вируса обуславливает возможность последнего быстро распространяться в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта.

Морфологической основой проявлений ПКС со стороны дыхательной системы являются экссудативно-пролиферативное воспаление и диффузное повреждение альвеолярного эпителия с его последующим ремоделированием, ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния в легочную ткань в остром периоде болезни [13]. Экссудативная фаза воспаления может разрешиться с полным восстановлением структуры легких. Появление фибробластической ткани с уплотнением межальвеолярных и междольковых перегородок, десквамацией альвеолярного эпителия в экссудативно-пролиферативной фазе воспаления приводит к образованию соединительной ткани и рубцовым изменениям в легких. Кроме того, у пациентов с тяжелыми формами заболевания имеет место поражение сосудов легких в виде эндотелиита и ДВС-синдрома, что также нарушает восстановление тканей.

Поражение ЖКТ при COVID-19 связано со способностью SARS-CoV-2 напрямую его инфицировать путем присоединения к ACE 2 типа. Эти рецепторы экспрессируются в мышечной и слизистой оболочке кишечника, включая эпителиальные клетки, в холангиоцитах, гепатоцитах, клетках протоков поджелудочной железы, ацинарных и островковых клетках, а также в сосудистой сети ЖКТ [20; 22, 38]. SARS-CoV-2 может размножаться в ЖКТ [9, 11]. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает изменения в микробиоте кишечника, включая общее снижение микробного разнообразия, обогащение условно-патогенными микроорганизмами [26]. Дисбалансу способствует и полифармакотерапия в период лечения COVID-19. Эти изменения приводят к усилению воспаления кишечника, формированию хронического колита.

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 усугубляет уже существующую гипергликемию за счет негативного влияния на функциональную состоятельность островков Лангерганса [5]. Негативное влияние оказывают и препараты, применяемых для лечения инфекции (глюкокортикоиды, антибактериальные препараты – азитромицин, противовирусные препараты – лопинавир, ритонавир, ремедесивир, интерферон-β1 и азитромицин) [37].

Имеются данные о возможных поражениях нервной системы и их роли в развитии дыхательных, сенсорных и других расстройств у пациентов [29]. Спектр неврологических нарушений при COVID-19 весьма широк – от краниальных мононевропатий, клинически проявляющихся в виде аносмии, агевзии/дисгевзии и др., до острой воспалительной полинейропатии Гийена-Барре и тяжелых поражений головного и спинного мозга в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии и миелопатий. С точки зрения патогенеза, неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), «цитокиновым штормом», а также смешанным воздействием перечисленных факторов. COVID-19 влияет на течение хронических неврологических заболеваний, особенно связанных с нейроиммунными нарушениями [19, 34].

Несмотря на то что структуры центральной нервной системы (ЦНС) хорошо защищены от большинства инфекционных возбудителей, в том числе и вирусных, гематоэнцефалическим и гематоликворным барьерами, предотвращающими проникновение вирусов в спинномозговую жидкость и нейрональные клетки, а также элементами микроглии, обеспечивающими иммунную защиту нервной системы [21], но семейство коронавирусов хорошо известно своей нейротропностью и нейроинвазивностью, или способностью проникать в нейрональные структуры ЦНС.

Быстрое распространение инфекции COVID-19 и ограниченные возможности лечения этого заболевания приводят к повышению уровня тревожности, возникновению депрессивных расстройств и нарушению сна. Карантин, изоляция, социальная дистанция, а также эмоциональные реакции на самоизоляцию вносят весомый вклад в психологическое состояние каждого человека, нередко выражающееся неадекватным поведением, эмоциональным дистрессом и защитными реакциями, в частности страхом, фрустрацией, чувством гнева, одиночества, скуки, поведением избегания и злоупотреблением алкоголем [36]. Другими негативными психологическими реакциями являются негодование, постоянное беспокойство о здоровье близких и своем, повышенная чувствительность к социальным рискам, неудовлетворенность жизнью, различные фобии, замкнутость, как и компульсивное поведение, нарушение социального поведения и полиморфные соматические симптомы [28, 36].

## Заключение

В настоящее время произошло столкновение двух глобальных пандемий, COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии, каждая из которых ухудшает течение и прогноз другой. Несмотря на преобладание легкого течения коронавирусной инфекции, у пациентов отмечаются разнообразные клинические симптомы, сохраняющиеся в постковидный период. Постковидный синдром может проявляться одним или несколькими симптомами, ассоциированными с поражением органов и систем организма. Независимо от тяжести поражения и возраста у части пациентов развивается фиброз легких, сердца, мозга. Коморбидность является триггером для интенсификации уже имеющихся патологических процессов. Наиболее вероятно лечение и реабилитация лиц с постковидным синдромом сосредоточены на сердечно-легочных последствиях. После выписки из стационара медицинское наблюдение пациентов с постковидным синдромом должно продолжаться в домашних условиях под наблюдением врача участкового или врача общей практики (семейного врача). Сроки наблюдения определяются индивидуально в зависимости от общего состояния пациента. При каждом визите к врачу пациенту, перенесшему COVID-19, должны обязательно проводиться лабораторные и инструментальные исследования согласно приказу МЗ РФ №404 от 27.04.2021 года.

## Литература (references)

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26(10). – С. 4708. [Arutjunov G.P.,

- Tarlovskaja E.I., Arutjunov A.G. i dr. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – N26 (10). – P. 4708. (in Russian)]
2. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Демихов В.Г. и др. Клинические проявления постковидного синдрома // ПМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – №6(11). – С. 612-617. [Asfandijarova N.S., Filippov E.V., Demihov V.G. i dr. *Rossijskij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. Russian Medical Journal. Medical Review. – 2022. – N6(11). – P. 612-617 (in Russian)]
  3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. – 2020. – №30(5). – С. 688-699. [Bubnova M.G., Aronov D.M. *Pul'monologija*. Pulmonologiya. – 2020. – N30(5). – P. 688-699. (in Russian)]
  4. Васильева А.В. Постковидный синдром: в фокусе психоневрологические нарушения // Медицинский совет. – 2022. – №16(21). – С. 88-94. [Vasil'eva A.V. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2022. – N16(21). – P. 88-94. (in Russian)]
  5. Гриневич В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №208(12). – С. 4-68. [Grinevich V.B., Lazebnik L.B., Kravchuk Ju.A. i dr. *Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2022. – N208(12). – P. 4-68. (in Russian)]
  6. Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2021. – №55 (4). – С. 97-105. [Zaharov D.V., Burjak Ju.V. *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Behtereva*. Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. – 2021. – N55 (4). – P. 97-105. (in Russian)]
  7. Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т.10, №2. – С. 248-257. [Ivannikov A.A., Jesaulenko A.N., Vasil'chenko M.K. i dr. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'»*. The N.V. Sklifosovsky journal "Emergency medical care" – 2021. – V.10, N2. – P. 248-257. (in Russian)]
  8. Ковальчук В.В., Дроздова М.С., Чепель Ю.А. и др. Постковидный синдром. Мифы и реалии // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – №18(23). – С. 20-26. [Koval'chuk V.V., Drozdova M.S., Chepel' Ju.A. i dr. *Jefferktivnaja farmakoterapija*. Effective pharmacotherapy. – 2022. – N18(23). – P. 20-26. (in Russian)]
  9. Кучеренко Н.Г., Ратникова А.К., Гриневич В.Б. и др. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т.186, №2. – С. 20-26. [Kucherenko N.G. Ratnikova A.K. Grinevich V.B. i dr. *Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2021. – V.186, N2. – P. 20-26. (in Russian)]
  10. Полякова О.А., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. и др. Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом // Медицинский совет. – 2021. – №14. – С. 23-34. [Poljakova O.A., Ostroumova O.D., Mironova E.V. i dr. *Meditinskij sovet*. Medical Council. – 2021. – N14. – P. 23-34. (in Russian)]
  11. Пахомова И.Г. На приеме пациент с диспепсией после перенесенной новой коронавирусной инфекцией (Covid-19). Возможные пути решения проблемы // Трудный пациент. – 2021. – Т19, №2. – С. 46-50. [Pahomova I.G. *Trudnyj pacient*. A difficult patient. – 2021. – V.19, N2. – P. 46-50 (in Russian)]
  12. Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений // Медицинский совет. – 2022. – №16(18). – С. 141-146. [Red'kina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. *Medicinskij sovet*. Medical Council. – 2022. – N16(18). – P. 141-146. (in Russian)]
  13. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – №30(5). – С. 519-532. [Samsonova M.V., Chernjaev A.L., Omarova Zh.R. i dr. *Pul'monologija*. Pulmonology. – 2020. – N30(5). – P. 519-532. (in Russian)]
  14. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. и др. Постковидный синдром в практике терапевта // Врач. – 2022. – Т. 33, №4. – С. 19-28. [Skvorcov V.V., Tumarenko A.V., Skvorcova E.M. i dr. *Vrach*. Doctor. – 2022. – V. 33, N4. – P. 19-28. (in Russian)]
  15. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейropsychиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – №13(3). – С. 93-98. [Hasanova D.R., Zhitkova Ju.V., Vaskaeva G.R. *Nevrologija, nejropsixiatrija, psixosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2021. – N13(3). – P. 93-98. (in Russian)]
  16. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved // *Revue neurologique*. – 2021. – V.72, N11. – P. 384-396.

17. César Fernández-de-Las-Peñas, Domingo Palacios-Ceña, Víctor Gómez-Mayordomo, et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification // *International Journal of Environmental Research and Public Health* – 2021. – N18(5). – P. 2621.
18. Chung MK., Zidar DA., Bristow MR., et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease // *Circulation Research*. – 2021. – N128(8). – P. 1214-1236.
19. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing // *Neurology Neuroimmunology and NeuroInflammation*. – 2020. – N7(5). – P. e781.
20. de-Madaria E., Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2021, Jan. – N18(1). – P. 3-4.
21. Desforges M., Coupanec AL., Dubeau P., et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // *Viruses*. – 2019. – N12(1). – P. 14.
22. Garg M., Angus PW., Burrell LM., et al. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2012, Feb. – N35(4). – P. 414-428.
23. Giudicessi JR., Noseworthy PA., Friedman PA., et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19) // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2020. – N95(6). – P. 1213-1221.
24. Giustino G., Croft L.B., Oates C.P., et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – N76(5). – P. 628-629.
25. Fox S.E., Vander Heide R.S. COVID-19: the heart of the matter-pathological changes and a proposed mechanism // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – N26. – P. 217-224.
26. Howell MC., Green R., McGill AR., et al. SARS-CoV-2-Induced Gut Microbiome Dysbiosis: Implications for Colorectal Cancer // *Cancers (Basel)*. – 2021. – May 28, N13(11). – P. 2676.d.
27. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – N395(10223). – P. 497-506.
28. Lai J., Ma S., Wang Y., et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // *JAMA Network Open*. – 2020. – N3. – P. e203976-e203976.
29. Li Y. C., Bai W. Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *Journal of medical virology*. – 2020. – P. 1-4.
30. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // *JAMA Cardiology*. – 2020. – N5(11). – P. 1281-1285.
31. Mansell V., Sally Hall Dykgraaf, Prof Michael Kidd, Prof Felicity Goodyear-Smith Long COVID and older people // *Lancet.com*. 03.03.2024. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(22\)00245-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(22)00245-8/fulltext)
32. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review // *BMJ Global Health*. – 2021. – N6. – P. e005427.
33. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – N9(5). – P. 1417.
34. Sellner J., Taba P., Öztürk S., et al. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients // *European Journal of Neurology*. – 2020. – N10. – P. 1111/ene.14257.
35. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., et al. Recognizing COVID-19 – related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Hear Rhythm*. – 2020. N17(9). – P. 1463-1471.
36. Talevi D., Socci V., Carai M., et al. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic // *Rivista di Psichiatria*. – 2020. – N.55(3). – P. 137-144.
37. Ugwueze C.V., Ezeokpo B.C., Nnolim B.I., et al. COVID-19 and Diabetes Mellitus: The Link and Clinical Implications // *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*. – 2020. – N26. – P. 69-77.
38. Xiaoqiang Chai, Longfei Hu, Yan Zhang, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection // *bioRxiv*. – 2020. – N02.03. – P. 931766.
39. Yokota S., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective // *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. – 2020. – N9(4). – P. 13-25.
40. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V. et al. COVID19 and multiorgan response // *Current Problems in Cardiology*. – 2020. – N.45(8). – P. 100618.

**Информация об авторах**

*Афанасенкова Татьяна Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: afanasenkovat@tjanasgma@rambler.ru

*Дубская Елена Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dubsckaia.elena@yandex.ru

*Бабурина Анастасия Владимировна* – клинический ординатор кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.09.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 616.1:[616.98:576.858]

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.9 EDN: JPLL BZ

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

© Шевцова В.И., Пашкова А.А., Шевцов А.Н.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

**Цель.** Оценка эффективности реабилитационной программы, предложенной пациентам с ХСН, на основе динамики интегрального показателя качества жизни и показателей состава тела.

**Методика.** В открытом рандомизированном контролируемом экспериментальном исследовании приняли участие 120 пациентов с ХСН и разным составом тела (изолированные нарушения жирового и мышечного компонента, саркопеническое ожирение, снижение массы тела и саркопения), случайным образом распределенные в 2 группы: экспериментальную и контрольную. Пациенты из экспериментальной группы в течение полугода в дополнение к стандартным методам лечения прошли предложенную программу реабилитации, включающую в себя диету с потреблением белка не менее 1 г/кг массы тела, а также комплекс физических упражнений, подбираемый индивидуально с учетом состояния мышечного компонента пациента и дыхательную гимнастику. Пациентам была проведена биоимпедансметрия для оценки состава тела. Для оценки качества жизни использовался опросник MLHFQ с выделением трех аспектов: заболевания, паллиативного статуса и социальной адаптации.

**Результаты.** Были установлены статистически значимые различия по мышечной массе, ИММ/ИМТ, а также показателям качества жизни у пациентов экспериментальной группы до и после реабилитации. Также обнаружена отрицательная динамика показателей у пациентов, не проходящих кардиореабилитацию.

**Заключение.** Кардиореабилитация может быть использована при оказании паллиативной медицинской помощи как инструмент, улучшающий состав тела пациентов с ХСН, а также их качество жизни.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, кардиореабилитация, качество жизни, паллиативная медицинская помощь.

**QUALITY OF LIFE AS A CRITERION FOR THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION OF PALLIATIVE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

Shevtsova V.I., Pashkova A.A., Shevtsov A.N.

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 6, Studencheskaya St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of the rehabilitation program offered to patients with CHF based on the dynamics of the integral indicator of quality of life and body composition indicators.

**Methods.** An open randomized controlled experimental study involved 120 patients with CHF and different body composition (isolated disorders of the fat and muscle components, sarcopenic obesity, weight loss and sarcopenia), randomly distributed into 2 groups: experimental and control. Within six months, patients from the experimental group, in addition to standard treatment methods, underwent the proposed rehabilitation program, which includes a diet with protein intake of at least 1 g / kg of body weight, as well as a set of physical exercises selected individually taking into account the condition of the patient's muscular component and respiratory gymnastics. The patients underwent bioimpedance measurements to assess their body composition. The MLHFQ questionnaire was used to assess the quality of life, highlighting three aspects: disease, palliative status and social adaptation.

**Results.** Statistically significant differences in muscle mass, IMM/BMI, and quality of life indicators were found in patients of the experimental group before and after rehabilitation. Negative dynamics of indicators was also found in patients who are not undergoing cardiac rehabilitation.

**Conclusion.** Cardiorehabilitation can be used in the provision of palliative care as a tool that improves the body composition of patients with CHF, as well as their quality of life.

*Keywords:* chronic heart failure, cardiac rehabilitation, quality of life, palliative care.

## Введение

На терминальном этапе заболевания пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) может потребоваться паллиативная медицинская помощь (ПМП). Главной задачей ПМП является повышение качества жизни пациентов [6]. В настоящий момент не существует рекомендаций по ведению паллиативного пациента с ХСН, однако потребность в таких алгоритмах есть. Распространенность ХСН достаточного велика и составляет 7% [2]. При ведении таких пациентов рано или поздно придется снизить объем лечения, улучшающего прогноз заболевания и увеличить вмешательства, направленные на улучшение качества жизни [7]. Подчеркивается эффективность реабилитационных мероприятий для пациентов с ХСН [13].

Известно, что саркопения и СН являются коморбидными заболеваниями, которые синергически влияют на снижение физиологической функции и физической подвижности [10, 11]. Распространенность саркопении у пациентов с СН почти на четверть выше, чем у здорового пожилого населения [12]. Саркопения играет важную роль в поддержании подвижности и качества жизни [10]. В связи с этим, актуальна разработка программа реабилитации, которая позволит повысить физическую активность пациентов с ХСН. При этом реабилитационные мероприятия могут быть необходимы как нуждающимся в ПМП в краткосрочной перспективе, так и для тех пациентов, которые в настоящий момент получают специализированную медицинскую помощь.

В настоящее время не существует стандартного лечения потери мышечной массы и функции у пациентов с СН. Однако все больше данных свидетельствуют о том, что регулярные физические упражнения, могут помочь улучшить мышечную функцию пациентов с СН [9].

Целью исследования явилось оценка эффективности реабилитационной программы, предложенной пациентам с ХСН, на основе динамики интегрального показателя качества жизни и показателей состава тела.

## Методика

В открытом рандомизированном контролируемом экспериментальном исследовании приняли участие 120 пациентов с ХСН. Данное исследование является этапом работы по изучению состава тела пациентов с ХСН ( $n=298$ , пациенты с изолированными нарушениями состава тела – ожирением, саркопенией, отсутствием изменений мышечного и жирового компонента, а также с саркопеническим ожирением (СОж) и сердечной кахексией) Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденная согласно клиническим рекомендациям Минздрава ХСН вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонической болезни, отсутствие выраженных отеков. Критериями исключения были наличие у пациента ХСН другой этиологии, выраженный отечный синдром, невозможность пройти биоимпедансметрию, декомпенсация в течение последнего месяца. Все пациенты получали лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ.

С целью оценки состава тела всем пациентам было проведено анкетирование по опроснику SARC-F, выполнена кистевая динамометрия, биоимпедансметрия, тест «скорость ходьбы на 4 м». Критерием диагностики саркопении являлись: более 4 баллов по опроснику SARC-F, снижение скорости ходьбы менее 0,8 м/с, а также снижение мышечной массы по результатам проведения биоимпедансметрии. Критерием диагностики ожирения являлся индекс массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м<sup>2</sup>. Критерием диагностики саркопенического ожирения являлись: индекс мышечной массы

с поправкой на индекс массы тела (ИМТ/ИМТ) для мужчин  $<0,789$ , для женщин  $<0,512$ ; мышечная сила для мужчин  $<26$  кг, для женщин  $<16$  кг. Саркопеническое ожирение ставилось по критериям Фонда национального института питания (FNIH) [1].

Пациент признавался паллиативным, в случае наличия у него не менее 2 из трех общих показаний (ухудшение состояния, похудение на 10 кг за полгода, снижение функциональной активности) и не менее одного показания по группам заболеваний. Для пациентов с ХСН такими показаниями являются 3-4 функциональный класс (ФК) заболевания, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 25%, более 3 госпитализаций за последний год.

Для оценки качества жизни использовался Миннесотский опросник качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ). Опросник MLHFQ состоит из 21 вопроса и позволяет определить, насколько имеющаяся СН ограничивает пациента в основных аспектах его жизни.

Для анализа качества жизни пациентов был использован общий результат по 21 вопросу опросника MLHFQ, а также с учетом точки приложения исследования – паллиативная медицинская помощь – по 3 аспектам: аспект заболевания, аспект паллиативного статуса, аспект социальной адаптации. Распределение вопросов опросника MLHFQ по аспектам представлено на рисунке.

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:		
q1 отеков голеней, стоп		
q2 необходимости отдыхать днем		
q3 трудности подъема по лестнице		
q4 трудности работать по дому		
q5 трудности с поездками вне дома		
q6 нарушений ночного сна		
q7 трудности общения с друзьями		
q8 снижения заработка		
q9 невозможности заниматься спортом, хобби		
q10 сексуальных нарушений		
q11 ограничений в диете		
q12 чувства нехватки воздуха		
q13 необходимости лежать в больнице		
q14 чувства слабости, вялости		
q15 необходимости платить		
q16 побочного действия лекарств		
q17 чувства обузы для родных		
q18 чувства потери контроля		
q19 чувства беспокойства		
q20 ухудшения внимания, памяти		
q21 чувства депрессии		
Распределение вопросов по аспектам:		
Аспект заболевания	Аспект паллиативного статуса	Аспект социальной адаптации

Рис. Аспекты, выделенные в опроснике MLHFQ с учетом точки приложения исследования

Пациенты, принявшие участие в этом этапе исследования, были выбраны из общей выборки исследуемых 298 человек и случайным образом были разделены еще на две группы по 60 человек: контрольная и экспериментальная. Пациенты из экспериментальной группы в течение полугода в дополнение к стандартным методам лечения прошли предложенную программу реабилитации. Программа реабилитации включала себя диету с потреблением белка не менее 1 г/кг массы тела, а также комплекс физических упражнений, подбираемый индивидуально с учетом состояния мышечного компонента пациента и дыхательную гимнастику. Пациенты из контрольных групп проходили только лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excell 2010. Статистический анализ проводился с помощью программы IBSS Statistics 25.0. С целью определения целесообразности применения методов параметрического анализа, каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные во всех группах, включенных в работу, имели распределение, отличное от нормального, поэтому материалы исследования были статистически обработаны с использованием методов непараметрического анализа. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), а меры изменчивости – межквартильный интервал (Q1-Q3). Для оценки динамики изменения количественных показателей в связанных совокупностях был использован критерий Уилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Эффективность реабилитационной программы оценивалась по динамике показателей состава тела и качества жизни. Антропометрические характеристики всех пациентов, принявших участие в исследовании, до и после реабилитации представлены в табл. 1, а результаты опросника MLHFQ – в табл. 2.

Таблица 1. Показатели состава тела всех исследуемых

Антропометрические показатели	Статистические показатели	До реабилитации	После реабилитации
Рост, м	Me	1,64	
	Q1 - Q3	1,56-1,75	
Вес, кг	Me	76,3	74,1
	Q1 - Q3	49,7-90,1	42,0-88,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Me	28,0	27,1
	Q1 - Q3	17,9-32,5	17,5-32,1
Мышечная масса, кг	Me	12,4	11,4
	Q1 - Q3	9,1-17,1	7,91-17,1
Мышечная масса, %	Me	19	18
	Q1 - Q3	15-23	14-24
ИММ/ИМТ	Me	0,502	0,483
	Q1 - Q3	0,398-0,619	0,366-0,627

Примечание: \* – статистически значимые различия

Таблица 2. Показатели качества жизни всех исследуемых до и после реабилитации

Показатели качества жизни	Статистические показатели	До реабилитации	После реабилитации
Качество жизни, баллы	Me	72	75
	Q1 - Q3	57-81,5	57-90,5
Аспект 1	Me	15	16
	Q1 - Q3	12-17	13-19
Аспект 2	Me	37,5	38
	Q1 - Q3	31-43	29-45
Аспект 3	Me	18	21
	Q1 - Q3	14-21,5	15-25,5

Примечание: \* – статистически значимые различия

Для оценки эффективности предложенной реабилитационной программы был проведен анализ динамики параметров состава тела для оценки изменения мышечного компонента (табл. 3). Было установлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение массы тела и ИМТ, а также увеличение мышечной массы и ИММ/ИМТ у пациентов экспериментальной группы после реабилитации.

Таблица 3. Изменение антропометрических показателей у пациентов экспериментальной группы

Антропометрические показатели	Статистические показатели	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (p)
Рост, м	Me	1,64		-
	Q1 - Q3	1,57-1,78		
Вес, кг	Me	75,3	70,7	Z вилкоксона = -6,311, при p<0,001*
	Q1 - Q3	48,9-90,6	48,0-84,7	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Me	27,4	26,3	Z вилкоксона = -6,449, при p<0,001*
	Q1 - Q3	17,9-32,6	17,9-30,5	
Мышечная масса, кг	Me	12,1	15,2	Z вилкоксона = -4,881, при p<0,001*
	Q1 - Q3	9,3-17,6	10,0-20,7	
Мышечная масса, %	Me	18,5	22	Z вилкоксона = -5,370, при p<0,001*
	Q1 - Q3	15-24	17-26	
ИММ/ИМТ	Me	0,503	0,572	Z вилкоксона = -5,413, при p<0,001*
	Q1 - Q3	0,394-0,637	0,474-0,744	

Примечание: \* – статистически значимые различия

Таблица 4. Изменение показателей качества жизни у пациентов экспериментальной группы

Показатели качества жизни	Статистические показатели	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (p)
Качество жизни, баллы	Me	72,5	57	Z вилкоксона = -3,222, при p=0,001*
	Q1 - Q3	57-80,5	52-87	
Аспект 1	Me	15	13	Z вилкоксона = -1,140, при p=0,254
	Q1 - Q3	12-17	11-18	
Аспект 2	Me	39	29	Z вилкоксона = -4,379, при p<0,001*
	Q1 - Q3	31,5-43	28-44	
Аспект 3	Me	18	16,5	Z вилкоксона = -0,954, при p=0,340
	Q1 - Q3	14-22	14-23,5	

Примечание: \* – статистически значимые различия

Было установлено статистически значимое (p<0,001) снижение баллов по опроснику MLHFQ в целом и по аспекту паллиативного статуса. На следующем этапе оценивалась динамика параметров состава тела и качества жизни у пациентов контрольной группы (табл. 5 и 6).

Таблица 5. Изменение антропометрических показателей у пациентов контрольной группы до и после реабилитации

Антропометрические показатели	Статистические показатели	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (p)
Рост, м	Me	1,65		-
	Q1 - Q3	1,57-1,73		
Вес, кг	Me	76,5	78,2	Z вилкоксона = -0,282, при p=0,778
	Q1 - Q3	52,4-90	49-90,5	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Me	28,0	28,1	Z вилкоксона = -0,192, при p=0,847
	Q1 - Q3	17,8-32,5	16,9-33	
Мышечная масса, кг	Me	12,6	9,6	Z вилкоксона = -6,736, при p<0,001*
	Q1 - Q3	8,7-16,7	6,7-14,0	
Мышечная масса, %	Me	19	15	Z вилкоксона = -6,764, при p<0,001*
	Q1 - Q3	14,5-22,5	12-18,5	
ИММ/ИМТ	Me	0,502	0,387	Z вилкоксона = -6,739, при p<0,001*
	Q1 - Q3	0,404-0,608	0,307-0,516	

Примечание: \* – статистически значимые различия

При анализе выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение мышечной массы и ИММ/ИМТ у пациентов контрольной группы. Отрицательная динамика может быть объяснено прогрессирующим заболеванием и продолжающейся потерей мышечной массы вследствие активирующегося хронического воспаления.

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни у пациентов контрольной группы до и после реабилитации

Показатели качества жизни	Статистические показатели	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости (p)
Качество жизни, баллы	Me	71,5	85	Z вилкоксона = -6,568, при $p < 0,001^*$
	Q1 - Q3	57,5-82,5	68-93,5	
Аспект 1	Me	16	18	Z вилкоксона = -5,704, при $p < 0,001^*$
	Q1 - Q3	12,5-17	15,5-19	
Аспект 2	Me	37	41	Z вилкоксона = -5,280, при $p < 0,001^*$
	Q1 - Q3	31-43	36-46	
Аспект 3	Me	18	24,5	Z вилкоксона = -6,468, при $p < 0,001^*$
	Q1 - Q3	14-22	18-29	

Примечание: \* – статистически значимые различия

Было установлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение баллов по опроснику MLHFQ и по всем предложенным в работе аспектам качества жизни.

## Обсуждение результатов исследования

Хроническая сердечная недостаточность является закономерным исходом сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом распространенности ССЗ увеличивается количество пациентов с ХСН [8]. При этом их выживаемость зачастую хуже, чем при онкологических заболеваниях [3]. В связи с этим, возрастает потребность в рекомендациях по ведению пациентов с ХСН на этапе оказания ПМП. На течение и прогноз заболевания могут повлиять изменения композиционного состава тела [5]. Известно, что саркопения и СОж ухудшают прогноз пациента с ХСН [15]. Также саркопения и СОж влияют на функциональную активность пациента. Снижение функциональной активности является одним из общих показаний к оказанию ПМП, а также снижает качество жизни пациента.

В настоящий момент не существует алгоритмов ведения пациента с саркопенией и лекарственных препаратов, доказавших свое влияние на мышечную силу, массу и функцию. Однако, многие исследования подчеркивают эффективность изменения образа жизни в повышении функциональной активности пациентов с саркопенией и саркопеническим ожирением [9, 14, 18]. В связи с этим разработка реабилитационных мероприятий для пациентов с ХСН с изменениями мышечного компонента особенно актуальна.

Повышение качества жизни пациента – главная задача ПМП, в связи с этим в работе использован именно интегральный показатель опросника MLHFQ, включенного в клинические рекомендации по ХСН Министерства здравоохранения РФ.

В ходе исследования оценивалась динамика показателей состава тела и качества жизни пациентов. По результатам исследования пациенты экспериментальной группы, выполнявшие программу реабилитации, показали значимое увеличение мышечной массы и ИММ/ИМТ, то есть увеличение мышечного компонента. При оценке качества жизни значимое улучшение получил как общий показатель, так и введенный в работе аспект паллиативного статуса, что важно с учетом точки приложения данного исследования. Подобные результаты, а именно положительное влияние на состояние пациента диеты и физических упражнений, показано в работах Santos V.R., 2020, Seo DY, 2020, обзоре Владимирского В.Е., 2021 [4, 16, 17]. Подчеркивается, что кардиореабилитация приводит к снижению уровня смертности и повторных госпитализаций.

При этом пациенты контрольной группы не только не имели статистически значимой положительной динамики в показателях состава тела и качества жизни, но и демонстрировали тенденцию к ухудшению изучаемых параметров. С учетом включения в число исследуемых пациентов с сердечной кахексией, закономерно объяснить подобный тренд прогрессирующим заболеванием и возрастанием воспалительных изменений, сопровождаемых сердечную кахексию.

Таким образом, программа реабилитации, включающая 3 компонента: гипокалорийную, но богатую белком диету, а также физические упражнения и дыхательную гимнастику, позволяет повлиять на мышечный компонент тела, улучшив физическую активность пациента, а также увеличить его качество жизни.

## Выводы

1. Предложенная реабилитационная программа позволяет улучшить показатели состава тела пациентов с ХСН, а именно: снизить вес и улучшить показатели мышечного компонента.
2. Применение реабилитационных мероприятий улучшает качество жизни пациентов с ХСН по интегральному показателю опросника MLHFQ, в том числе по выделенному в работе аспекту паллиативного статуса, что можно использовать при оценке оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с ХСН.
3. Эффективность предложенной реабилитационной программы делает возможным включение кардиореабилитации в медицинские вмешательства, оказываемые в рамках ПМП.

## Литература (references)

1. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., Киселев А.Р., Драпкина О.М. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.22(6). – С. 3576. [Berns S. A., Sheptulina A. F., Mamutova E. M. et al. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2023. – V.22, N6. – P. 3576. (in Russian)]
2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет // Терапевтический архив. – 2022. – 94 (1) – С. 5-8. [Bojcov S.A. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic Archive. – 2022. – V.94, N1. – P. 5-8. (in Russian)]
3. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике // Кардиология. – 2020. – Т.60(4). – С. 91-100. [Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. *Kardiologija*. Cardiology. – 2020. – V.60(4). – С. 91-100. (in Russian)]
4. Владимирский В.Е., Бобылев Ю.М. Реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью: возможности и нерешенные проблемы // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т.38(4). – С. 85-103. [Vladimirovskij V.E., Bobylev Yu.M. *Permskij medicinskij zhurnal*. Perm Medical Journal. – 2021. – V.38(4). – С. 85-103. (in Russian)]
5. Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т.21(12). – С. 226-233. [Drapkina O.M., Skripnikova I.A., Yaraliev E.K., et al *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2022. – V.21(12). – P. 226-233. (in Russian)]
6. Ларина В. Н., Чукаева И. И., Ларин В. Г. Современные тенденции и возможности оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2019. – Т.59(1). – С. 84-92. [Larina V. N., Chukaeva I. I., Larin V. G. *Kardiologija*. Cardiology. – 2019. – V.59, N3. – P. 84-92. (in Russian)]
7. Рашид М.А., Новиков Г.А., Вайсман М.А. и др. Паллиативная медицинская помощь при хронической сердечной недостаточности: актуальность, задачи и проблемы // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2022. – Т.3. – С.14-24. [Rashid M.A., Novikov G.A., Vajsman M.A. et al. *Palliativnaya medicina i reabilitacija*. Palliative medicine and rehabilitation. – 2022. – V.3. – P.14-24. (in Russian)]
8. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. – 2016. – №8. – С.7-13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know today and what should we do. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2016. – N8. – С. 7-13. (in Russian)]
9. Adams V., Linke A. Impact of exercise training on cardiovascular disease and risk // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. – 2019. – V.1865. – P. 728-734.
10. Brunjes, D.L.; Kennel, P.J.; Schulze, P.C. Exercise capacity, physical activity, and morbidity // *Heart Failure Reviews*. – 2017. – V.22, N133. – P.139.

11. Emami, A.; Saitoh, M.; Valentova, M. et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) // *European Journal of Heart Failure*. – 2018 – V.20. – P. 1580-1587.
12. Fülster, S.; Tacke, M.; Sandek, A. et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF) // *European Heart Journal*. – 2012. – V.34. – P. 512-519.
13. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – V.77N6. – P. 772-810.
14. Romero S.A., Minson C.T., Halliwill J.R. The cardiovascular system after exercise // *Journal of Applied Physiology*. – 2017. V.22. – P. 925-932.
15. Saito H, Matsue Y, Kamiya K, et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF // *BMC Geriatrics*. – 2022. – V.22, N1. – P. 556.
16. Santos V.R., Correa B.D., Pereira C.G.D.S., Gobbo L.A. Physical Activity Decreases the Risk of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Older Adults with the Incidence of Clinical Factors: 24-Month Prospective Study // *Experimental Aging Research*. – 2020. – V.46. – P. 166-177.
17. Seo DY, Hwang BG. Effects of Exercise Training on the Biochemical Pathways Associated With Sarcopenia // *Physical Activity and Nutrition*. – 2020. – V.24, N3. – P. 32.
18. Sharman J.E., La Gerche A., Coombes J.S. Exercise and Cardiovascular Risk in Patients with Hypertension // *American Journal of Hypertension*. – 2014. – V.28. – P. 147-158.

### Информация об авторах

*Шевцова Вероника Ивановна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: shevvi@yandex.ru

*Пашкова Анна Александровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: apashkova@vrngmu.ru

*Шевцов Артём Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: shan-87@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.10.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 616-035.2/616.72-002.2

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.10 EDN: KCFOOI

**АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**© Базина И.Б.<sup>1</sup>, Козырев О.А.<sup>1</sup>, Хыдырова А.А.<sup>1</sup>, Коханькова Е.С.<sup>1</sup>, Катеринкина В.С.<sup>1</sup>, Кречикова Д.Г.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, Крупской, 28<sup>2</sup>Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Смоленск», Россия, 214000, Смоленск,

1-й Краснофлотский переулок, 15

*Резюме*

**Цель.** Оценить распространенность и структуру нежелательных реакций на базисные противовоспалительные препараты у больных ревматоидным артритом, характер влияния базисных препаратов на основные лабораторные показатели в динамике.

**Методика.** Изучены материалы историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Смоленск»» с диагнозом «ревматоидный артрит». Лабораторные, инструментальные обследования и лечение проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS 20.0. Использовались методы описательной статистики.

**Результаты.** Обследовано 75 пациентов 45-78 лет, среди них мужчин было 6 чел. (8%), женщин 69 чел. (92%). Метотрексат, как основной базисный препарат, был назначен 70 пациентам (93,3%), 5 больных получали глюкокортикоиды и гидроксихлорохин, поскольку у них имелись противопоказания к назначению других базисных препаратов. Доза метотрексата перорально 7,5-15 мг/неделю. Через год 48 больных из 70 (68,6%) были переведены на другие базисные препараты. Самыми распространенными нежелательными реакциями на метотрексат были частые инфекции (25%) и развитие токсического гепатита (20,8%). Из сопутствующих заболеваний лидировали артериальная гипертензия (64%) и ИБС (24%). Выявлено достоверное повышение АСТ и АЛТ ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,001$ ), снижение Ег ( $p \leq 0,001$ ), и скорости клубочковой фильтрации ( $p \leq 0,05$ ), снижение уровня ревмофактора ( $p \leq 0,001$ ) и С-реактивного белка ( $p \leq 0,05$ ).

**Заключение.** Основным базисным препаратом был метотрексат. Выявлена значительная частота развития нежелательных реакций. За 1 год лечения установлено токсическое влияние базисных препаратов на функцию почек, печени, эритропоз. Применение базисных препаратов должно проводиться строго с учетом противопоказаний, сопутствующих заболеваний и развитием побочных реакций.

**Ключевые слова:** базисные противовоспалительные препараты, метотрексат, нежелательные реакции.

**ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS OF BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**Bazina I.B.<sup>1</sup>, Kozyrev O.A.<sup>1</sup>, Khydyrova A.A.<sup>1</sup>, Kokhankova E.S.<sup>1</sup>, Katerinkina V.S.<sup>1</sup>, Krechikova D.G.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine, Smolensk", 15, 1st Krasnoflotsky lane, 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the prevalence and structure of adverse reactions to basic anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis, the nature of the influence of basic drugs on basic laboratory parameters over time.

**Methods.** Materials from medical histories of patients who were treated in the rheumatology department of the Clinical Hospital "Smolensk RZD-Medicine" with a diagnosis of rheumatoid arthritis were studied. Laboratory and instrumental examinations and treatment were carried out in accordance with the standards of medical care. Statistical analysis was performed using SPSS 20.0. Descriptive statistics methods were used.

**Results.** 75 patients aged 45-78 years were examined, among them there were 6 men (8%), 69 women (92%). Methotrexate, as the main basic drug, was prescribed to 70 patients (93,3%), 5 patients received glucocorticoids and hydroxychloroquine, since they had contraindications to the prescription of other basic drugs. The dose of oral methotrexate is 7.5-15 mg/week. After a year, 48 out of 70 patients (68,6%) were switched to other basic drugs. The most common adverse reactions to methotrexate were frequent infections (25%) and the development of toxic hepatitis (20.8%). The leading comorbidities were arterial hypertension (64%) and coronary artery disease (24%). A significant increase in AST and ALT ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,001$ ), a decrease in Er ( $p \leq 0,001$ ), and glomerular filtration rate ( $p \leq 0,05$ ), a decrease in the level of rheumatic factor ( $p \leq 0,001$ ) and C-reactive protein ( $p \leq 0,05$ ).

**Conclusion.** The main basic drug was methotrexate. A high incidence of adverse reactions was revealed. During 1 year of treatment, the toxic effect of basic drugs on kidney, liver, and erythropoiesis was established. The use of basic drugs should be carried out strictly taking into account contraindications, concomitant diseases and the development of adverse reactions.

*Keywords:* basic anti-inflammatory drugs, methotrexate, adverse reactions.

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся поражением не только периферических суставов, но и внутренних органов с развитием осложнений и снижением продолжительности жизни [12]. Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) позволяет снизить воспалительную активность, улучшает прогноз и качество жизни, особенно в ранних стадиях заболевания. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных РА совершило настоящий прорыв в лечении, особенно в случаях неэффективности цитостатической терапии, активной терапии нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами [3, 5]. Известно, что многие БПВП могут положительно влиять на течение сопутствующих заболеваний [10]. Однако применение БПВП нередко связано с риском развития нежелательных побочных реакций (НР), которые могут рассматриваться как ощутимый потенциальный вред для здоровья пациента, а также явиться причиной для отмены или замены препарата [6].

Цель исследования – изучить распространенность и структуру нежелательных реакций на БПВП у больных РА, а также характер влияния БПВП на основные лабораторные показатели в динамике.

## Методика

Изучены материалы историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Смоленск»» с диагнозом «ревматоидный артрит». Проводилось наблюдение за больными, получающими базисную терапию, в течение 1 года. Диагноз был поставлен в соответствии с классификационными критериями РА [4, 12]. Пациентам проводились лабораторные и инструментальные обследования, лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. Использовались методы описательной статистики. Проведено вычисление частот встречаемости признаков, 95% ДИ; определение средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m) для количественных признаков. Сравнение частот выполнено с помощью критерия  $\chi^2$ . Сравнение количественных показателей выполнено с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения показателя).

## Результаты исследования

В исследование включены 75 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет, среди них мужчин было 6 человек (8%), женщин 69 человек (92%). Серопозитивные формы РА встречались у 58 человек (77,3%), серонегативные – у 17 чел. (22,7%). Ранняя стадия заболевания отмечалась у 11 чел.

(14,7%), развернутая – у 50 человек (66,7%), поздняя – у 14 человек (18,7%). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) имелись у 47 человек (62,7%), АЦЦП (-) было у 28 человек (37,3%). Рентгенологическая стадия 1 была у 13 человек (17,3%), 2 стадия – у 44 человек (58,7%), 3 стадия – у 16 человек (21,3%), 4 стадия – у 2 человек (2,7%). Степень активности определяли по индексу DAS28 [12]. 1 степень активности выявлена у 7 человек (9,3%), 2 степень активности – у 26 человек (34,7%), 3 степень – у 42 человек (56%). Системные проявления у больных РА в виде ревматоидных узелков, васкулитов внутренних органов и нейропатий найдены у 13 человек (17,3%).

Известно, что большинство больных коморбидны, и сопутствующая патология оказывает влияние на прогноз заболевания, подходы к лечению, переносимость назначенных препаратов, продолжительность жизни пациентов. У обследованных нами больных РА в качестве сопутствующих, в основном встречались сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертония (АГ) и различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у больных ревматоидным артритом

Сопутствующие заболевания	Количество человек	(%)
Артериальная гипертония (АГ)	48	64
Различные формы ишемической болезни сердца (ИБС)	18	24
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, панкреатит вне обострения)	33	44
Хроническая болезнь почек (ХБП), липомы и кисты почек, хронический пиелонефрит	12	16
хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	17	22,7
Остеохондроз позвоночника	7	9,3

В начале наблюдения метотрексат (МТ), как основной базисный препарат, был назначен 70 пациентам (93,3%), 5 больных получали глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с гидроксихлорохином (ГХ), поскольку у них имелись противопоказания к назначению других базисных препаратов – значительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин, снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% [11]. МТ назначался перорально в дозе от 7,5 до 15 мг/неделю. За период наблюдения за пациентами в течение 1 года 48 больных из 70 (68,6%), получавших МТ, были переведены на другие БПВП. МТ вызвал ряд НР, явившихся причиной замены данного препарата (табл. 2).

Таблица 2. Нежелательные реакции на метотрексат у больных ревматоидным артритом.

Нежелательная реакция	Количество человек, № = 48	(%)
Развитие токсического гепатита	10	20,8
Частые вирусные и бактериальные инфекции в течение года	12	25
Неэффективность или низкая эффективность МТ	8	16,7
Диспепсические явления	9	18,7
Аллергические кожные реакции	4	8,3
Аллопеция	1	2,1
Кровотечение	2	4,2
Язвы во рту, стоматит	1	2,1
Лейкопения	1	2,1

Таким образом, самыми распространенными НР при приеме МТ являются частые бактериальные и вирусные инфекции и развитие токсического гепатита с повышением активности печеночных ферментов. В итоге, в течение 1 года наблюдения пациенты были переведены на другие БПВП. 22 больных из 70 (31,4%), получавших МТ, продолжили его прием. Оставшиеся 5 пациентов из 75 (6,7%) продолжили прием гидроксихлорохина (табл. 3).

Проанализированы изменения основных лабораторных показателей у больных РА через год наблюдения на фоне приема базисных препаратов (табл. 4). Выявлено достоверное повышение ферментов печени АСТ и АЛТ, снижение  $\Gamma\gamma$ , что свидетельствует о токсическом воздействии базисных препаратов. Наряду с этим снизился уровень РФ и СРБ как проявление основного

иммуносупрессивного эффекта базисных препаратов. Снижение СКФ говорит о развитии НР со стороны почек.

Таблица 3. Прием базисных препаратов через 1 год наблюдения

Название базисного препарата	Количество человек, № = 75	(%)
Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (этанерцепт, адалимумаб)	13	17,3
Метотрексат (МТ)	22	29,3
Сульфасалазин	12	16,0
Лефлунамид	17	22,7
Тофацитиниб	6	8,0
Гидроксихлорохин	5	6,7

Нарушение функции почек может быть связано как с нарастанием уровня МК, которая негативным образом влияет на процессы воспаления, а также на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома [1], так и с общетоксическим действием базисных препаратов на почечную ткань.

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей на фоне лечения базисными препаратами

Показатели	Начало наблюдения № = 75	Через год наблюдения № = 75	p
Общий холестерин (ОХС) (Ммоль/л)	5,81 (1,26)	5,75 (1,33)	$\geq 0,05$
Глюкоза (Ммоль/л)	5,32 (0,92)	5,24 (1,18)	$\geq 0,05$
АЛТ (МЕ/л)	22,9 (12,1)	34,3 (23,2)**	$\leq 0,001$
АСТ (МЕ/л)	21,9 (8,9)	26,6 (11,5)*	$\leq 0,05$
С-реактивный белок (СРБ) (мг/л)	20,5 (12,1)	14,1 (12,7)*	$\leq 0,05$
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин)	79,9 (22,3)	72,3 (20,2)*	$\leq 0,05$
Ревматоидный фактор (РФ) (МЕ/мл)	73,1 (45,9)	41,3 (29,9)**	$\leq 0,001$
Мочевая кислота (МК) (мкмоль/л)	228,0 (90,1)	299,9 (109,7)**	$\leq 0,001$
Эритроциты (Er) ( $10^{12}/л$ )	4,46 (0,45)	4,16 (0,46)**	$\leq 0,001$
Лейкоциты (L) ( $10^9/л$ )	8,05 (2,9)	7,37 (2,24)	$\geq 0,05$
Тромбоциты (Tr) ( $10^9/л$ )	251,7 (79,6)	246,9 (85,9)	$\geq 0,05$

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,001$

## Обсуждение результатов исследования

По данным Российского эпидемиологического исследования, распространенность РА в Российской Федерации составляет 0,6% [2]. Известно, что раннее назначение пациентам с РА БПВП позволяет достичь ремиссии, значительно улучшает прогноз заболевания. Одним из главных базисных препаратов является МТ, поскольку он отличается хорошей переносимостью, тропностью к хрящевой ткани, имеет мало противопоказаний [9]. Несмотря на это, часто отмечается низкая эффективность или нежелательные реакции на МТ, что требует его замены или комбинации с другим БПВП. Так, по данным литературы, остались на терапии МТ через 2 года лечения 66% пациентов [14]. Среди наших пациентов, получавших МТ, в течение года 68,6% были переведены на другие базисные препараты. По данным регистра CORRONA (США), развитие гепатотоксичности и повышение АЛТ и АСТ в течение 1 года лечения МТ было выявлено у 14-35% больных РА [13]. У наших пациентов на фоне приема МТ токсический гепатит развился в 20,8% случаев. РА характеризуется увеличением смертности от хронической сердечной недостаточности. Это связано с аутоиммунным воспалением, прогрессированием атеросклероза, развитием АГ, прямым токсическим воздействием на миокард и сосуды [10]. Среди сопутствующих заболеваний у изученных нами больных РА преобладала сердечно-сосудистая патология (АГ – 64%, различные формы ИБС – 24%). С одной стороны, основной профилактикой развития сердечной недостаточности является проведение эффективной противовоспалительной терапии. В частности, доказано, что некоторые БПВП (генно-инженерные препараты, МТ) значительно уменьшают смертность от сердечно-сосудистых осложнений [15]. МТ препятствует прогрессированию атеросклероза, снижает частоту развития ИМ. Кроме того, доказано, что МТ

способствует нормализации артериального давления (АД). С другой стороны, развитие сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка менее 50% является противопоказанием к назначению многих базисных препаратов при РА [8]. Это существенно затрудняет лечение. Так среди наших пациентов 5 человек (6,7%) не получали МТ из-за противопоказаний, связанных со снижением СКФ и развитием выраженной систолической недостаточности кровообращения.

МТ и другие базисные препараты по качеству побочных эффектов при длительном применении ведут к лейкопении, анемии, тромбоцитопении [7]. У изученных нами пациентов с РА через 1 год лечения выявлено достоверное снижение уровня эритроцитов ( $p \leq 0,001$ ), другие показатели периферической крови остались без изменений. Установлено достоверное снижение уровня РФ и СРБ, что связано с противовоспалительным эффектом базисных препаратов. Также отмечено токсическое воздействие БПВП на функцию почек. В течение года наблюдения выявлено достоверное снижение СКФ ( $p \leq 0,05$ ).

## Заключение

Основным базисным препаратом, который получали больные РА, был метотрексат. На фоне его приема отмечалась значительная частота развития нежелательных реакций, среди которых преобладали токсический гепатит и частые инфекции, вследствие чего в течение года более половины пациентов (68,6%) были переведены на другие базисные препараты. В качестве сопутствующих заболеваний у наших пациентов преобладала сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия (64%) и ИБС (24%)). Это может привести к развитию систолической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, что ограничит применение базисных препаратов. В течение 1 года наблюдения было установлено токсическое влияние базисных противовоспалительных препаратов на функцию почек, печени, эритропоэз. Применение базисных препаратов должно проводиться строго с учетом противопоказаний, сопутствующих заболеваний, развитием нежелательных реакций, а также с учетом состояния и функции внутренних органов. Необходима своевременная отмена и замена базисных препаратов, наиболее рациональная их комбинация для уменьшения нежелательных реакций и эффективности лечения РА.

## Литература (references)

1. Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина? // Лечащий Врач. 2021. – Т.24, №12. – С. 85-89. [*Lechashchij Vrach. Attending Physician.* – 2021. – V.24, N12. – P. 85-89. (in Russian)]
2. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. – Т.46, №1. – С. 32–33. [*Galushko E.A., Nasonov E.L. Almanakh klinicheskoi meditsiny. Almanac of Clinical Medicine.* – 2018 – V.46, N1. – P. 32-33. (in Russian)]
3. Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика // Современная ревматология. – 2009. – №1. – С. 67-72. [*Karateev D.E. Sovremennaya revmatologiya. Modern rheumatology.* – 2009. – N1. – P. 67-72. (in Russian)]
4. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике // Научно-практическая ревматология. 2011. – №1. – С. 10-15. [*Karateev D.E., Olyunin YU.A., Luchihina E.L. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology.* – 2011. – N1. – P. 10-15. (in Russian)]
5. Лиля А.М., Мартынова Л.В. Генноинженерные биологические препараты: проблема первичной и вторичной неэффективности // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. – 2011. – Т.3, №4. – С. 1153-160. [*Lila A.M., Martynova L.V. Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovaniya. Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education.* – 2011. – V.3, N4. – P. 1153-160. (in Russian)]
6. Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Муравьева Л.А. и др. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите // Современная ревматология. – 2018. – Т.12, №4. – С. 101-105. [*Murav'ev YU.V., Gridneva G.I., Murav'eva L.A. i dr. Sovremennaya revmatologiya. Modern rheumatology.* – 2018. – V.12, N4. – P. 101-105. (in Russian)]

7. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: место метотрексата // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т.2, №51 (приложение 1). – С. 1-24. [Nasonov E. L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology.* – 2012. – V.2, N51 (suppl. 1). – P. 1-24. (in Russia)]
8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т.6. – №51. – С. 609-622. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology.* – 2013. – V.6, N51. – P. 609-622. (in Russia)]
9. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52, №1. – С. 8-26. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology.* – 2014. – V.52, N1. – P. 8-26. (in Russia)]
10. Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть III): влияние противоревматической терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2019. – Т.15, №6. – С. 820-830. [Novikova D.S., Udachkina E.V., Kirillova I.G., Popkova T.V. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2019. – V.15, N6. – P. 820-830. (in Russian)]
11. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2010 – 448 с. [*Racional'naya farmakoterapiya revmaticeskih zabolevanij / pod red. V. A. Nasonovoj, E. L. Nasonova.* Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases. – Moscow: Litterra, 2010. – 448 p. (in Russian)]
12. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. [*Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya / Pod red. E.L. Nasonova.* Russian clinical recommendations. Rheumatology. – Moscow, GEOTAR-Media, 2017. – 464 p. (in Russian)]
13. Curtis J. R., Beukelman T., A Onofrei A. et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // *Annals of rheumatic diseases.* – 2010. – V.69, N1. – P. 43-47.
14. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis // *Annals of rheumatic diseases.* – 2010. – V.69, N4. – P. 671-676.
15. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease // *New England Journal of Medicine.* – 2017. – N377. – P. 1119-1131.

### Информация об авторах

*Базина Ирина Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: billy\_boss@mail.ru

*Козырев Олег Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oak02@yandex.ru

*Хыдырова Аллина Арифовна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hydyrova.alina@yandex.ru

*Коханькова Екатерина Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: k-aty-a@mail.ru

*Катеринкина Виктория Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vvviktoria.l@mail.ru

*Кречикова Диана Григорьевна* – кандидат медицинских наук, заведующая ревматологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Смоленск». E-mail: d.krechicov@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.09.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616-036.865-053.2(470.46)

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.11 EDN: LBOSBO

**СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНВАЛИДНОСТИ СРЕДИ КОНТИНГЕНТА ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО НАСЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ****© Богданьянц М.В.<sup>1</sup>, Безрукова Д.А.<sup>1</sup>, Шмелева А.Ю.<sup>1</sup>, Третьякова М.В.<sup>1</sup>,  
Темерев И.А.<sup>1</sup>, Минакова Г.М.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121<sup>2</sup>Детская городская поликлиника №3, Россия, 414041, Астрахань, ул. Куликова, 61*Резюме*

**Цель.** Изучить состояние инвалидности, оценить динамику и структуру общей и первичной инвалидности прикрепленного детского населения в период 2020-2022 гг.

**Методика.** Произведен расчет относительных и абсолютных величин, математико-статистический анализ данных табличным и графическим методами с использованием встроенных программ.

**Результаты.** Установлено, что за последние три года наметилась тенденция к росту показателей общей (в 1,1 раза) и первичной инвалидности у детей (в 1,4 раза). В структуре общей инвалидности преобладает доля детей 10-14 лет (33,1%) и 5-9 лет (30,7%). Наибольший рост общей инвалидности отмечен в подростковой возрастной группе – на 30,4%, первичной инвалидности – у детей от 0 до 4 лет (на 55,9%) и от 5 до 9 лет – на 25,4%. Выявлены гендерные различия: показатели общей и первичной инвалидности среди мальчиков выше, чем среди девочек в 1,2 и 1,4 раза соответственно.

**Заключение.** Сохраняющиеся тенденции к росту общей и первичной детской инвалидности определяют медико-социальную значимость проблемы, приоритетность снижения инвалидности за счет изучения региональных особенностей динамики, структуры причин, необходимых для разработки целевых программ по предупреждению и снижению инвалидизации с детства.

*Ключевые слова:* дети-инвалиды, общая и первичная инвалидность, структура, динамика, тенденции.

**STRUCTURAL AND DYNAMIC ANALYSIS OF DISABILITY AMONG THE CONTINGENT OF THE TERRITORIAL POPULATION OF THE CHILD POLYCLINIC****Bogdanyants M.V.<sup>1</sup>, Bezrukova D.A.<sup>1</sup>, Shmeleva A.Y.<sup>1</sup>, Tretyakova M.V.<sup>1</sup>, Temerev I.A.<sup>1</sup>,  
Minakova G.M.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia<sup>2</sup>Children's City Polyclinic N3, 61, Kulikova St., 414041, Astrakhan, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the state of disability, assess the dynamics and structure of overall and primary disability of the attached child population during the period of 2020-2022.

**Methods.** Calculation of relative and absolute values, mathematical and statistical analysis of data using tabular and graphical methods with the use of built-in programs was performed.

**Results.** It was found that over the last three years, there has been a tendency for an increase in overall disability rates (by 1.1 times) and primary disability among children (by 1.4 times). In the structure of overall disability, children aged 10-14 years (33.1%) and 5-9 years (30.7%) represent the largest share.

**Conclusion.** The greatest increase in overall disability was noted in the adolescent age group – by 30.4%, and in primary disability – among children aged 0 to 4 years (by 55.9%) and 5 to 9 years (by 25.4%). Gender differences were identified: the rates of overall and primary disability among boys were higher than among girls by 1.2 and 1.4 times, respectively.

*Keywords:* children with disabilities, general and primary disability, structure, dynamics, trends.

## Введение

Тенденция к росту инвалидности, в том числе детской, продолжает сохраняться во всем мире, существенно отличаясь по уровню в разных странах (от 25-30% в Европе, 19-22% в США, 9%-12% в России, 5%-7% в Китае), Федеральных округах и регионах Российской Федерации (от 7,5% в Уральском ФО до 12,7 в Северо-Кавказском ФО) [1, 6, 12]. Детская инвалидность остается острой проблемой в силу медико-демографического, социально-экономического, психолого-педагогического, морально-этического значения для индивидуума, семьи, общества и государства в целом. Распространенность детской инвалидности в мире варьирует от 12,8% в США, 4,9% в Китае, до 2,6% в Великобритании, 5,6% в РФ. Уровень детской инвалидности определяет для любого государства потери трудового потенциала и снижение развития экономики в ближайшей перспективе, значительные дополнительные бюджетные средства на меры социальной поддержки семей с детьми-инвалидами, реализацию федеральных и региональных программ по выявлению и предупреждению основных факторов, влияющих на индивидуальное и популяционное здоровье населения [2, 3, 4, 15, 17].

Исследования медико-социальных аспектов детской инвалидности демонстрируют, что меры вмешательства по преодолению ущерба, обусловленного инвалидностью, должны носить комплексный и системный характер и в то же время быть персонифицированными [5, 7, 8, 9]. Требуется систематическое изучение и оценка динамики, структуры, анализа состояния инвалидности, на всех уровнях с последующей разработкой комплексных профилактических программных мер [10, 15, 16, 18]. Авторы отмечают высокую эффективность медико-социальной реабилитации, проявляющуюся увеличением реабилитационного потенциала, улучшением или полным восстановлением утраченных функций, формированием новых, ранее отсутствовавших способностей, направленными на социальную адаптацию детей-инвалидов [6, 11, 13, 14].

По мнению ряда исследователей, несмотря на значительные достижения в международной государственной политике по решению проблем, связанных с инвалидностью, практически во всех странах имеются ограниченный доступ к медицинской помощи, реабилитации и неудовлетворенные медико-социальные потребности людей с ограниченными возможностями. Доминирует медицинская модель реабилитации детей-инвалидов над социальной, в связи, с чем трудно достигнуть основной цели реабилитации - полной социализации и интеграции ребенка-инвалида в общество [1, 5, 7, 9].

Цель исследования – изучить состояние инвалидности по отчетным данным детской поликлиники, оценить динамику и структуру общей и первичной инвалидности территориального детского населения 0-17 лет в период 2020-2022 гг.

## Методика

Применено сплошное исследование с математико-статистическим анализом показателей деятельности поликлиники на основе годовых отчетов, первичной учетно-отчетной медицинской документации пациентов отделения медицинской реабилитации за 2020-2022 гг. Используются табличный и графический методы, расчет абсолютных и относительных величин, программы Microsoft Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ показал, что контингент детей – инвалидов в возрасте до 17 лет включительно (без группы детей, с психическими расстройствами) составил 9,8% от общего числа детей, состоящих на диспансерном учете и 1,5% от общей численности обслуживаемого детского населения. В исследуемом периоде количество детей-инвалидов составляло в 2020 г. – 489 человек, в 2021 г. – 485, в 2022 г. – 502 человека при общей численности прикрепленного детского населения 33372 человека в возрасте от 0 до 17 лет. Возрастная структура детей-инвалидов представлена на рис. 1.

Дети, впервые вышедшие на инвалидность, от общего количества инвалидов составили 11,75% (2021 г. – 8%; 2020 г. – 8,4%). Полученные данные демонстрируют рост доли детей, впервые прошедших освидетельствование и, получивших категорию ребенок-инвалид в 1,5-1,4 раза. Данные анализа первичной детской инвалидности по возрасту и полу представлены в табл. 1.



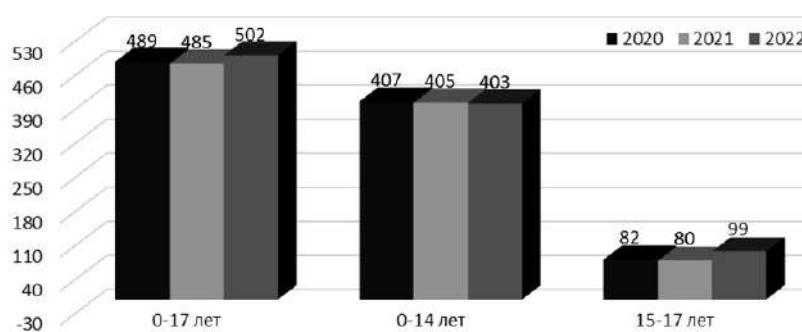


Рис. 1. Возрастной состав и численность контингента детей – инвалидов, состоящих на учете в детской поликлинике в период 2020-2022 гг. (человек)

Таблица 1. Возрастно-половой состав детей, впервые оформленных на инвалидность за 2020-2022 гг.

Возраст	Дети, впервые оформленные на инвалидность					
	Мальчики			Девочки		
	2020 г. (чел.)	2021 г. (чел.)	2022 г. (чел.)	2020 г. (чел.)	2021 г. (чел.)	2022 г. (чел.)
0-4 года	12	10	20	9	12	13
5-9 лет	6	5	10	4	5	5
10-14 лет	4	2	3	2	5	3
15-17 лет	1	-	3	3	3	2
Всего	23	17	36	18	25	23

Данные табл. 1 показывают, что в структуре детей, впервые оформленных на инвалидность, преобладают мальчики – 61% (2021 г. – 40,5%; 2020 г. – 56,1%). Очевидна тенденция к росту удельного веса мальчиков (в 1,5 раза). Соответственно, доля девочек среди детей-инвалидов снижалась, и составляла в 2022 г. – 39% (2021 г. – 59,5%; 2020 г. – 43,9%).

При анализе структуры в возрастном аспекте выявлено, что первичный выход на инвалидность детей, оформленных через педиатрическое бюро МСЭ, выше в возрасте от 0 до 4 лет – 33 ребёнка 55,9% (2021 г. – 22 ребёнка 52,4%; 2020 г. – 21 ребёнок 51,2%; 2019 г. – 24 ребёнка 60%) и от 5 до 9 лет – 15 детей 25,4% (2021 г. – 10 детей 23,8%; 2020 г. – 10 детей 24,4%; 2019 г. – 7 детей 17,5%), что закономерно и говорит, в определенной степени, о качестве работы врачей, которые своевременно выявляют и направляют детей на МСЭ. Таким образом за последние три года наметилась тенденция к росту показателя первичной инвалидности у детей: с 12,4 в 2020 г. до 17,9 на 10 тыс. детского населения в 2022 г., в т. ч. у детей до 14 лет – показатель вырос с 13,1 до 19,0 (на 45%↑), в возрастной группе детей с 15 до 17 лет – с 8,4 в 2020 г. до 10,9 в 2022 г. (на 29,8%↑). В анализируемом периоде можно отметить и рост показателя общей инвалидности (рис. 2.).

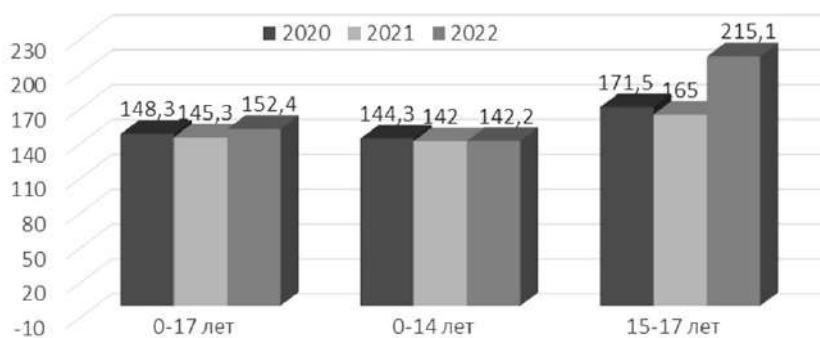


Рис. 2. Динамика показателя общей инвалидности по возрастным группам за 2020-2022 гг. (на 10 тыс. прикрепленного населения)

Полученные показатели общей инвалидности демонстрируют его увеличение в 1,01-1,1 раза. При этом у детей 0-14 лет данный показатель вырос незначительно с 142,0 до 142,2 (на 0,1%), а в возрастной категории 15-17 лет отмечен резкий скачок – с 165,0 до 215,1 (на 30,4% или 1,3 раза). Определена доля основных возрастных групп в структуре общей инвалидности. Установлено, что наибольшую по численности группу, составляют дети от 0 до 14 лет (80,3%-83,5%). При этом доля детей подросткового возраста, в исследуемый период выросла в 1,2 раза (с 16,8% в 2020 г. до 19,7 в 2022 г.).

Исследован контингент детей – инвалидов по гендерному признаку. Установлено, что среди всех детей – инвалидов преобладают мальчики 55,6% (2021 г. – 56,5%; 2020 г. – 57,1%) и показатель, соответственно, среди них выше, чем среди девочек в 1,2 раза и составляет 165,5 (2021 г. – 159,7; 2020 г. – 164,98) на 10 тыс. соответствующего населения, против 138,6 (2021 г. – 130,2; 2020 г. – 130,7) у девочек. Распределение детей, признанных инвалидами, по возрасту и полу представлен на рис. 3.

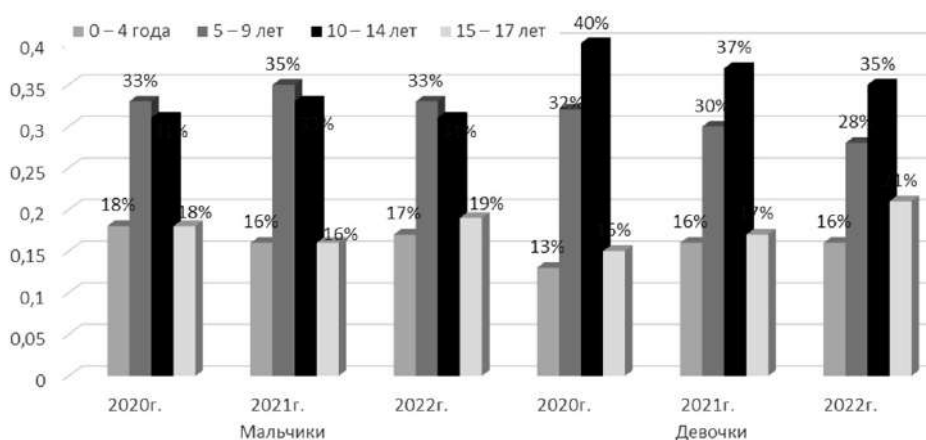


Рис. 3. Возрастно-половая структура детей-инвалидов за 2020-2022 гг. (доля в % от общего числа)

Полученные данные по возрастно-половому составу показывают, что наибольшее количество детей-инвалидов приходится на возраст с 10 до 14 лет: в 2022 г. 166 детей – 33,1% (в 2021 г. – 170 детей или 35%; 2020 г. – 169 детей или 34,6%) и с 5 до 9 лет в 2022 г. 154 ребенка – 30,7% (2021 г. – 161 ребенок или 33,2%; 2020 г. – 160 детей или 32,7%). Проведен анализ причин детской инвалидности по отдельным классам болезней по МКБ-10 (рис. 4).

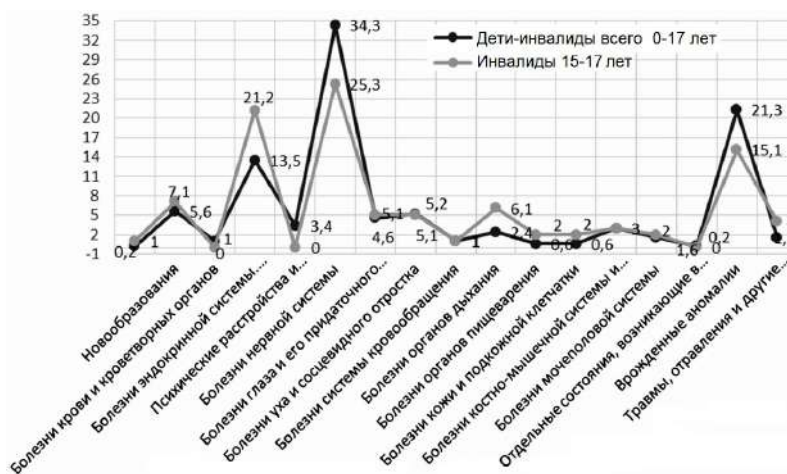


Рис. 4. Структура причин инвалидности у детей 0-17 лет, 15-17 лет по классам болезней (удельный вес в %)

Результаты анализа структуры причин инвалидности по отдельным классам болезней продемонстрировали, что первые три ранговых места занимают: болезни нервной системы 34,3% (2021 г. – 34,2%; 2020 г. – 34,2%); врожденные аномалии развития – 21,3% (2021 г. – 20,8%; 2020 г. – 21,9%); болезни эндокринной системы 13,5% (2021 г. – 12,6%; 2020 г. – 12,9%). На долю этих причин приходится до 70% случаев инвалидности детей. В структуре инвалидности по классам болезней у детей-инвалидов подросткового возраста болезни эндокринной системы занимают второе, а врожденные аномалии развития – третье ранговое место.

Полученные данные показали, что в исследуемый период в возрастной категории 0-17 лет в структуре причин инвалидности, выросла доля по классам болезни: органов пищеварения (в 3 раза), глаза и его придаточного аппарата (на 24,3%), эндокринной системы (на 7,1%), мочеполовой системы (на 6,7%), врожденные аномалии развития (на 2,4%), нервной системы (на 0,3%). Следует отметить схожесть структуры причин общей и первичной инвалидности по классам заболеваний. Из 19 классов болезней по МКБ-10, как причина установления инвалидности, зарегистрированы 17 (за исключением XV, XVII классов).

Таким образом результаты нашего исследования по изучению детской инвалидности по контингенту отдельно взятой городской поликлиники полностью совпадают с общероссийскими и региональными тенденциями по динамике показателей общей и первичной инвалидности, основным причинам, распределению по возрасту и полу. По данным Росстата в регионе за аналогичный период отмечен рост общей инвалидности в 1,1 раза (с 17,4 в 2020 г. до 18,5 в 2022 г.), первичной инвалидности с 1,7 в 2020 г. до 1,9 в 2022 г. на 1 000 населения (прирост 1,1 раза). Региональные данные за 2023 г. свидетельствуют о продолжающемся росте детской инвалидности. Их число за последний год выросло на 164 человека (с 425 в 2022 г. до 589 чел. в 2023 г.). Показатель общей инвалидности на 1000 населения составил 19,7, первичной инвалидности – 2,6, что выше значений за 2020-2022 гг. в 1,1 и 1,4 раза соответственно.

Вышеизложенное позволяет сделать выводы о том, что в связи с возрастающей актуальностью, всестороннее изучение и анализ детской инвалидности заслуживает особого внимания, так как отражает наметившиеся тенденции и основные причины ухудшения в состоянии здоровья населения и может использоваться для профилактики заболеваний, приводящих к инвалидизации с раннего возраста.

## Заключение

Ежегодный анализ динамики, структуры причин общей и первичной инвалидности в каждой медицинской организации является обязательным, так как позволяет в совокупности изучить и оценить состояние проблемы не только на территории обслуживания, но и на региональном и федеральном уровнях, принять необходимые организационно-управленческие решения по профилактике и снижению инвалидности, совершенствованию медико-социальной помощи населению.

## Литература (references)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Проблемы детской инвалидности в современной России. // Вестник РАМН. – 2017. – Т.72(4). – С. 305-312. [Baranov A.A. et al. *Vestnik RAMN. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2017. – V.72(4). – P. 305-312. (in Russian)]
2. Башкина О.А., Богданьянц М.В., Ерачина С.А., Сангина Е.Г. Многолетние тенденции общей заболеваемости детей в связи с экологической обстановкой в Астраханской области // Здоровье населения и среда обитания-ЗН и СО. – 2024. – Т.32., №2. – С. 42-51. [Bashkina O.A., Bogdan'yanc M.V., Erachina S.A., Sangina E.G. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya-ZN i SO. Population Health and Habitat.* – 2024. – V.32., N2. – P. 42-51. (in Russian)]
3. Башкина О.А., Богданьянц М.В., Джумагазиев А.А., Шмелева А.Ю., Безруков Т.Д., Иванова В.Н., Сангина Е.Г., Ерачина С.А., Минакова Г.М. Роль экологических факторов в формировании индивидуального и популяционного здоровья детей в Астраханской области // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т.19., №2. – С. 118-124. [Bashkina O.A. et al.

- Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Bulletin of the Volgograd State Medical University.* – 2022. – V.19, N2. – P. 118-124. (in Russian)]
4. Боталова Ю.С., Говязина Т.Н. Инвалидность детей и подростков Пермского края как медико-социальная проблема // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №6. – С. 63. [Botalova Y.S., Govyazina T.N. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. International Student Scientific Bulletin.* – 2018. – V.6. – P. 63. (in Russian)]
  5. Дашкина Р.А., Пашкова О.А., Баянова Н.А. Анализ развития системы реабилитации в РФ и Оренбургской области // Молодой ученый. – 2016. – Т.28(132). – С. 265-271. [Dashkina R.A., Pashkova O.A., Bayanova N.A. *Molodoj uchenyj. Ayoungscientist.* – 2016. – V.28(132). – P. 265-271. (in Russian)]
  6. Дымочка М.А., Гришина Л.П., Волкова З.М. Анализ показателей первичной инвалидности детского населения в Российской Федерации и регионах за период 2011 - 2013 гг. // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2014. – №3. – С. 7-11. [Dymochka M.A., Grishina L.P., Volkova Z.M. *Mediko-social'nye problemy invalidnosti. Medical and Social Problems of Disability.* – 2014. – V.3. – P. 7-11. (in Russian)]
  7. Ефтифеева Н.Г., Иваненко И.А. Современные технологии в комплексной реабилитации детей с ограниченными возможностями здоровья // Отечественный журнал социальной работы. – 2019. – Т.79(4). – С. 156-158. [Eftifeeva N.G., Ivanenko I.A. *Otechestvennyj zhurnal social'noj raboty. Domestic Journal of Social Work.* – 2019. – V.79(4). – P. 156-158. (in Russian)]
  8. Иноземцева О.А., Бурова О.И., Антонова А.А., Каширская Е.И., Кузнецова А.Г., Яманова Г.А. Динамика состояния здоровья детей домов ребенка города Астрахани // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2024. – Т.23., №1. – С.122-127. [Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V 23, N1. – P. 122-127. (in Russian)]
  9. Магдиева Н.Т., Гаджимагомедова П.Х. Социально-реабилитационная работа с детьми-инвалидами как важное направление государственной социальной политики // Современный ученый. – 2024. – №1. – С. 201-205. [Magdieva N.T., Gadzhimagomedova P.Kh. *Sovremennyj uchenyj. A modern scientist.* – 2024. – V1. – P. 201-205. (in Russian)]
  10. Магдиева Н.Т., Юнусова М.С. Изучение региональных особенностей проблемы детской инвалидности на примере республики Дагестан // Региональные проблемы преобразования экономики. – 2022. – №12 (146). – С. 255-260. [Magdieva N.T., Yunusova M.S. *Regional'nye problemy preobrazovaniya ekonomiki. Regional Problems of Economic Transformation.* – 2022. – V.12(146). – P. 255-260. (in Russian)]
  11. Низова Л.М., Андреева Е.А. Социальные измерения реабилитации детей - инвалидов в обществе на региональном уровне // Детская реабилитация. – 2020. – Т.2. №1. – С. 30-37. [Nizova L.M., Andreeva E.A. *Detskaya rehabilitaciya. Children's rehabilitation.* – 2020. – T.2., N1. – P. 30-37. (in Russian)]
  12. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]: Доступ из электронной системы [http:// www.gks.ru](http://www.gks.ru) (Дата обращения 17.04.2024) [Electronic resource: Access from the electronic system [http://medinvestclub.ru/wp-content/uploads/2023/04/ Ob-itog-raboty.pdf](http://medinvestclub.ru/wp-content/uploads/2023/04/Ob-itog-raboty.pdf) (in Russian)]
  13. Шаповалов К.А., Шаповалова Л.А., Забоева М.В., Калинина Т.А. Особенности формирования показателей инвалидности среди контингента городской детской поликлиники регионального центра субарктической территории. // Якутский медицинский журнал. – 2018. – Т.1(60). – С. 58-62. [Shapovalov K.A., Shapovalova L.A., Zabojeva M.V., Kalinina T.A. *Yakutskij medicinskij zhurnal. Yakutsk Medical Journal,* – 2018. – V.1(61). – P. 58-62. (in Russian)]
  14. Шаповалов К.А., Шаповалова Л.А., Попова И.А., Лебедев В.С., Араубова И.Н. Первичная инвалидность контингента пациентов городской детской поликлиники в 2016-2020 гг. // Детская медицина Северо-Запада. – 2021. – Т.9, №1. – С. 397-400. [Shapovalov K.A., Shapovalova L.A., Popova I.A., Lebedev V.S., Araubova I.N. *Detskaya medicina Severo-Zapada. Children's medicine of the North-West* [Children's medicine of the North-West. – 2021. – V.9, N1. – P. 397-4004. (in Russian)]
  15. Усмоналиева Д.Б., Шарипова М.А., Низомова Д. Медико-социальные аспекты детской инвалидности // Экономика и социум. – 2022. – №5-2(92). – С. 747-750. [Usmonaliev D.B., Sharipova M.A., Nizomova D. *Ekonomika i socium. Economy and society.* – 2022. – V.5-2(92). – P. 747-750. (in Russian)]
  16. Ушакова В.Р. Система медико-психологической помощи детям с ограниченными возможностями здоровья // Живая психология. – 2018. – Т.5(4). – С. 391-404. [Ushakova V.R. *Zhivaya psihologiya. Living psychology.* – 2018. – V.5(4). – P. 391-404. (in Russian)]
  17. Цинченко Г.М. Государственная политика по поддержке семей с детьми-инвалидами // Вопросы управления. – 2018. – №1(50). – С. 43-51. [Tsinchenko G.M. *Voprosy upravleniya. Management issues.* – 2018. – V.1(50). – P. 43-51. (in Russian)]
  18. Черникова Т.А., Шайдукова Л.Д. Социальная работа с неблагополучными семьями с детьми в современных условиях // Мир экономики и управления. – 2018. – Т.18(4). – С. 240-253. [Chernikova T.A., Shaydukova L.D. *Mir ekonomiki i upravleniya. World of Economics and Management.* – 2018. – V.18(4). – P. 240-253.

19. Чичерин Л.П., Альбицкий В.Ю., Щепин В.О. Состояние и проблемы социально-правовой работы с детьми в первичном звене медицинской помощи // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т.20(3). – С. 195-200. [Chicherin L.P., Al'bickij V.Yu., Shchepin V.O. *Voprosy sovremennoj pediatrii* //Issues of modern pediatrics. – 2021. – V.20(3). – P. 195-200. (in Russian)]

### **Информация об авторах**

*Богданьянц Мая Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bogdanmv1960@mail.ru

*Безрукова Дина Анваровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dina-bezrukova@mail.ru

*Шмелева Анжелика Юрьевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anz-astra@yandex.ru

*Третьякова Мария Васильевна* – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tretyakova.mary2015@yandex.ru

*Темерев Игорь Андреевич* – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: igantem@gmail.com

*Минакова Галина Митрофановна* – главный врач ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3». E-mail: galinaminakova1966@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.07.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616.32/33/083.13

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.12 EDN: LXGTVX

**КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**© Харитонов Д.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Тульская областная клиническая больница, Россия, 300010, Тула, ул. Бондаренко, 39<sup>2</sup>Тульский государственный университет, Россия, 300012, Тула, пр. Ленина, 92*Резюме*

**Цель.** Изучение некоторых конституциональных особенностей достижения неполной клинико-эндоскопической ремиссии язвенной болезни у детей школьного возраста.

**Методика.** Было обследовано 174 ребенка в возрасте 12-17 лет с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и/или язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). Всем обследованным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) при поступлении, на 12-е, 21-е, по показаниям – на 30-е или 45-е сутки от момента начала стандартной этиопатогенетической терапии. У всех больных проводились тесты на выявление *Helicobacter pylori* (Hp), которые в 100% случаев подтвердили наличие носительства данной инфекции у детей. Всем пациентам определялась конституциональная принадлежность с помощью определения индекса Пинье.

**Результаты.** Установлено, что наиболее часто ЯБЖ и/или ЯБДПК ( $p < 0,05$ ) страдали дети-астеники (52,9%) по сравнению с нормостениками (31,03%) или гиперстениками (16,07%). Достижение неполной клинико-эндоскопической ремиссии на фоне проводившейся стандартной терапии удавалось быстрее всего у больных с ЯБЖ и астеническим типом конституции (на 21-е сутки – у 95,8% пациентов, на 30-е сутки – у 100%). Несколько медленнее это достигалось у детей с нормостеническим соматотипом (на 21-е сутки – у 86,7%, на 30-е сутки от начала лечения – у 100% больных). Затяжное (более медленное) достижение неполной клинико-эндоскопической ремиссии определялось у гиперстеников (на 21-е сутки от начала стандартной терапии – у 41,7% детей, на 30-е сутки – у 83,3%; и только на 45-е сутки – у 100% пациентов). Аналогичная закономерность наблюдалась у детей с ЯБДПК, а также при сочетании ЯБЖ с ЯБДПК.

**Заключение.** Таким образом, течение язвенной болезни имеет особенности у детей с различными типами конституции, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь, конституция, дети.

**CONSTITUTIONAL FEATURES OF THE COURSE OF ULCER DISEASE IN SCHOOL-AGED CHILDREN**Kharitonov D.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Tula Regional Children's Clinical Hospital, 39, Bondarenko St., 300010, Tula, Russia<sup>2</sup>Tula State University, 92, Lenin Ave., 300012, Tula, Russia*Abstract*

**Objective.** To study some constitutional features of achieving incomplete clinical and endoscopic remission of peptic ulcer disease in children.

**Methods.** We examined 174 children aged 12-17 years with gastric ulcer disease (GU) and/or duodenal ulcer disease (DU). All examined patients underwent fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS) upon admission, on the 12th, 21st, and, if indicated, on the 30th or 45th day from the start of standard etiopathogenetic therapy. All patients were tested for *Helicobacter pylori* (Hp), which in 100% of cases confirmed the presence of carriage of this infection in children. All patients were determined by constitutional status using the Pignet index.

**Results.** It was found that asthenic children (52,9%) suffered from GU and/or DU ( $p < 0.05$ ) more frequently than normosthenic children (31,03%) or hypersthenic children (16,07%). Incomplete clinical

and endoscopic remission against the background of standard therapy was achieved most quickly in patients with GU and asthenic type of constitution (on the 21st day – in 95,8% of patients, on the 30th day – in 100%). This was achieved somewhat more slowly in children with normosthenic somatotype (on the 21st day – in 86,7%, on the 30th day from the beginning of treatment – in 100% of patients). Prolonged (slower) achievement of incomplete clinical and endoscopic remission was determined in hypersthenics (on the 21st day from the start of standard therapy – in 41,7% of children, on the 30th day – in 83,3%; and only on the 45th day – in 100% of patients). A similar pattern was observed in children with DU, as well as in combination with DU.

**Conclusion.** Thus, the course of peptic ulcer disease has features in children with different types of constitution, which must be taken into account when choosing the tactics of patient management.

*Keywords:* peptic ulcer, constitution, children.

## Введение

Конституция, как совокупность различных анатомических, физиологических и психологических особенностей организма человека, ребенка, детерминированная генетически, связанная с воздействием внешних факторов, во многом определяет характер иммунобиологического реагирования индивидуума на болезнетворные факторы [1-5, 9].

Персональный подход к ведению детей с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) должен базироваться не только на учете возрастных, гендерных различий ребенка, но и учитывать принадлежность его к тому или иному конституциональному соматотипу [7-10].

В этой связи представляется интересным изучить некоторые конституциональные особенности достижения неполной клинико-эндоскопической ремиссии у детей с ЯБЖ и/или ЯБДПК.

Цель исследования – изучение некоторых конституциональных особенностей достижения неполной клинико-эндоскопической ремиссии язвенной болезни у детей школьного возраста.

## Методика

Было обследовано 174 ребенка в возрасте 12-17 лет с впервые выявленным диагнозом язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, которые находились на стационарном лечении в ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», а в дальнейшем наблюдавшиеся амбулаторно.

Диагнозы ЯБЖ и/ или ЯБДПК, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (Hр), выставлялись на основании общеклинического, лабораторного (в том числе серологического исследования крови с целью определения IgG к *Helicobacter pylori* (Hр)) и инструментального (эндоскопического исследования пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки аппаратами «Olimpus» моделей GIF XPE, GIF XP) обследования. Забор биопсийного материала проводили из 4-5 участков слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с дальнейшим гистологическим исследованием биоптатов, окрашенных гематоксилин-эозином, импрегнацией азотнокислым серебром по Вартину-Старри, Куприянову, Кампосу, в том числе с целью выявления Hр. Всем обследованным проводился аммиачный дыхательный тест с помощью компьютеризированного индикатора ХЕЛИК®-аппарата (производитель «ООО АМА») для выявления Hр.

Фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) проводили детям при поступлении в стационар в стадии обострения язвенной болезни, через 12 суток после начала стандартной этиопатогенетической/ эрадикационной терапии (включавшей в себя сочетание препаратов: висмута трикалия дицитрат + нифурател + амоксициллин или кларитромицин + омепразол), а также на 21-е, 30-е, иногда – 45-е сутки от начала терапии.

Для установления типа конституции всем больным детям с ЯБЖ и/или ЯБДПК при поступлении в стационар определялся индекс Пинье (ИП) по методике М.В. Черноуцкого [4, 6].

Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета Microsoft Office

2016. Для выявления различий между независимыми выборками астеников, нормостеников и гиперстеников по исследуемым признакам проводилась статистическая обработка результатов исследования с использованием непараметрических статистических методов. Для оценки качественных переменных использовался критерий хи-квадрат для произвольных таблиц ( $\chi^2$ ). Для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, использовали угловое преобразование Фишера ( $\phi$  эмп). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

У детей с ЯБЖ эндоскопически у 53% пациентов выявлены множественные язвенные дефекты стенки желудка, у 47% больных – единичные язвы. Наиболее часто множественные язвы определялись у детей с ЯБЖ с астеническим типом конституции (42,3% от общего числа больных с множественными язвами), несколько реже – у гиперстеников (32,7%), еще реже – у нормостеников (25%). При ЯБДПК чаще всего (у 83,3% от общего числа больных с данным вариантом конституции) эндоскопически определялись единичные язвы стенки двенадцатиперстной кишки. И только у 16,7% пациентов – множественные язвенные дефекты. При сочетании ЯБЖ с ЯБДПК как у больных-астеников, так и у гиперстеников верифицировались исключительно только множественные язвы; пациентов с единичными язвенными дефектами стенки желудка и двенадцатиперстной кишки установлено не было. Это свидетельствует о том, что именно дети с астеническим типом конституции, страдающие ЯБЖ или ее сочетанием с ЯБДПК, чаще пациентов с другими конституциональными вариантами ( $p < 0,05$ ) склонны к развитию множественных очагов ulcerogenesis в силу, вероятно, присущих астеникам особенностей функционирования и реагирования на этиопатологические факторы нервной, эндокринной и иммунной систем [4, 6, 7].

При ФЭГДС всех 174 обследованных детей в возрасте 12-17 лет только у 8,6% пациентов были выявлены большие язвы, имеющие диаметр свыше 20 мм; примерно одинаково часто при ЯБЖ и/или ЯБДПК верифицировались средние язвы диаметром от 6 до 19 мм (48,3% от общего числа больших) или малые язвы диаметром до 5 мм (43,1%).

При этом большие язвы преимущественно определялись у пациентов с ЯБЖ, имеющими астенический тип конституции (80% от всего числа детей с большими язвами), гораздо реже (20%) у нормостеников, и не диагностировались – у гиперстеников ( $p < 0,05$ ). Более чем у половины больных с астеническим или нормостеническим типами конституции с ЯБЖ и/или ЯБДПК верифицировались эндоскопически средние язвы, несколько реже – малые язвенные дефекты стенки желудка или двенадцатиперстной кишки. Среди пациентов-гиперстеников с ЯБЖ в 75% случаев встречались малые язвы при ФЭГДС.

В результате обследования всех 174 детей в возрасте 12-17 лет с ЯБЖ и/или ЯБДПК было выяснено, что у 37,4% больных наблюдались желудочно-кишечные кровотечения, при этом среди пациентов с данным опасным осложнением, сопровождающимся развитием постгеморрагической анемии, статистически достоверно ( $\chi^2 = 6,052$ ,  $p = 0,041$ ) преобладали больные с нормостеническим типом конституции (74,1% от общего количества выборки с данным конституциональным вариантом) по сравнению с астениками (25%) или гиперстениками (7,1%).

Еще одно грозное осложнение ЯБЖ и/или ЯБДПК – перфорация стенки желудка или двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита было установлено у 21,8% обследованных: у каждого третьего больного с нормостеническим типом конституции (31,55%), у каждого пятого пациента (22,83%) с астеническим вариантом и не диагностировалось – у больных-гиперстеников ( $\chi^2 = 6,712$ ,  $p = 0,039$ ).

Т.е. в группу риска по развитию желудочно-кишечных кровотечений, перфорации стенки желудка или двенадцатиперстной кишки у детей с ЯБЖ и/или ЯБДПК в фазе обострения относятся именно больные с нормостеническим типом конституции, минимальна вероятность возникновения данных осложнений у пациентов-гиперстеников.

У 52,2% детей с впервые выявленной ЯБЖ и/или ЯБДПК и астеническим типом конституции диагностирована желудочная локализация язвенных дефектов; в 1,5 раза реже (32,6%) – отмечался ulcerogenesis в стенке двенадцатиперстной кишки; и только у 15,2% пациентов с данной конституциональной принадлежностью имело место сочетанное язвенное поражение стенки



желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных с язвенной болезнью, принадлежащих к нормостеническому конституциональному варианту, примерно с такой же частотой, как и у астеников (в 55,56% случаев) имела место желудочная локализация язвенных дефектов; у 44,44% нормостеников – выявлена ЯБДПК; сочетания ЯБЖ с ЯБДПК у детей с данным конституциональным вариантом не определялись, что можно считать конституциональной особенностью именно нормостеников.

У 85,7% обследованных гиперстеников отмечено язвенное поражение стенки желудка, гораздо реже (в 14,3% случаев) наблюдалось сочетание ЯБЖ и ЯБДПК; при этом ни у одного пациента с данным типом конституции не была диагностирована эндоскопически ЯБДПК, что несомненно является конституциональной особенностью детей-гиперстеников.

Всем 174 пациентам с НР-ассоциированными формами ЯБЖ и/или ЯБДПК после верификации диагноза проводилась комплексная стандартная терапия, включавшая в себя кроме лечебно-охранительного режима, щадящей диеты четырехкомпонентную антихеликобактериальную терапию в виде одновременного назначения сочетания следующих препаратов: висмута трикалия дицитрат + нифурател + антибиотик (амоксциллин или кларитромицин) + ингибитор протонных помп (омепразол) согласно предложенным рекомендациям В.Г. Сапожникова [7, 8]. Назначалась также симптоматическая терапия (для купирования абдоминального синдрома, пре-пробиотики).

Во время стационарного, а затем – амбулаторного наблюдения за больными с целью оценки эффективности назначенной стандартной терапии у всех 174 обследованных с ЯБЖ и/или ЯБДПК проводился в динамике клиничко-эндоскопический и лабораторный контроль. Сроки проведения ФЭГДС: на 12-е сутки от начала лечения (стационарно), на 21-е сутки (амбулаторно); тем, у кого в эти сроки не была достигнута неполная клиничко-эндоскопическая ремиссия (образование рубца в месте бывшего язвенного дефекта при сохранении признаков гастродуоденита) – на 30-е сутки, 45-е сутки от начала лечения. Наряду с этим всем обследованным, спустя не менее, чем 30 суток от начала стандартной терапии проводился дыхательный тест на Нр, определялся антиген Нр в кале. Эти исследования подтвердили, что у 100% пациентов не позднее 45 суток от начала стандартной терапии была достигнута эрадикация Нр.

Установлено (табл.), что у детей с ЯБЖ регистрировались в зависимости от типа конституции достоверные различия ( $\chi^2=6,537$ ,  $p=0,041$ ) в сроках наступления неполной клиничко-эндоскопической ремиссии (исчезновение специфической симптоматики данного заболевания в сочетании с эндоскопической стадией рубцевания язвенных дефектов при сохранении признаков гастродуоденита) на фоне проводимой комплексной стандартной терапии (рис.).

Таблица. Динамика достижения неполной клиничко-эндоскопической ремиссии у детей с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в зависимости от типа конституции

Тип конституции	Астенический			Нормостенический			Гиперстенический				Всего			
	Количество и% больных с неполной клиничко-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии			Количество и% больных с неполной клиничко-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии			Количество и% больных с неполной клиничко-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии				Общее количество и% больных с неполной клиничко-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии			
	12 сут.	21 сут.	30 сут.	12 сут.	21 сут.	30 сут.	12 сут.	21 сут.	30 сут.	45 сут.	12 сут.	21 сут.	30 сут.	45 сут.
ЯБЖ (102 больных)	6 12,5%	46 95,8%	48 100%	4 13,3%	26 86,7%	30 100%	-	10 41,7%	20 83,3%	24 100%	10 9,8%	82 80,4%	98 96,1%	102 100%
ЯБДПК (54 больных)	14 46,7%	30 100%	30 100%	8 33,3%	16 66,7%	24 100%	-	-	-	-	22 40,7%	46 85,2%	54 100%	54 100%
ЯБЖ+ЯБДПК (18 больных)	4 28,6%	10 71,4%	14 100%	-	-	-	-	-	4 100%	4 100%	4 22,2%	10 55,6%	18 100%	18 100%

Анализ показал, что быстрее всего неполной клинико-эндоскопической ремиссии удалось достичь у пациентов с астеническим типом конституции (на 21-е сутки от начала лечения – у 95,8%, на 30-е сутки – у 100%), несколько медленнее – у нормостеников (на 21-е сутки – у 86,7%, на 30-е сутки – у 100%). У детей с ЯБЖ и гиперстеническим вариантом конституции процесс достижения неполной клинико-эндоскопической ремиссии носил более затяжной характер (на 21-е сутки от начала лечения ремиссия регистрировалась у 41,7% пациентов, на 30-е сутки – у 83,3%, на 45-е сутки – у 100%).



Рис. 1. Эндоскопическая картина мальчика 16 лет с астеническим типом конституции с ЯБЖ в стадии неполной клинико-эндоскопической ремиссии, наличием рубца стенки желудка (21-е сутки от начала стандартной терапии)

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтверждает важность учета конституциональных различий течения ЯБЖ и/или ЯБДПК у детей школьного возраста (12-17 лет), что позволяет персонализировать подход к разработке алгоритмов ведения больных с язвенной болезнью с учетом выявленных групп риска.

### Литература (references)

1. Балко О.А., Сапожников В.Г. О зависимости течения хронического гастродуоденита у детей от типа конституции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 125-130. [Balko O.A., Sapozhnikov V.G. *Vestnik Smolenskoj gosudar-stvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 125-130. (in Russian)]
2. Балко О.А., Сапожников В.Г. О методах диагностики хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, в зависимости от типа конституции у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т.26, №2. – С. 5-11. [Balko O.A., Sapozhnikov V.G. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2019. – V.26, N.2. – P. 5-11. (in Russian)]

3. Балко О.А., Сапожников В.Г. Течение хронического гастроуденита, ассоциированного с *H. Pylori* у детей с различными типами конституции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №2. – С. 100-105. [Balko O.A., Sapozhnikov V.G. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V. 20, N2. – P. 100-105. (in Russian)]
4. Балко О.А., Харитонов Л.А., Сапожников В.Г. Клинико-диагностические особенности течения хронического гастроуденита у детей в зависимости от типа конституции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т.209., №1. – С. 18-24. [Balko O.A., Kharitonova L.A., Sapozhnikov V.G. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2023. – T.209., N1. – P. 18-24. (in Russian)]
5. Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы // Research'n Practical Medicine Journal. – 2022. – №9(3). – С. 117-128. [Dolgopолоv I.S., Rykov M.Y. *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2022. – N9(3). – P. 117-128. (in Russian)]
6. Никитюк Б.А. Соотношение общего, частного и регионального в учении о конституции человека. Новости спортивной и медицинской антропологии. – 1990. – №2. – С. 14-39. [Nikityuk B.A. *Novosti sportivnoj i medicinskoj antropologii*. Sports and medical anthropology news. – 1990. – N2. – P. 14-39. (in Russian)]
7. Сапожников В.Г. Некоторые разделы детских болезней. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2021. – С. 217-225. [Sapozhnikov V.G. *Nekotory'e razdely' detskix boleznej*. Some sections of childhood diseases. Tula: Tula State University Publishing House, 2021. – P. 217-225. (in Russian)]
8. Сапожников В.Г. Этиопатогенез хронического гастроуденита и язвенной болезни у детей (обзор литературы) // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – №84(2). – С. 128-132. [Sapozhnikov V.G. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. Trends in the development of science and education. – 2022. – N84(2). – P. 128-132. (in Russian)]
9. Сапожников В.Г., Балко О.А. Особенности течения Нр-ассоциированного хронического гастроуденита у детей с учетом типа конституции // Врач. – 2019. – Т.30, №8. – С. 9-13. [Sapozhnikov V.G., Balko O.A. *Vrach. Doctor*. – 2019. – V.30, N8. – P. 9-13. (in Russian)]
10. Сапожников В.Г., Тарасова О.В., Харитонов Д.В. Избранные главы детской гастроэнтерологии. Монография. Под общей редакцией д.м.н., проф. В.Г. Сапожникова. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2023. – 210 с. [Sapozhnikov V.G., Tarasova O.V., Kharitonov D.V. *Izbranny'e glavy' detskoj gastroe'nterologii*. Selected chapters of pediatric gastroenterology. Monograph. Under the general editorship of Doctor of Medical Sciences, prof. V.G. Sapozhnikov. Tula: Tula State University Publishing House, 2023. – 210 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Харитонов Дмитрий Викторович – преподаватель кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», главный врач ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница». E-mail: guz.tdokb@tularegion.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.12.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616-007-056.7-053.31:575.191

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.13 EDN: LXPIGX

**СИНДРОМ НОЯ-ЛАКСОВОЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА НЕОНАТОЛОГА**© **Каширская Е.И.<sup>1</sup>, Симонян А.М.<sup>2</sup>, Молев Д.А.<sup>1,2</sup>, Ажкамалов С.И.<sup>1,2</sup>, Демидова Р.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6*Резюме*

**Цель.** Представить клинический случай редкого орфанного заболевания на примере демонстрации синдрома Ноя-Лаксовой, выставленного по характерным фенотипическим особенностям.

**Методика.** На основании литературных данных в работе подробно описаны новейшие научные изыскания по результатам изучения синдрома Ноя-Лаксовой. Проведен анализ анамнестических данных описываемого в статье клинического случая, материалов медицинской карты стационарного больного, результатов клинических и дополнительных исследований.

**Результаты.** Описан случай тяжелого редкого заболевания, приводящего к смерти больного. Продемонстрирован диагностический алгоритм поиска. Приведены характерные фенотипические особенности и клинические проявления синдрома. В связи с прогрессированием и совершенствованием медицинской помощи в неонатальной практике отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с синдромом Ноя-Лаксовой.

**Заключение.** Представленный в статье клинический пример показывает возможности диагностики редкого орфанного заболевания без генетической верификации. В данном случае диагноз синдрома Ноя-Лаксовой был поставлен на основании ярких и специфических фенотипических черт. Знакомство врачей с редкой патологией направлено на расширение диагностических способностей в неонатальной практике.

*Ключевые слова:* синдром Ноя-Лаксовой, орфанное заболевание, фенотипические особенности.

## NOAH-LAKSOVA SYNDROME IN THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST

Kashirskaya E.I.<sup>1</sup>, Simonyan A.M.<sup>2</sup>, Molev D.A.<sup>1,2</sup>, Azhkamalov S.I.<sup>1,2</sup>, Demidova R.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, 121, Baku St., 414000, Astrakhan, Russia<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishchevov, 6, Medikov St., 414011, Astrakhan, Russia*Abstract*

**Objective.** Present a clinical case of a rare orphan disease using the example of Noah-Laksova syndrome, identified by characteristic phenotypic features.

**Methods.** Based on literature data, the work describes in detail the latest scientific research on the results of studying Noah-Laksova syndrome. An analysis was carried out of the anamnestic data of the clinical case described in the article, materials from the inpatient chart, and the results of clinical and additional studies.

**Results.** A case of a severe rare disease leading to the death of the patient is described. A diagnostic search algorithm is demonstrated. The characteristic phenotypic features and clinical manifestations of the syndrome are given. Due to the progression and improvement of medical care in neonatal practice, an increase in the life expectancy of patients with Noah-Laksova syndrome has been noted.

**Conclusion.** The clinical example presented in the article shows the possibilities of diagnosing a rare orphan disease without genetic verification. In this case, the diagnosis of Noah-Laksova syndrome was made on the basis of striking and specific phenotypic features.

*Keywords:* child, Noah-Laksova syndrome, orphan disease, phenotypic features.

## Введение

Синдром Ноя-Лаксовой – редкое генетическое заболевание, как правило, с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся множественными летальными врожденными аномалиями и задержкой внутриутробного развития плода. Впервые об этом заболевании сообщили Ричард Ной в 1971 г. и Рената Лаксова в 1972 г. Большая часть детей с данной патологией либо рождаются мертвыми, либо умирают в неонатальном периоде [1, 2, 9]. Диагноз обычно ставится в третьем триместре беременности или в период новорожденности. В литературе описаны случаи пренатальной диагностики заболевания и прерывания беременности по решению семьи [4]. Многие авторы считают, что Синдром Ноя-Лаксовой обусловлен биаллельными вариантами трех генов, участвующих в дефиците серина и расширяющих спектр нарушений, ассоциированных с мутацией в гене PHGDH, PSAT1 и PSPH [7]. В литературе описаны многочисленные признаки синдрома Ноя-Лаксовой: микроцефалия, ихтиоз, скошенный лоб, короткая шея, синдактилия пальцев стоп и кистей [8]. Заболевание характеризуется также широким спектром тяжелых морфологических нарушений центральной нервной системы: агенезией мозолистого тела, атрофией извилин мозга, гипоплазией мозжечка [6]. Данный синдром отмечается очень редко, но чаще – в популяциях с близкородственными браками [5, 7]. До 2011 г. самая длительная продолжительность жизни (9 недель) ребенка с Синдромом Ноя-Лаксовой была описана в работе М. Ugras (2006) [10]. С развитием технологий в литературе стали появляться сообщения об увеличении длительности жизни таких детей. В 2017 г. впервые были описаны возможности секвенирования и выявления замен в гене PHGDH при данном синдроме, а также приведен клинический случай неполной формы данного синдрома, при которой продолжительность жизни ребенка на момент публикации статьи составила более 2 лет [3].

Таким образом, к настоящему времени этиологически значимая причина синдрома Ноя-Лаксовой установлена и ждет терапевтического решения с использованием генно-инженерных технологий.

Целью работы явилось описание редкого орфанного заболевания, синдрома Ноя-Лаксовой, на примере, наблюдаемого в клинике ребенка.

## Методика

В работе использованы последние литературные данные, касающиеся синдрома Ноя – Лаксовой. Проведен анализ литературных источников. Подробно исследованы анамнестические данные больной, собран наследственный анамнез. Проанализированы данные медицинской карты ребенка во время нахождения в стационарных условиях, результаты клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных исследований.

## Описание клинического случая

В перинатальный центр ГБУЗ АО «АМОКБ» на роды поступила беременная женщина, приехавшая из Чеченской Республики. На учете в женской консультации женщина состояла с 7 недель беременности по месту жительства в Чеченской Республике. Данная беременность была второй. Первая беременность закончилась путем операции кесарева сечения и рождением здоровой девочки.

Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне железодефицитной анемии легкой степени. Женщина получала препараты железа. При обследовании в I триместре беременности патологии плода выявлено не было. Впервые отклонения в развитии плода были обнаружены во время проведения УЗИ на 21 неделе беременности. Выявленные размеры плода соответствовали сроку беременности 19 недель. Задержка внутриутробного развития плода сочеталась с аномальной постановкой стоп и тенденцией к маловодию. Проведенное цитогенетическое исследование установило нормальный кариотип плода женского пола. На сроке 25 недель 5 дней была проведена консультация генетика, в ходе которой выявлено замедление роста плода (ранняя форма), высокий риск синдромальной патологии.

В III триместре во время проведения УЗИ на сроке 29 и 30 недель гестации центильным методом было установлено, что все размеры плода находятся ниже 1 перцентиля. Кроме того, были обнаружены признаки врожденных пороков развития: микроцефалия, дисгенезия (вероятно,

агенезия) мозолистого тела, черепные дисморфии (скошенный лоб, микрогнатия), стопы-качалки. Отмечался высокий риск синдромальной или хромосомной патологии. В 35 недель 6 дней беременности проводилось повторное УЗИ, которое выявило непропорциональные размеры плода, задержку роста плода. Отмечался высокий риск хромосомной аномалии.

Девочка родилась на сроке 38 недель 3 дня с весом 1900 г, ростом 40 см., окружностью головы 26 см. В родах отмечались признаки внутриутробной гипоксии плода, неустойчивое положение плода, светло-зеленые воды. Оценка по шкале Апгар составила 7/7 баллов. При рождении выявлены множественные врожденные пороки развития со стороны опорно-двигательного аппарата и ЦНС (микроцефалия, агенезия мозолистого тела). Через 20 минут после рождения ребенок был переведен из родильного блока в отделение реанимации и интенсивной терапии. После поступления в отделение отмечалось нерегулярное дыхание с судорожными подвздохами, снижение сатурации до 83%. Ребенка была начата интенсивная терапия и аппаратная ИВЛ.

При осмотре девочки обращало внимание сочетание множественных дефектов развития: множественные стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития ЦНС (дисгенезия мозолистого тела, микроцефалия); врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата (двухсторонняя пяточно-вальгусная косолапость, в локтевых и межфаланговых суставах сгибательная контрактура, патологическая установка кистей). Отмечалась тяжелая задержка развития роста и веса (ростовесовые показатели ниже 3 перцентиля).



Рис. 1. Внешний вид ребенка при поступлении в отделение

Патологический процесс представлен врожденными пороками развития опорно-двигательного аппарата и ЦНС (двухсторонняя пяточно-вальгусная косолапость, в локтевых и межфаланговых суставах сгибательная контрактура, патологическая установка кистей, микроцефалия, дисгенезия мозолистого тела)

Изменения со стороны кожного покрова характеризовались ихтиозоподобными трансформациями: у ребенка с рождения кожные покровы были покрыты пленкой, типа коллодия, похожими на пергамент. При визуальном осмотре обращала на себя малые размеры окружности головы, скошенный затылок, преобладание лицевого черепа над мозговым. Ушные раковины деформированы.



По результатам консультации офтальмолога была диагностирована врожденная катаракта ОУ. Общий анализ крови выявил анемию тяжелой степени. Выставлен предварительный диагноз: неиммунная водянка плода, возможно, инфекционного генеза.



Рис. 2. Внешний вид ребенка

Голова очень маленьких размеров, скошенный затылок, преобладание лицевого черепа над мозговым. Ушные раковины деформированы.

На 6 сутки пациентка была переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, за время нахождения в котором состояние было стабильным. Проведенный расширенный неонатальный скрининг выявил первичный иммунодефицит. Со стороны кожных покровов отмечалась положительная динамика: после крупнопластинчатого шелушения кожного покрова сохраняется мелкопластинчатое шелушение на руках и ногах, покраснение в естественных складках. Ребенок был осмотрен дерматологом, выставлен диагноз «ихтиоз ламеллярный».

С целью дальнейшей тактики ведения новорожденного ребенка была проведена телемедицинская консультация с ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, по результатам которой на основании данных визуального осмотра ребенка и инструментального исследования были установлены фенотипические признаки синдрома Ноя-Лаксовой. Определен неблагоприятный прогноз для жизни и необходимость проведения симптоматической терапии. Рекомендована паллиативная помощь.

Далее ребенок в условиях стационара находился под наблюдением врача неонатолога в течение 2 месяцев жизни. Получал симптоматическую терапию, уход за кожными покровами и вскармливание по возрасту.

В динамике, на третьем месяце жизни состояние ребенка ухудшилось, в связи с чем девочка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации. При поступлении состояние тяжелое. Кожный покров бледно-розовый, с мраморностью, элементами крупнопластинчатой десквамации эпителия, усилен венозный рисунок. Трещины кожи в области естественных складок, эрозии в

ягодичной области. В паховой области, в правой половине живота, в верхней части спины гиперемия, пастозность на нижних конечностях.

Патологический процесс представлен десквамативно-эрозивными изменениями эпителия кожного покрова. В легких дыхание проводилось одинаково во все отделы, ослабленное, выслушивались единичные проводные хрипы из носоглотки. ЧДД 46/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 152 уд/мин. АД – 66/36(46) мм.рт.ст. Живот увеличен в объеме, мягкий, доступен пальпации. Перистальтика выслушивалась. По желудочному зонду отделяемого не было. Ребенок мочился самостоятельно.



Рис. 3. Внешний вид ребенка при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации

Тяжесть состояния обусловлена перспирацией в виду большой площади поражения тела на фоне основного заболевания, угнетением ЦНС, белково-энергетической недостаточностью. Лечебные манипуляции включали: 1) Охранительный режим, кувез (температура – 32°C, влажность – 70%), 2) Инфузионная терапия, 3) Антибактериальная терапия (цефепим 50 мг/кг × 2 раза в сутки, внутривенно), 4) Энтеральное питание через зонд, 5) Обработка кожи раствором антисептиков (0,05% водный раствор хлоргексидина биглюконата, мазь «Бетаметазон» точечно 1 раз в сутки), увлажнение кожи д-пантенолом каждые 2 часа, 6) Форкан в лечебной дозе на фоне проводимой терапии (12 мг/кг, per os 1 раз в день), 7) Фолиевая кислота (0,0005 × 1 раз в сутки, per os с целью профилактики и лечения анемии), 8) Холекальциферол (500 МЕ (1 капсула), per os 1 раз в сутки с целью профилактики рахита).

Ввиду большой потери жидкости через раневые поверхности кожи и имеющийся дефицит веса в качестве частичного парентерального питания, по решению врачебной комиссии назначен аминовен-инфант.

На вторые сутки нахождения в условиях реанимационного отделения отметилась отрицательная динамика в состоянии ребенка. Девочка крайне тяжелая. Апноэ, брадикардия (ЧСС – 90/мин), бледность кожного покрова, выраженное угнетение ЦНС до комы (по шкале комы Глазго 5-6 баллов). Сатурация – 78%.

Ребенку начата аппаратная ИВЛ. Несмотря на проводимые мероприятия сохранялась выраженная бледность, с периоральным и дистальным цианозом. Сатурация – 80%. ИВЛ была продолжена на более «жестких» параметрах (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси – 100%). В легких дыхание проводилось одинаково во все отделы, ослабленное. Спонтанное дыхание не отмечалось.



Сатурация – 70%. Живот увеличен в объеме, плотноватый. Гепатомегалия. Ребенок перестал мочиться.

Несмотря на проводимую аппаратную ИВЛ, с максимально возможными параметрами, отмечалась недостаточность кровообращения с нарушением сердечной деятельности в виде глухости сердечных тонов, брадиаритмии. Начата кардиоподдержка.

Через 15 минут терапии агональное состояние. Сознание отсутствует. Атония. Адинамия. На фоне проводимой ИВЛ (с максимально возможными параметрами), кардиотонической и инфузионной терапией зарегистрирована асистолия и клиническая смерть ребенка.

Начаты реанимационные мероприятия. Без эффекта. Учитывая бесперспективность и отсутствие эффекта от проводимых реанимационных мероприятий, а также наличие функциональных (отсутствие сознания, самостоятельного дыхания, рефлекторного ответа на раздражители) и биологических (максимальное расширение зрачков, бледность с цианотичным оттенком, участки гипостазов кожных покровов, гипотермия) посмертных изменений, через 30 минут констатирована биологическая смерть ребенка, и реанимационные мероприятия были прекращены.

### Обсуждение клинического случая

Представленный клинический случай демонстрирует возможность постановки диагноза без генетической верификации на основании ярких фенотипических проявлений синдрома Ноя-Лаксовой. Следует отметить увеличение продолжительности жизни детей с данной патологией, что наглядно представлено на данном примере. К сожалению, дети с данной патологией живут крайне мало. Большинство умирают в неонатальном периоде. Приведенный клинический пример интересен прежде всего сравнительно длительной продолжительностью жизни больного, сопоставимым со случаем, описанным в работе М. Ugras (2006) [6].

### Заключение

В виду редкости встречаемости данного орфанного заболевания каждый клинический случай представляет интерес и должен быть представлен медицинскому сообществу в целях накопления знаний и поиска путей терапевтического воздействия. Представленные современной наукой возможности секвенирования и выявления замен в гене PHGDH при синдроме Ноя-Лаксовой открывают новые перспективы генно-инженерной терапии редкого орфанного заболевания во благо жизни и здоровья детей.

### Литература (references)

1. Верисокина Н.Е., Вдовина Т.М., Климов Л.Я. и др. Клиническое наблюдение синдрома Ноя-Лаксовой у новорожденного ребенка // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского – 2020. – Т.99, №5. – С. 249-254. [Verisokina N.E., Vdovina T.M., Klimov L.YA. i dr. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. – 2020. – Т.99, N5. – P. 249-254. (in Russian)]
2. Ильина Е.Г., Новикова И.В., Лиштван Л.М. и др. Синдром Ноя-Лаксовой-Повышиловой: 4 случая из республики Беларусь и обзор литературы // Медицинская генетика – 2009. – Т.8, №7(85). – С. 42-47. [Il'ina E.G., Novikova I.V., Lishtvan L.M. i dr. *Medicinskaya genetika*. Medical genetics. – 2009. – Т.8, N7 (85). – P. 42-47. (in Russian)]
3. Лязина Л.В., Бодюль Н.Н., Вохмянина Н.В. и др. Возможности оказания медицинской помощи в современных условиях на примере семьи с наследственной патологией // Медицинская генетика. – 2017. – Т.16, №10. – С. 51-54. [Lyazina L.V., Bodyul' N.N., Vohmyanina N.V. i dr. *Medicinskaya genetika*. Medical genetics. – 2017. – Т.16, N10. – P. 51-54. (in Russian)]
4. Маланина Е.Н., Касымова Д.Р., Азизов Р.Р. и др. Пренатальная диагностика редкого синдрома с широким спектром мальформаций головного мозга: описание случая, дифференциальная диагностика, обзор литературы // Пренатальная диагностика. – 2011. – Т.10, №2. – С. 138-145. [Malanina E.N.,

- Kasymova D.R., Azizov R.R. i dr. *Prenatal'naya diagnostika*. Prenatal diagnosis. – 2011. – Т.10, N2. – P. 138-145. (in Russian)]
5. Мелашенко Т.В., Милаевская И.Р., Леина Л.М. Случай синдрома Ноя-Лаксовой (Neu-Laxova) // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №5. – С. 121-124. [Melashenko T.V., Milyavskaya I.R., Leina L.M. *Vestnik dermatologii i venerologii*. Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2011. – N5. – P. 121-124. (in Russian)]
  6. Михеева Н.Г., Ильина Е.Г., Новикова И.В. и др. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. XXXVII. Синдром Ноя-Ласковой // Пренатальная диагностика. – 2009. – Т.8, №3. – С. 213-217. [Miheeva N.G., Il'ina E.G., Novikova I.V. i dr. *Prenatal'naya diagnostika*. – 2009. – Т.8, N3. – P. 213-217 (in Russian)]
  7. Bourgon N., Chen R., Grangé G. and etc. Neu Laxova syndrome and megacystis in the first trimester: Broadening the fetal phenotype. *Prenatal Diagnosis*. – 2023. – V.43, N13. – P. 1666-1670.
  8. Dilli D., Yasar H., Dilem U. and etc. Neu - Laxova syndrome in an appropriated for gestational age newborn. *Indian Journal of Dermatology*. – 2008. – V.74. – P. 487-489.
  9. Kaur A., Suranagi V., Patil K. and etc. Neu-Laxova Syndrome: An Unusual Association with Kyphosis // *Turkish Journal of Pathology*. – 2018. – V.34, N3. – P. 259-261.
  10. Ugras M., Kocak G. Neu-Laxova syndrome: a case report and review of the literature // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2006. – V.20, N9. – P. 1126-1128.

### Информация об авторах

*Каширская Елена Игоревна* – доктор медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kmn2001@mail.ru

*Симонян Арташес Мушегович* – главный врач ГБУЗ Минздрава Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой». E-mail: mail@odkb30.ru

*Молев Дмитрий Андреевич* – заведующий отделением анестезиологии и реанимации №3 ГБУЗ Минздрава Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dimamolev@yandex.ru

*Ажкамалов Станислав Ильнурович* – кандидат медицинских наук, врач-невролог ГБУЗ Минздрава Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stasdok@gmail.com

*Демидова Римма Александровна* – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rimmademidova.rad@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616.833-006

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.14 EDN: MDRLYZ

**АНГИОСАРКОМА ПЕЧЕНИ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ ОДНОГО МЕСЯЦА****© Дмитриев И.В.<sup>1,2</sup>, Шистерова О.А.<sup>3</sup>, Моисеев С.Д.<sup>1</sup>, Игнатова Н.Б.<sup>1</sup>,  
Абросимов С.Ю.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский областной институт патологии Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>3</sup>Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214019, Смоленск,  
ул. Маршала Жукова, 19*Резюме*

**Цель.** Показать особенности клинического течения и морфологические проявления ангиосаркомы печени у детей в конце периода новорожденности.

**Методика.** Проанализированы данные медицинской документации случая летального исхода ребенка с ангиосаркомой печени в возрасте один месяц. Изучены данные отечественных и зарубежных источников по опухолям из сосудов. При анализе особое внимание уделено дифференциальной диагностике ангиосаркомы печени с другими опухолями.

**Результаты.** Девочка в возрасте 1 месяц от первой беременности, протекавшей с анемией, COVID-19, гестационным сахарным диабетом. Роды первые в 39 недель беременности в головном предлежании. Ребенок по Апгар 8/8 баллов; вес – 4020 г, рост – 56 см. Выписана на 5 сутки с весом 3820 г в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Хроническая внутриутробная гипоксия. Крупный новорожденный. Амбулаторно ребенок регулярно осматривался педиатром: состояние удовлетворительное. Со слов матери: 17-го числа – однократно разжиженный стул, ночью беспокоилась, появилось вздутие живота. Утром, 18-го вялая, отказ от еды, в течении дня 3 раза жидкий стул. Доставлена в стационар 18-го числа, где при поступлении состояние расценено как крайне-тяжелое. Печень выступает из-под края реберной дуги +5,0 см. Направлена в отделение реанимации с диагнозом: Механическая желтуха тяжелой степени? Врожденная патология ГБС? Атрезия ЖВП? Проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, посиндромная терапия. Состояние ухудшалось и 19-го числа в 08-50 ребенок взят на ИВЛ. Несмотря на интенсивную терапию, 19-го числа в 11-30 ребенок скончался. На аутопсии печень массой 285 г (норма – 139 г) с множественными узлами от 0,2 до 2,0 см в диаметре во всех её долях. Микроскопически с использованием иммуногистохимического исследования установлен диагноз ангиосаркомы.

**Заключение.** Особенностью представленного клинического случая является наличие ангиосаркомы печени у ребенка в возрасте 1 месяца с крайне быстрым наступлением летального исхода. Скорее всего, это было связано с развитием у ребенка молниеносной формы печеночной недостаточности с нарастанием полиорганной недостаточности и прогрессированием отека головного мозга. Данный случай ярко демонстрирует сложности в диагностике и лечении подобного типа опухолей, что подтверждает и анализ литературных данных. Даже при наличии адекватного количества биопсийно-операционного материала, не всегда просто точно определить тип опухоли. Но и определив тип сосудистой опухоли, нет абсолютных гарантий, что её развитие у конкретного пациента будет соответствовать её классическим характеристикам. В этом направлении предстоит еще очень много сделать. Это же касается разработки клинических классификаций ангиосарком со стадиями и соответственно определения оптимальных методов их лечения.

*Ключевые слова:* ангиосаркома печени, ребенок, дифференциальная диагностика.

**ANGIOSARCOMA OF THE LIVER IN A CHILD AGED ONE MONTH****Dmitriev I.V.<sup>1,2</sup>, Shisterova O.A.<sup>3</sup>, Moiseenkova S.D.<sup>1</sup>, Ignatova N.B.<sup>1</sup>, Abrosimov S.Yu.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>3</sup>Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary, 19, Marshal Zhukov St. 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To show the features of the clinical course and morphological manifestations of liver angiosarcoma in children at the end of the newborn period.

**Methods.** The data of the medical documentation of the fatal case of a child with angiosarcoma of the liver at the age of one month were analyzed. Published data from domestic and foreign sources on vascular tumors have been studied. In the analysis, special attention is paid to the differential diagnosis of liver angiosarcoma with other tumors.

**Results.** A girl aged 1 month from the first pregnancy, who had anemia, COVID-19, gestational diabetes mellitus. The first birth at 39 weeks of pregnancy in a head presentation. The child has an Apgar score of 8/8 points; weight – 4020 g, height – 56 cm. She was discharged on the 5th day with a weight of 3820 g. in a satisfactory condition with a diagnosis of Chronic intrauterine hypoxia. A large newborn. On an outpatient basis, the child was regularly examined by a pediatrician: the condition is satisfactory. According to the mother: on the 17th, a single liquefied stool, worried at night, bloating appeared. In the morning, on the 18th, sluggish, refusal to eat, loose stools 3 times during the day. She was taken to the hospital on the 18th, where her condition was assessed as extremely serious upon admission. The liver protrudes from under the edge of the costal arch +5.0 cm. Sent to the intensive care unit with a diagnosis of severe mechanical jaundice? Congenital pathology of GBS? Atresia of the ZHVP? Clinical, laboratory and instrumental studies, post-syndrome therapy were carried out. The condition worsened and on the 19th at 08:50 the child was taken on a ventilator. Despite intensive therapy, the child died on the 19th at 11-30. On autopsy, a liver weighing 285 grams. (norm – 139 g) with multiple nodes from 0.2 to 2.0 cm in diameter in all its lobes. Microscopically, using immunohistochemical examination, the diagnosis of angiosarcoma was established.

**Conclusions.** A feature of the presented clinical case is the presence of angiosarcoma of the liver in a child at the age of 1 month with an extremely rapid onset of death. Most likely, this was due to the development of a lightning-fast form of liver failure in the child with an increase in multiple organ failure and progression of cerebral edema. This case clearly demonstrates the difficulties in the diagnosis and treatment of this type of tumor, which is confirmed by the analysis of the literature data. Even with an adequate amount of biopsy and surgical material, it is not always easy to accurately determine the type of tumor. But even after determining the type of vascular tumor, there are no absolute guarantees that its development in a particular patient will correspond to its classical characteristics. There is still a lot to be done in this direction. The same applies to the development of clinical classifications of angiosarcomas with stages and, accordingly, the determination of optimal methods of their treatment.

*Keywords:* angiosarcoma of the liver, child, differential diagnosis.

### Введение

Развитие опухолей у детей, по сравнению с опухолями у взрослых, имеет существенные отличия: 1) частое возникновение у детей опухолей из эмбриональных тканей или тканей располагающихся не на месте(дистопия); 2) преобладание среди злокачественных опухолей сарком и редкость развития рака (у взрослых наоборот); 3) своеобразие течения некоторых злокачественных опухолей. Так, злокачественные опухоли внутренних органов (нефробластома и гепатобластома) у детей долго сохраняют экспансивный характер роста и долго не метастазируют. Наряду с этим, некоторые доброкачественные опухоли у детей обладают инфильтрирующим ростом, например ангиомы; 4) критерии злокачественности опухолей у взрослых не всегда являются абсолютными для злокачественных опухолей у детей: а) клеточный атипизм и полиморфизм с очень крупными гиперхромными ядрами наблюдается у детей в аденомах коры надпочечников и доброкачественных феохромоцитомах; б) гиперцеллюлярность и большое количество митозов типично для многих доброкачественных опухолей у детей первого года жизни; в) доброкачественные опухоли у маленьких детей могут расти очень быстро; 5) реверсия опухоли – переход (созревание) злокачественной опухоли в доброкачественную. Считается, что у детей некоторые новообразования сохраняют способность к «дозреванию»: нейробластома может превратиться в ганглионейрому, злокачественная гепатобластома в доброкачественную аденому, незрелая тератома – в зрелую тератому. Реверсия возможна обычно в опухолях либо из эмбриональных тканей, либо новообразований из стволовых недифференцированных клеток; б) метастазирование у детей также имеет свои особенности. Имеются отличия и в клиническом поведении опухолей похожих по гистологической картине на опухоли взрослых. А ряд опухолей встречаются преимущественно в детском возрасте.

Все это в значительной степени относится и к опухолям сосудистого генеза у детей. Злокачественные опухоли из сосудов, как часть спектра сосудистых новообразований, очень редки у детей, в отличие от доброкачественных сосудистых неоплазий, которые часто встречаются в педиатрической практике. Но если сосудистые мальформации являются врожденными поражениями сосудов, обычно возникающими из-за дефекта мезенхимальных стволовых клеток, то опухоли из сосудов уже представляют собой неопластические преобразования эндотелия и других клеток сосудов. В 2021 г. вышла первая классификация ВОЗ опухолей у детей. Впервые опухоли у детей рассматриваются в отдельном томе, в предыдущих изданиях они рассматривались вместе с опухолями взрослых в соответствующих системах органов. Эта классификация уже позволяет перейти от классификации, основанной преимущественно на микроскопических данных, к классификации, основанной на молекулярных данных. На это большое влияние оказали данные протеомики, РНК-секвенирование, анализ метилирования и другие методы исследования. Например, метод масс-спектрометрии, позволяет одновременно идентифицировать и количественно определять несколько тысяч белков в опухолевых тканях.

Относительно опухолей из сосудов, в классификации опухолей ВОЗ у детей (2021 г.) термин «гемангиома» исключен и заменен термином «капиллярные, венозные и артериовенозные мальформации». Это четко определяет их мальформативную природу и вовлеченные патогенетические молекулярные пути. В классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (2020) и похожей на неё классификации сосудистых опухолей Международного общества по изучению сосудистых аномалий (2018-ISSVA) есть три группы опухолей из кровеносных сосудов: 1) группа доброкачественных опухолей из сосудов включает 8 типов опухолей; 2) группа промежуточных (местноинвазивных) сосудистых опухолей включает: капошиформную гемаэндотелиому, сетчатую гемангиоэндотелиому, папиллярную ангиоэндотелиому лимфатических сосудов, смешанную гемангиоэндотелиому, саркому Капоши, псевдомиогенную гемангиоэндотелиому. 3) к группе злокачественных эндотелиоцитарных опухолей сосудов относят два типа: ангиосаркому и эпителиоидную гемангиоэндотелиому. Однако, эти классификации слабо учитывают особенности поведения опухолей у детей. Например, очаговые врожденные гемангиомы печени делятся по характеру инволюции на быстро инволютирующие (RICH), частично инволютирующие (PICH) или неинволютирующие (NICH). Эти опухоли не являются эквивалентом сходных с ними по гистологической картине кожных гемангиом детей, поскольку некоторые из врожденных гемангиом печени могут увеличиваться в размерах, или наоборот быстро или медленно инволютировать [26]. Под термином «инволюция» в данном случае понимается обратное развитие клеточных элементов и тканей опухолей. При этом в сосудистых опухолях объём сосудистой пролиферации прогрессивно уменьшается, а ткань опухоли замещается волокнистой соединительной и жировой тканями с небольшим количеством отдельно расположенных сосудистых структур.

Морфологическая оценка поражения сосудов печени у детей требует особого рассмотрения. Противоречивая терминология, редкость образцов патологии, разный объем и разные места забора материала, пестрая картина в одном образце материала, возможность очаговой малигнизации доброкачественного новообразования, своеобразие биологического поведения представляют серьезную диагностическую проблему.

Цель исследования – показать особенности клинического течения и морфологические проявления ангиосаркомы печени у детей в конце периода новорожденности.

## Методика

Проанализированы данные медицинской документации случая летального исхода ребенка в возрасте 1 месяца, имеющего злокачественную сосудистую опухоль печени. Изучены опубликованные данные отечественных и зарубежных источников по детям с данной патологией. Особое внимание при анализе уделено особенностям течения и дифференциальной диагностике опухолей печени из сосудов.

## Описание клинического случая

Больная Р., возраст – 1 месяц (матери 42 года). У матери в анамнезе хронический бронхит и миома матки. Данная беременность первая, протекала с анемией, COVID-19 (с высокой лихорадкой) при

сроке 8 нед., гестационным сахарным диабетом при сроке 15 нед., наличием оболочечного прикрепления пуповины по УЗИ в 32 нед., хронической фето-плацентарной недостаточностью. Роды первые в 39 недель беременности в головном предлежании. Воды мекониальные. Ребёнок родился по шкале Апгар 8/8 баллов с весом – 4020 г, ростом – 56 см. Выписан на 5 сутки жизни с весом 3820 г в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Хроническая внутриутробная гипоксия. Крупный новорожденный. Амбулаторно ребенок регулярно осматривался педиатром: состояние удовлетворительное. Находился на грудном вскармливании. Из анамнеза данного заболевания: 17-го числа – однократно разжиженный стул. Ночью ребенок беспокоился, появилось вздутие живота. Утром, 18-го числа сохранялось вздутие живота, девочка стала вялая, отказывалась от еды, единичные элементы сыпи в области живота. В течении дня у ребенка 3 раза жидкий стул, желтого цвета. Во второй половине дня – стонущее дыхание, подергивание конечностей. Со слов матери не мочилась. Вызвана бригада скорой помощи, и ребенок был доставлен в ОГБУЗ «СОКБ», где детским хирургом исключена острая хирургическая патология. Ребенок бригадой СМП направлен в ОГБУЗ «КБ №1», куда он и доставлен 18-го числа в 18-55.

Жалобы матери при поступлении на желтушность кожных покровов, вздутие живота, вялость ребенка. При совместном осмотре врача-реаниматолога и дежурного врача, состояние ребенка расценено как крайне-тяжелое за счет симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, синдрома желтухи, неврологической симптоматики. Ребенок в сознании, заторможен... стонущее прерывистое дыхание, тахипноэ. Реагирует только на громкие и болевые раздражители. Физиологические рефлексы не вызываются. Температура тела 37,0°C. Большой родничок 1,5×1,5 см, не пульсирует. Зрачки D=S, реакция на свет сохранена. Отмечается гипертонус верхних и нижних конечностей; иктеричность склер. Кожные покровы желтушные с зеленоватым оттенком, сухие с выраженной мраморностью; цианоз конечностей. На кожных покровах туловища и конечностей необильная пятнистая сыпь багрово-красного цвета, местами сливного характера. Зев розового цвета, воспалительных изменений нет. При аускультации в легких дыхание проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах. Экссудация не выслушивается. Отмечается одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. ЧДД до 78/мин (30-78 в мин.). SpO<sub>2</sub> 70% на воздухе. Тоны сердца ритмичные, ЧСС =138/мин. АД = 90/50 мм. рт. ст. Живот увеличен в размере, вздут, перистальтика не выслушивается, выражен венозный рисунок на передней брюшной стенке. Печень выступает из-под края реберной дуги +5,0 см. Селезенка +3,0-3,5 см. Ребенок госпитализирован в отделение реанимации с диагнозом: Механическая желтуха тяжелой степени? Врожденная патология ГБС? Атрезия ЖВП? Проводился клинико-лабораторный мониторинг, инструментальные обследования, посиндромная терапия.

Данные исследований от 18-го числа: Общий анализ крови в 20-40: лейкоциты –  $18,75 \times 10^9$  л; эритроциты –  $2,9 \times 10^{12}$  л; гемоглобин – 108 г/л; нейтрофилы (с/я)-76, лимфоциты –18, моноциты-5, тромбоциты –  $125 \times 10^9$ /л, гематокрит – 33,2. Биохимия крови: АЛТ -869,5; АСТ – 124,2; ЛДГ – 2808; ЩФ – 879; общ. белок – 43,0; глюкоза – 0,21 ммоль/л; капиллярный билирубин – 418 мкмоль/л; креатинин – 156 мкмоль/л; мочевины – 8,0 ммоль/л. Общий анализ мочи: цвет-оранжевый; плотность 1030; белок 2+; эритроциты в большом количестве 3+; билирубин 1+; кетоны 1+.МСКТ ОБП – КТ-признаки гепатоспленомегалии. Расширение воротной вены. КТ-признаки выраженных диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы. КТ-признаки ишемии почек. Желчный пузырь и протоки – не визуализированы. УЗИ ОБП: УЗИ – признаки холангиопатии на фоне...агенезии? желчного пузыря с формированием цирроза печени. Гепатоспленомегалия. Асцит (малое количество). УЗИ почек – Ишемия коркового слоя обеих почек. УЗИ ОБП – Выраженные диффузные изменения паренхимы печени и селезенки. Атрезия желчного пузыря. Парез кишечника. МСКТ ОГК – КТ-признаки чередования участков инфильтрации с участками гиповентиляции (ателектазы) в обоих легких (процесс преобладает слева). ЭКГ – синусовый ритм. ЧСС 126/мин. Вертикальное положение ЭОС. Эхо-КС – МААС (ООО). ОАП. Снижение сократительной способности миокарда. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Нейросонография – ЭХО-признаки умеренного отека мозговых структур. Диффузные изменения паренхимы головного мозга. Данные исследований от 19-го числа: общий анализ крови: лейкоциты –  $9,03 \times 10^9$  л; эритроциты –  $2,47 \times 10^{12}$  л; гемоглобин – 92 г/л; нейтрофилы (с/я) – 44, лимфоциты – 38, моноциты-2, тромбоциты –  $67 \times 10^9$ /L, гематокрит – 32,3, профиль глюкозы за 18-ое и 19-ое числа (глюкометром) –19.00 – <1,1 ммоль/л, 19.30 – 2,0 ммоль/л, 20.00 – 3,3 ммоль/л, 20.30 – 4,4 ммоль/л, 22,00 – 5,0 ммоль/л, 23.00 – 4,8 ммоль/л, 00,00 – 3,9 ммоль/л, 02,00 – 3,0 ммоль/л, 03,00 – 4,9 ммоль/л, 04,30 – 5,4 ммоль/л, 06,00 – 3,0 ммоль/л, 08,00 – 0,6 ммоль/л.

19-го числа в 08-40 – состояние крайне тяжелое за счет – эндогенной интоксикации, признаков дыхательной недостаточности, печеночно-почечной недостаточности, неврологической



симптоматики. 19-го числа в 08-50 ребенок взят на ИВЛ. В 09-00 ребенок осмотрен консилиумом врачей, после которого выставлен клинический диагноз: Основной сочетанный: 1. Инфекция специфичная для перинатального периода (ЦМВ этиологии?), тяжелой степени. 2. ВПР желчевыводящих путей: атрезия желчного пузыря. Осложнения: ДВС-синдром. Желудочное кровотечение. Анемия, смешанной этиологии, средней степени тяжести. Отек головного мозга. Парез кишечника. Гипогликемия, тяжелой степени. Сопутствующий: Последствия перинатального поражения ЦНС, гипоксически-ишемического и инфекционного генеза. Синдром внутричерепной гипертензии. МААС (ООО). ОАП. Несмотря на интенсивную терапию 19-го числа в 11-30 ребенок скончался.

Данные протокола патологоанатомического вскрытия. Рост ребенка – 58 см, масса тела 4100 г. Кожные покровы желтушные с зеленоватым оттенком, сухие; цианоз конечностей. На кожных покровах туловища и конечностей необильная пятнистая сыпь багрово-красного цвета, местами сливного характера. Живот увеличен в размерах, вздут, на коже живота выделяется венозный рисунок. Иктеричность склер. По вскрытии брюшной полости – большую её часть занимает увеличенная в размерах печень, смещая окружающие органы и умеренно вздутые петли кишечника. В брюшной полости около 10 мл желтой, слегка мутноватой жидкости. Головной мозг массой 460 г. Вещество мозга дряблое, серо-розовое, со слегка стертой границей между серым и белым веществом. Сердце размерами 6,0×5,8×4,0 см, массой 45 г, смещено влево, лежит, на диафрагме, верхушка и передняя поверхность упирается в реберную дугу, здесь эпикард утолщен, белесоватого цвета («мозоль» – дистрофия от давления). Толщина стенки правого и левого предсердий 0,2 см. Овальное окно диаметром 1,0 см, закрыто перепонкой, в которой щелевидный дефект 0,3 см. Открытый артериальный проток – 0,2 см. Правый и левый желудочки с утолщенными сосочковыми и гребешковыми мышцами с выраженной трабекулярностью и утолщенными хордами, иногда с нарушенной радиарностью. Толщина стенки правого желудочка 0,7 см, левого 0,8 см (в норме 0,6 см), межжелудочковой перегородки 0,6 см. Клапаны сформированы правильно, сосуды отходят правильно. Лёгкие общей массой 46г. Левое легкое поджато к его корню, резко снижена воздушность, правое легкое – передне-верхние отделы повышено воздушные, задне-нижние – понижено воздушные, плотно-тестоватые (ателектаз). Плевральные листки с желтоватым прокрашиванием, гладкие. Поверхность легких неравномерно цвета: с чередованием красноватых и серо-розовых участков. Ткань легкого на разрезе слегка зернистая, с участками красно-синюшного и розового цвета, при сдавлении – с поверхности разреза легких стекает небольшое количество мелко-пенистой красноватой жидкости. Желудок обычных размеров, в полости его содержимое цвета кофейной гущи.

Печень коричневато-желто-зеленоватого цвета размерами 16,0×9,5×8,5×5,5 см, масса 285 г (норма на данный вес и возраст – 139 г), деформирована. Поверхность её неровная из-за узлов, которые имеются во всех долях печени. Ткань узлов с поверхности пестрая, рыжевато-желто-зеленоватого цвета; по краю узлов – белесоватого цвета, иногда с подобием венчика темно-красного цвета. На разрезе во всех отделах печени видны множественные узлы диаметром от 0,2 до 2, 0 см, границы их несколько «размыты». Узлы отличаются по цвету и консистенции: темно-коричневые, буровато-серые, иногда с красновато-черноватым оттенком, мягкой или плотной консистенции. Во многих узлах имеются участки рыхлой консистенции (некрозы) а также зоны темно-красного цвета (кровоизлияния). Воротная вена расширена. Желчный пузырь размерами 6,0×1,5 см сформирован правильно, спавшийся, с небольшим количеством белесоватого слизистого жидкого содержимого. Внепеченочные желчные протоки проходимы. Почки дряблые; размеры правой – 6,5×3,6×2,4 см, левой – 5,0×2,3×2,4 см; масса их 41 гр (обе). На разрезе кора почек серо-розового цвета, пирамиды – темно-красного цвета; толщина коркового вещества 0,6 см. Селезенка увеличена, размеры 7,5×3,2×1,6 см, масса 15 гр (в норме на 2-х месячный возраст – 12гр), дрябловатая, снаружи и на разрезе темно-вишневого цвета, соскоб скудный.

Учитывая данные истории болезни и результаты патологоанатомического вскрытия, но пока при отсутствии данных дополнительных исследований (гистологического и др.), т.к. патологический процесс нельзя было однозначно трактовать, сразу после вскрытия было выдано предварительное медицинское свидетельство о смерти, со следующими записями в пункте 18 (с кодами по МКБ-10): а) Коагуляция внутрисосудистая, диссеминированная – D 65.X; б) Дегенерация печени паренхиматозная острая – K 72.0

Данные гистологического исследования: Плацента (№12629-38): Оболочечное прикрепление пуповины. Диссоциированное созревание ворсинчатого хориона. Базальный децидуит, микрокиста базальной пластины. Кровоизлияния в вартонов студень пуповины. Вторичная относительная хроническая плацентарная недостаточность с хронической гипоксией плода. Легкие: Ателектаз левого легкого. Очаговые ателектазы справа. Двусторонняя мелкоочаговая серозно-

десквамативная пневмония с интерстициальным компонентом. Головной мозг: Перипеллюлярный, периваскулярный отек головного мозга. Острое венозное полнокровие..., пролиферация микроглиальных элементов.

Сердце: гипертрофия и паренхиматозная белковая дистрофия. Почки: выраженная паренхиматозная белковая дистрофия эпителия канальцев вплоть до некроза отдельных клеток. Острое венозное полнокровие. Надпочечники: острое венозное полнокровие, диапедезные кровоизлияния в мозговой слой. Тонкий и толстый кишечник: очаговый катаральный энтероколит. Желудок: микроскопические эрозии.

Печень: проводилась дифференциальная диагностика с другими опухолями и вначале по результатам рутинных окрасок секционного материала печени диагноз склонялся в пользу гепатобластомы эпителиально-мезенхимального типа с признаками тератомы. Однако после дополнительно проведенного иммуногистохимического исследования (ИГХ) был выставлен диагноз ангиосаркомы. Микроскопически: в печени видны обширные участки, образованные анастомозирующими сосудистыми пространствами разного объема и формы. Эти структуры выстланы полиморфными клетками с овоидными везикулярными ядрами с выраженными крупными ядрышками. Часто клетки расположены хаотично и в несколько рядов. Эти структуры и отдельные клетки диффузно врастают в сохранившуюся ткань печени, в которой отмечается дисконфлексация печеночных балок. Видны обширные поля некроза, кровоизлияний, желчные тромбы. Большинство гепатоцитов вокруг атипичных структур с признаками выраженной белковой и жировой дистрофии, внутриклеточным холестазом. При ИГХ клетки, выстилающие сосудистые пространства, проявляют выраженную экспрессию CD31 и CD34. При этом в данных клетках отсутствует экспрессия HerPar-1. Зато выраженная экспрессия HerPar-1 наблюдается в гепатоцитах.

Таким образом, по клиническим, инструментальным и патологоанатомическим данным у ребенка были выявлены: первичная ангиосаркома печени с субтотальным поражением органа; ателектаз левого легкого и очаговые ателектазы правого легкого с двусторонней мелкоочаговой серозно-десквамативной пневмонией; желтуха; выраженная дистрофия паренхиматозных органов с полиорганной недостаточностью; парез кишечника; очаговый катаральный энтероколит; ДВС-синдром; микроэрозии слизистой желудка; желудочное кровотечение; анемия, смешанной этиологии, средней степени тяжести; спорадическая гипогликемия, тяжелой степени; отек головного мозга; последствия перинатального поражения ЦНС, гипоксически-ишемического и инфекционного генеза; малые анатомические аномалии развития сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аномальные хорды).

## Обсуждение клинического случая

АСП – редкая сосудистая опухоль высокой степени злокачественности, ежегодная частота которого составляет около 200 случаев во всем мире [5]. Она встречается обычно у пожилых людей и редко у детей (обычно в возрасте около 3 лет с преобладанием девочек) [12]. В доступной литературе удалось найти сообщения о шести случаях врожденной ангиосаркомы. Три из них были врожденной церебральной ангиосаркомой. Три другие локализовались на волосистой части головы, на руке, и на лице (соответственно). Из этих детей через 11 месяцев после постановки диагноза трое были живы, а трое умерли [26]. Сообщений о ангиосаркоме печени у ребенка в возрасте до месяца в доступной литературе не встретилось.

У детей АСП чаще локализуется в сердце/перикарде и средостении. Среди всех опухолей печени у детей АСП составляет 1-2%. У взрослых причина развития 75% АСП остается неясной. Однако примерно в 25% случаев у них доказана связь между развитием ангиосаркомы и воздействием химическими канцерогенов (винилхлорида, торотраста, андрогенных и анаболических стероидов, оральных контрацептивов и диэтилстильбестрола). У детей причины развития АСП неизвестны [24]. В данном клиническом случае конкретную причину развития АСП так же определить не представляется возможным. Однако, среди неблагоприятных условий протекания этой беременности, которые могли сыграть определенную роль в возникновении АСП, можно назвать: возраст матери, анемия при беременности, COVID-19 с высокой лихорадкой при сроке 8 недель, гестационный сахарный диабет при сроке 15 нед., хроническую фето-плацентарную недостаточность, патологию плаценты. Возможно, в определенной степени эти же факторы привели к наличию у ребенка малых анатомических аномалий развития сердца. До настоящего времени мало что известно о генетике АСП из-за изучения небольших групп. Есть данные о аномалиях гена *C1C*. Мутации в гене *KRAS*, кодирующем белок *KRAS* описаны при



спорадической и вызванной торотрастом АСП, а мутации гена TP53 обнаружены при АСП, связанной с мономером винилхлорида. Так же обнаружены изменения в пути RAS-RAF-MAPK, генах CDKN2A(p16) и PTEN. Недавно при АСП было обнаружено слияние генов ROS1-GOPC/FIG. Этот слитный ген может выступать в качестве потенциальной мишени для терапии [19].

Клинически у детей АСП проявляется быстрым увеличением печени с желтухой, болью в животе, рвотой, лихорадкой, одышкой и анемией [10]. Большинство этих признаков имело место и в данном клиническом случае, за исключением лихорадки и рвоты, но при этом у ребенка неоднократно наблюдался жидкий стул. У умершего ребенка регистрировалась гипогликемия тяжелой степени. Депонирование углеводов в ЦНС отсутствует, поэтому для нормального церебрального энергетического метаболизма нужен стабильный транспорт глюкозы в нервную ткань. В настоящее время гипогликемия рассматривается как маркер остро развившегося критического состояния, зачастую отражающий его тяжесть. Хотя нижний уровень концентрации глюкозы, вызывающий повреждающий эффект на ЦНС, и не определен, тем не менее выявлена четкая корреляционная связь между низким уровнем глюкозы и летальностью [3]. Возможно, в данном процессе играли роль несколько факторов, а именно: тяжелое состояние ребенка, нарушение регуляции обмена гликогена из-за поражения печени, гестационный сахарный диабет у матери и другие.

К известным осложнениям АСП относят застойную сердечную недостаточность, ДВС-синдром. ДВС-синдром встречается при АСП редко (около 5% случаев), иногда сопровождаясь массивным внутрибрюшным кровотечением [17]. ДВС-синдром имел место и в данном клиническом случае. АСП может давать метастазы даже в начале заболевания и чаще в легкие, но в данном случае метастазов обнаружено не было. Диагностика АСП сложна, так как это редкая опухоль и для неё нет четких специфических характеристик при лучевой диагностике. Несмотря на совершенствование методов лучевой диагностики, в настоящее время остаются проблемы как с верификацией опухоли печени, так и с её диффузными заболеваниями [1]. В литературе имеются лишь отдельные сообщения о пренатальной визуализации врожденных опухолей печени (двух гемангиом и одной мезенхимальной гамартомы) [4]. При использовании компьютерной томографии с контрастированием при АСП наблюдается гетерогенное усиление, что указывает на центральный некроз и фиброзные изменения. При использовании магнитно-резонансной томографии АСП также имеет неоднородный вид из-за участков кровоизлияний, некроза и фиброза [23]. Это имело место и в данном клиническом случае, и даже применение нескольких методов исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) мало помогло в уточнении диагноза. Даже гистологический диагноз прижизненно может быть поставлен только при проведении адекватной и репрезентативной биопсии ткани печени, т.е. при достаточном объеме материала, взятого из характерных мест.

Макроскопически АСП может выглядеть или как крупное единичное новообразование, или быть в виде множественных диффузно расположенных узелков в разных отделах печени. Это и наблюдалось в данном клиническом случае. Узлы выглядят как губчатые геморрагические участки, чередующиеся со сплошными серо-белыми узелками, окруженными нормальной паренхимой печени. Обычно поражаются обе доли печени. Гистологические особенности АСП могут различаться не только у разных пациентов, но даже у одного и того же пациента в разных участках опухоли. Микроскопически АСП выглядит как образование без капсулы, состоящее из анастомозирующих сосудистых пространств и синусоидов, выстланных эндотелиальными атипичными клетками, нередко расположенными в несколько слоев. Клетки компактные, относительно полиморфные с гиперхромными ядрами, имеются митозы. У детей в доступной литературе не найдено данных о выделении отдельных разновидностей строения АСП. А вот у взрослых выделяют два типа строения АСП: 1-ый тип синусоидальный (без образования массы опухоли), при котором опухоль состоит из диффузно расположенных синусоидальных структур, иногда с пелиоцитическими изменениями, т.е. выраженной дилатацией синусоидов и образованием в печеночной ткани множественных лакун, заполненных кровью; 2-й тип массивный (массообразующий), который дополнительно подразделяют на три подтипа: эпителиоидный, веретенообразный и сосудоформирующий (он преобладал). Эпителиоидный подтип состоит из эпителиоидных клеток и здесь довольно сложно исключить эпителиоидную гемангиоэндотелиому. Веретенообразный подтип – образован преимущественно клетками веретенообразной формы. При сосудоформирующем подтипе АСП состоит из мелких сосудов, иногда щелевидных сосудистых пространств и еще реже смеси мелких и крупных сосудов. В некоторых АСП встречались необычные участки. Иногда это были узелки из веретенообразных клеток в виде завитков на фоне рыхлой соединительной ткани с воспалением. Иногда это были опухолевые узлы, напоминающие

детскую гемангиому с участками атипии, характерной для ангиосаркомы. В других случаях – это были множественные узелки с тонкостенными разрастаниями сосудов крупного калибра, в некоторых из которых клеточная атипия достигала уровня ангиосаркомы. Синусоидальный тип (1-ый тип) АСП является особенно сложным для диагностики и нередко пропускается при первоначальном рассмотрении [30]. Микроскопически могут наблюдаться участки некроза опухоли. Иногда, помимо завитков, местами видны клубочковые структуры из саркоматоидных клеток каплеобразной или веретенообразной формы с PAS-положительными эозинофильными глобулами в цитоплазме. Содержимое веретенообразных клеток может демонстрировать цитоплазматическую иммунопозитивность к альфа-1-антитрипсину. Отдельные авторы для визуализации на синусоидального типа АСП рекомендуют определение экспрессии p53[32].

В плане дифференциальной диагностики для начала надо понять, что это опухоль именно из элементов сосудистых структур. Для этого применяют ИГХ окрашивание на эндотелиальные маркеры: CD31, CD34, фактор фон Виллебранда и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Кроме того, надо учитывать, что маркеры лимфатического эндотелия, такие как D2-40, положительны при большинстве поверхностных ангиосарком [22]. Молекула адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам (PECAM1/CD31) является очень надежным маркером эндотелиальной дифференцировки при ангиосаркоме и обычно экспрессируется даже в редких её вариантах [28]. Другие эндотелиальные маркеры, например CD34, менее чувствительны. Экспрессия же CD31 обычно ограничена эндотелиоцитами, циркулирующими тромбоцитами, моноцитами и субпопуляциями циркулирующих Т-клеток. PECAM1/CD31 – это рецептор адгезии, отвечающий за адгезию иммунных клеток, трансэндотелиальную миграцию, коагуляцию, ангиогенез и активацию интегрин [18].

АСП проявляет иммунореактивность в отношении не только CD31 и CD34, но и ERG и фактора VIII. Небольшой процент этих опухолей экспрессирует панцитокератин. Иногда АСП дают положительный результат на GLUT-1 и подоплаин (D2-40) [11]. АСП необходимо дифференцировать, помимо доброкачественных сосудистых опухолей печени, с рядом сосудистых новообразований печени, биологическое поведение которых неоднозначно. При этом очень важен конкретный диагноз опухоли согласно действующей номенклатуре, что часто имеет решающее значение для начала правильной терапии. В классификации опухолей у детей ВОЗ (2021) нет деления сосудистых опухолей на 3 группы (доброкачественные, промежуточные и злокачественные). Поэтому некоторые авторы из-за проблем диагностики и формулировки диагноза предлагают включить ещё и промежуточную категорию между детской гемангиомой печени и ангиосаркомой печени [7].

Одна из сосудистых опухолей печени, с которой надо дифференцировать АСП – это гемангиоэндотелиома. По гистологическому строению в печени обычно выделяют 2 типа гистологических типа гемангиоэндотелиома печени. Тип I: гемангиоэндотелиомы этого типа имеют множество сосудистых каналов, которые образованы незрелой эндотелиальной выстилкой со стромальным отделением их от желчных протоков. Тип II: эти гемангиоэндотелиомы более гиперклеточные и клетки их расположены хаотично, а также в них отсутствуют желчные протоки. В конце двадцатого века атипичные сосудистые опухоли печени, которые не достигали уровня явной ангиосаркомы, отдельные авторы предлагали расценивать как инфантильную гемангиоэндотелиому II-го типа [8].

Однако позднее они уже рекомендовали расценивать инфантильную гемангиоэндотелиому II-го типа (по старой классификации) как ангиосаркому [16]. В последнее время появляются предложения классифицировать АСП как гемангиоэндотелиому печени III-го типа [15]. Однако это нередко создает проблемы в подходах к диагностике и лечению. Ведь видов гемангиоэндотелиом разных локализаций много. Например, в последней классификации опухолей ВОЗ у детей (2021) выделяют 4 вида сильно отличающихся друг от друга гемангиоэндотелиом: капошиформную, сетчатую, псевдомиогенную и эпителиоидную. Причем последнюю опухоль однозначно считают злокачественной. В плане дифференциальной диагностики злокачественная форма эпителиоидной гемангиоэндотелиомы имеет два подтипа: со слиянием WWTR1-SAMTA1 и со слиянием YAP1-TFE3. Эти опухоли гистологически местами могут быть похожи на АСП, но в них обычно есть участки солидного строения с пластами атипичных крупных эпителиоидных клеток с овальными ядрами с крупными ядрышками и обильной цитоплазмой. Образование сосудов в этих опухолях часто носит очаговый характер, есть отличия и при ИГХ (по p53, Ki-67 и SAMTA-1). Более того, определение митотической активности по Ki-67 может быть прогностическим фактором для эпителиоидной гемангиоэндотелиомы с различными клиническими признаками [31].

Патологоанатомический диагноз АСП у детей не всегда гистологически однозначен. В АСП могут быть участки ткани со структурами, образованными эндотелием и имитирующие детскую гемангиому. Потенциал злокачественной трансформации доброкачественных сосудистых опухолей и фокальная положительность GLUT-1 также затрудняют различие между АСП и детской гемангиомой [20]. В случаях гемангиом печени у детей старше одного года надо исключать АСП. Диагноз злокачественного новообразования также следует подозревать при детских гемангиомах, которые устойчивы к лечению, рецидивируют или не регрессируют в течение двухлетнего возраста [24]. АСП следует дифференцировать не только с другими саркомами (рабдомиосаркомой, недифференцированной эмбриональной саркомой, злокачественной рабдоидной опухолью) [29], но и с гепатоцеллюлярной карциномой [2], что и было сделано в данном клиническом случае путем использования ИГХ исследования с HerPar-1. При диагностике АСП необходимо помнить и о возможных метастазах в печень из ангиосарком других локализаций (кожа, брыжейка кишечника, селезенка и др.) [9].

При АСП описана молниеносная форма печеночной недостаточности, которая встречается очень редко, как и сама ангиосаркома. В литературе имеется только несколько статей по данному вопросу. А вот причин молниеносной печеночной недостаточности при АСП много и часто они способствуют усилению друг друга. Основными из этих причин являются: 1) ишемия печени с участками некроза её паренхимы разного генеза относительно разных типов сосудов печени; 2) нарушение кровотока по воротной вене (под-, над- или печеночный уровни блока), например сдавление опухолью, тромбами и неокклюзионным инфарктом печени вследствие шока от вторичных причин (сепсис или сердечная дисфункция) [21]; 3) инфильтративный рост опухолей с разрушением сосудов с кровоизлияниями и некрозом гепатоцитов с ростом на их месте клеток опухоли. Инфильтративный рост характерен не только для первичных опухолей печени, но и для метастазов [25]. В данном клиническом случае рост АСП привёл к увеличению массы печени более, чем в два раза. Этот процесс сопровождался не только некрозами, кровоизлияниями, но имело место и механическое давление. Это затрудняло работу окружающих органов (кишечник, сердце (белесоватый участок утолщения эпикарда в передне-верхушечной области сердца, упиравшегося в грудную клетку)), ателектаз левого легкого и очаговые ателектазы правого легкого с последующим развитием двусторонней мелкоочаговой пневмонии и прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности с нарастанием дистрофии внутренних органов. Обширное поражение опухоли печени привело не только к портальной гипертензии (расширенная воротная вена, расширенные вены на передней брюшной стенке), но и обусловило, вместе с вышеуказанными патологическими процессами, молниеносную форму печеночной недостаточности (очень высокий уровень билирубина, ферментов).

В данном клиническом случае имели место большинство перечисленных в литературе факторов характерных для развития печеночной недостаточности: выраженный инфильтративный рост в разных отделах печени, участки некрозов ткани опухоли, ДВС-синдром, портальная гипертензия и другие, что и обусловило крайне быстрое нарастание симптоматики. А парез кишечника вместе с абдоминальным компартмент-синдромом формировали порочный круг уже на новом, более тяжелом уровне с прогрессированием отека головного мозга (подтвержденного клинически и морфологически). Этим во многом объясняется смерть ребенка, который провел в стационаре менее суток.

Лечение АСП не стандартизировано, т.к. по нему нет единого мнения. Данные литературы говорят, что основное значение имеет полная хирургическая резекция опухоли (если это возможно), часто в комбинации химиотерапией. К сожалению, эффект от химиотерапии недостаточен, а данные об успехе после химиотерапии и частичной гепатэктомии являются единичными. Более того, при АСП часто поражается вся печень целиком (как и в данном клиническом случае), что в большинстве случаев ограничивает возможности хирургического вмешательства [14]. Есть и другие варианты лечения: эмболизация, облучение, трансплантация печени и таргетная терапия [6, 13, 20]. У детей при АСП прогноз неблагоприятный, 5-летняя общая выживаемость составляет менее 30% [20]. Большинство пациентов умирают в течение 12 месяцев после постановки диагноза [6]. В данном случае очень быстрое наступление летального исхода, скорее всего, это было связано с развитием у ребенка молниеносной формы печеночной недостаточности на фоне спорадической гипогликемии тяжелой степени с нарастанием полиорганной недостаточности и прогрессированием отека головного мозга.

## Заключение

Доброкачественные и злокачественные сосудистые опухоли печени у детей демонстрируют широкий спектр клинических и морфологических особенностей, что представляет серьезную проблему для педиатров, онкологов и патологоанатомов. Данный случай крайне редко встречающегося поражения печени в виде ангиосаркомы у ребенка в возрасте 1 месяца с молниеносной формой печеночной недостаточностью и очень быстрым летальным исходом ярко демонстрирует проблему ранней клинической диагностики подобного типа опухолей. Но сложности диагностики возникают и при морфологической диагностике АСП. Даже при наличии адекватного количества биопсийно-операционного материала не всегда просто точно определить тип сосудистых опухолей. Но и определив его, нет абсолютных гарантий, что поведение опухоли из сосудов будет соответствовать её классическим характеристикам. Патологоанатомическая классификация опухолей печени у детей постоянно совершенствуется уже на основе молекулярных характеристик клеток опухолей и корреляции с их морфологией. Определенный оптимизм вселяют последние данные о выявлении генетических аномалий в ангиосаркомах, что в некоторых случаях позволяет использовать дифференцированный подход к лечению и добиться его хорошего эффекта. Однако, в этом направлении предстоит еще очень много сделать. Это же касается и разработки клинических классификаций ангиосарком со стадиями, и соответственно определения оптимальных методов лечения. Мы надеемся, что описание вышеуказанной патологии поможет врачам различных специальностей больше узнать про эти опухоли.

## Литература (references)

1. Ковалёв А.В., Морозова Т.Г., Лозбенев Ф.С. Диффузионно-взвешенное изображение печени и селезенки при магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке диффузных заболеваний печени // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022.– Т.21, №4. – С.139-144. [Kovaljov A.V., Morozova T.G., Lozbenev F.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy – 2022. – V.21, N4. – P.139-144. (in Russian)]
2. Яшин С.С., Федорина Т.А., Меликджанян М.В. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома: обзор литературы и клинический случай // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022. – №4. – С. 132-138. [Jashin S.S., Fedorina T.A., Melikdzhanjan M.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy – 2022. – V.21, N4. – P. 132-138. (in Russian)]
3. Achoki R., Opiyo N., English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months // Journal of tropical pediatrics. – 2010. – V.56, N4. – P. 227-234.
4. Alamo L., Perrin L., Vial Y. et al. Prenatal imaging of congenital hepatic tumors: a report of three cases // Clinical Imaging. – 2017. – N41. – P. 112-117.
5. Chaudhary P., Bhadana U., Singh R.A., Ahuja A. Primary hepatic angiosarcoma // European Journal of Surgical Oncology. – 2015. – V.41, N9. – P. 1137-1143.
6. Chavhan G.B., Siddiqui I., Ingle K.M., Gupta A.A. Rare malignant liver tumors in children // Pediatric Radiology. – 2019. – V.49, N11. – P. 1404-1421
7. Berklite L., Malik F., Ranganathan S., Gupta A. Pediatric hepatic vascular tumors: clinicopathologic characteristics of 33 cases and proposed updates to current classification schemes // Human Pathology. – 2023. – V.141. – P. 78-89.
8. Dehner L.P., Ishak K.G. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature // Archiv Pathology. – 1971. – V.92, N2. – P. 101-111.
9. Deyrup A.T., Miettinen M., North P.E. et al. Angiosarcomas arising in the viscera and soft tissue of children and young adults: a clinicopathologic study of 15 cases // American Journal of Surgical Pathology. – 2009. – V.33, N2. – P. 264-269.
10. Dimashkieh H.H., Mo J.Q., Wyatt-Ashmead J., Collins M.H. Pediatric hepatic angiosarcoma: case report and review of the literature // Pediatric and developmental pathology. – 2004. – N7. – P. 527-532.
11. Fujii T., Zen Y., Sato Y., Sasaki M. et al. Podoplanin is a useful diagnostic marker for epithelioid hemangioendothelioma of the liver // Modern pathology. – 2008. – V.21. – P. 125-130.
12. Geramizadeh B., Safari A., Bahador A. et al. Hepatic Angiosarcoma of Childhood: A Case Report and Review of Literature // Journal of Pediatric Surgery. – 2011. – V.46, N1. – P. 9-11.
13. Grassia K.L., Peterman C.M., Iacobas I. et al. Clinical case series of pediatric hepatic angiosarcoma // Pediatric Blood Cancer. – 2017. – V.64, N11. – P. 26627.
14. Grimaldi C., de Ville de Goyet J., Bici K. et al. The role of liver transplantation in the care of primary hepatic vascular tumours in children // Frontiers in Oncology. – 2012. – N12. – P. 1026232.
15. Iacobas I., Phung T.L., Adams D.M. et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring // The Journal of Pediatrics. – 2018. – V.203. – P. 294-300.

16. Ishak K.G., Goodman Z.D., Stocker J.T. Malignant mesenchymal tumors. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts, third series, fascicle 31. – Washington DC: American Registry of Pathology, 2001. – 301 p.
17. Lespi P.J., Alvarez G.R., Iannariello M.B., Wisnowski C. Hepatic angiosarcoma with disseminated intravascular coagulation // *Medicina (B Aires)*. – 1997. – V.57, N5. – P. 587-590.
18. Marelli-Berg F.M., Clement M., Mauro C., Caligiuri G. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells // *Journal of Cell Science*. – 2013. – V.126. – P. 2343-2352.
19. Marks E.I., Pamarthy S., Dizon D. et al. ROS1-GOPC/FIG: a novel gene fusion in hepatic angiosarcoma // *Oncotarget*. – 2019. – N10. – P. 245-251.
20. McGuire A., Fernandez-Pineda I., Fishman S.J., Dickie B.H. Pediatric hepatic vascular tumors // *Seminars Pediatric Surgery*. – 2020. – V.29, N5. – P. 150970.
21. Montell García M., Romero Cabello R., Romero Feregrino R. et al. Angiosarcoma of the liver as a cause of fulminant liver failure // *BMJ Case Reports*. – 2012. – bcr2012006417.
22. Ohsawa M., Naka N., Tomita Y. et al. Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. Evaluation of 98 cases // *Cancer*. – 1995. – V.75, N12. – P. 2867-2874.
23. Pickhardt P.J., Kitchin D., Lubner M.G. et al. Primary hepatic angiosarcoma: Multi-institutional comprehensive cancer centre review of multiphasic CT and MR imaging in 35 patients // *European Radiology*. – 2015. – N25. – P. 315-322.
24. Potanos K.M., Hodgkinson N., Fullington N.M. et al. Long term survival in pediatric hepatic angiosarcoma (PHAS): A case report and review of the literature // *Journal Pediatrics of Surgery Case Reports*. – 2015. – N3. – P. 410-413.
25. Rajvanshi P., Kowdley K. V., Hirota W. K., et al. Fulminant hepatic failure secondary to neoplastic infiltration of the liver // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2012. – V.39, N4. – P. 339-343.
26. Rutten C., Ladarre D., Ackermann O., Gonzales E., Guettier C., Franchi-Abella S. Shokripour M., Geramizadeh B., Samizadeh B., Masoudi M. S. Congenital Angiosarcoma, a Case Report and Review of Literature // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2020. – V.30, N5. – P. 103771.
27. Spontaneous evolution patterns of focal congenital hepatic hemangiomas: a case series of 25 patients // *Pediatric Radiology*. – 2022. – V.52, N6. – P. 1048-1060.
28. Sullivan H.C., Edgar M.A., Cohen C. et al. The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases // *Journal of Clinical Pathology*. – 2015. – V.68. – P. 44-50.
29. Tucker S.M., Cooper K., Brownschidle S., Wilcox R. Embryonal (undifferentiated) sarcoma of the liver with peripheral angiosarcoma differentiation arising in a mesenchymal hamartoma in an adult patient // *International Journal of Surgical Pathology*. – 2012. – V.20, N3. – P. 297-300.
30. Yasir S., Torbenson M.S. Angiosarcoma of the Liver: Clinicopathologic Features and Morphologic Patterns // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2019. – V.43, N5. – P. 581-590.
31. Yoo Y., Shin J., Jun E. et al. Proposed diagnostic and prognostic markers of primary malignant hepatic vascular neoplasms // *Diagnostic Pathology*. – 2024. – V.19, N1. – P. 68.
32. Zen Y., Sofue K. Sinusoidal-type Angiosarcoma of the Liver: Imaging Features and Potential Diagnostic Utility of p53 Immunostaining // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2019. – V.43, N12. – P. 1728-1731.

### Информация об авторах

*Дмитриев Игорь Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: igdm63@yandex.ru

*Шистерова Оксана Александровна* – кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (Смоленск). E-mail: shisterova.oksana@gmail.com

*Моисеевкова Светлана Дмитриевна* – заслуженный врач РФ, заведующая отделением клинической патологии детского возраста врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: soipfr40@mail.ru

*Игнатова Наталья Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: oguzsoip@yandex.ru

*Абросимов Сергей Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616.314-72:616-76

3.1.7 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.15 EDN: MJPDSK

**СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ УСТРОЙСТВА И ТЕХНОЛОГИИ, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЕ ХОЛОДОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЗУБОВ****© Ураков А.Л.<sup>1</sup>, Решетников А.П.<sup>1</sup>, Решетников Я.А.<sup>1</sup>, Пожилова Е.В.<sup>2</sup>, Новиков В.Е.<sup>2</sup>, Габдрафикова К.Р.<sup>3</sup>, Габдрафиков Р.Р.<sup>4</sup>, Габдрафиков Д.Р.<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Ижевская государственная медицинская академия, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>3</sup>Казанский федеральный университет, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 35, корп. I<sup>4</sup>Стоматологическая клиника «Дентал Форте Элит», Россия, 423803, Набережные Челны, просп. Набережночелнинский, 10Б*Резюме*

**Цель.** Анализ эффективности стоматологических устройств и технологий, предотвращающих холодовые повреждения зубов.

**Методика.** Сбор и анализ данных литературы и результатов собственных исследований по изучению устойчивости зубов к холодовым воздействиям и разработке стоматологических устройств и технологий, предотвращающих холодовые повреждения зубов.

**Результаты.** Вдыхание холодного воздуха открытым ртом при низкой температуре окружающей среды угрожает поражением зубов, что сопровождается зубной болью и завершается механическим повреждением зубов вследствие кристаллизации воды, входящей в состав их тканей. Опасность поражения зубов повышается при увеличении мороза, ветра, снегопада и продолжительности вдыхания холодного воздуха открытым ртом. Рассматривается патогенез холодовых травм зубов и перечень современных устройств и технологий, направленных на профилактику холодовых поражений зубов. Обсуждается сущность различных технологий и их эффективность в условиях воздействия холодного воздуха на зубы. Отмечаются особенности теплоизоляции здоровых зубов, а также зубов с установленными на них брекетами.

**Заключение.** Применение специальных декоративных теплоизоляционных наклеек на зубы обеспечивает тепловую изоляцию зубов при вдыхании морозного воздуха и предотвращает холодовые травмы зубов. Внедрение таких стоматологических устройств в повседневную практику с целью предупреждения холодового повреждения зубной эмали и развития холодовой зубной боли у полярников, нефтяников, газовиков и других специалистов, работающих на открытом воздухе в зимнее время года в условиях северных широт, Арктики, Антарктики и/или высокогорья, а также у военнослужащих при выполнении боевых заданий и спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, представляется важной медико-социальной задачей.

**Ключевые слова:** зубы, холодовые травмы зубов, профилактика, теплоизоляционные зубные наклейки.

**DENTAL DEVICES AND TECHNOLOGIES THAT PREVENT COLD DAMAGE TO TEETH****Urakov A.L.<sup>1</sup>, Reshetnikov A.P.<sup>1</sup>, Reshetnikov Ya.A.<sup>1</sup>, Pozhilova E.V.<sup>2</sup>, Novikov V.E.<sup>2</sup>, Gabdrifikova K.R.<sup>3</sup>, Gabdrifikov R.R.<sup>4</sup>, Gabdrifikov D.R.<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia<sup>3</sup>Kazan Federal University, building 1, Kremlevskaya St., 35, Kazan, 420008, Russia<sup>4</sup>Stomatology clinic "Dental Forte Elite", Naberezhnye Chelny Avenue, 10B, 423803, Naberezhnye Chelny, Russia*Abstract*

**Objective.** Analysis of the effectiveness of dental devices and technologies that prevent cold damage to teeth.

**Methods.** Collection and analysis of literature data and the results of our own research on the study of dental resistance to cold influences and the development of dental devices and technologies that prevent cold damage to teeth.

**Results.** Inhaling cold air with an open mouth at low ambient temperature threatens tooth damage, which is accompanied by toothache and ends with mechanical damage to the teeth due to the crystallization of water, which is part of their tissues. The risk of tooth damage increases with an increase in frost, wind, snowfall and the duration of inhaling cold air with an open mouth. The pathogenesis of cold injuries of teeth and a list of modern devices and technologies aimed at preventing cold lesions of teeth are considered. The essence of various technologies and their effectiveness in conditions of exposure to cold air on teeth are discussed. The features of thermal insulation of healthy teeth, as well as teeth with braces installed on them, are noted.

**Conclusion.** The use of special decorative thermal insulation stickers on teeth provides thermal insulation of teeth when inhaling frosty air and prevents cold injuries to teeth. The introduction of such dental devices into everyday practice in order to prevent cold damage to tooth enamel and the development of cold toothache in polar explorers, oil workers, gas workers and other specialists working outdoors in winter in conditions of northern latitudes, the Arctic, Antarctica and/or highlands, as well as in military personnel when performing combat missions and athletes Those involved in winter sports seem to be an important medical and social task.

*Keywords:* teeth, cold injuries of teeth, prevention, thermal insulation dental stickers.

## Введение

В морозную погоду люди подвержены воздействию низких температур с вероятностью обморожения различных частей тела. Холодовым травмам чаще всего подвержены открытые участки тела, такие как лицо и руки. Так, в области головы часто наблюдается обморожение носа, ушей и щек [33, 42]. В области конечностей холодовые травмы чаще всего возникают в пальцах рук [39]. Причем местное охлаждение конечностей начинается с кончиков пальцев [35].

При вдыхании холодного воздуха открытым ртом отмечается локальное охлаждение твердых и мягких тканей ротовой полости и этот процесс начинается с области преддверия полости рта [17]. В таких условиях, возможно, холодовое повреждение зубов. Давно отмечено, что вдыхание холодного воздуха и/или питье холодной воды может вызвать зубную боль, а повторные длительные перепады температуры в полости рта способствуют разрушению зубной эмали [13, 23]. Одновременно с этим могут появиться холодовые повреждения других частей тела [24, 33].

Особенно велика вероятность холодового поражения зубов у людей, которые по долгу своей работы вынуждены долгое время находиться в экстремальных условиях низких температур на открытом воздухе. Это полярники, работники нефтегазовой отрасли, геологи, охотники, рыбаки, военнослужащие и некоторые спортсмены, выполняющие различные виды работ и проводящие спортивные тренировки за пределами помещений в условиях Арктики, Антарктики и/или высокогорья в зимнее время года [34, 44]. Высокая потребность в кислороде вынуждает их часто и глубоко дышать через открытый рот. Вдыхание холодного воздуха открытым ртом угрожает поражением зубов, которое сопровождается зубной болью и завершается механическим повреждением зубов вследствие кристаллизации воды, входящей в состав их тканей. Опасность холодового поражения зубов повышается при увеличении мороза, ветра, снегопада и продолжительности вдыхания холодного воздуха открытым ртом.

Поэтому для акклиматизации данной категории людей, планирующих выезд в места, расположенные в северных широтах или имеющие высокие горы со снегом на них, рекомендуется проходить обследование и тренировки в специальных модельных условиях, где они дышат холодным воздухом [14, 30]. Для повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям, включая низкие температуры, низкое атмосферное давление с недостаточным содержанием кислорода, людям назначают общетонизирующие средства, стимуляторы адаптации, антигипоксанты [3, 4, 5], проводят гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование [1, 2].

Установлено, что вероятность локального охлаждения периферических тканей существенно повышается в условиях гипоксии. Это объясняется тем, что организм человека адаптируется к условиям гипоксии путем уменьшения периферической микроциркуляции [10, 37, 40]. Например,

у здоровых добровольцев при гипоксии регистрировалось локальное охлаждение в кончиках пальцев [37]. Влияние гипоксии на локальную температуру зубов у людей на холоде остается недостаточно изученным.

При интенсивных и длительных физических нагрузках, выполняемых на пределе физиологических возможностей, так или иначе развивается гипоксия [36]. Эти данные указывают на то, что на морозе охлаждение открытых участков тела может происходить не только от их непосредственного охлаждения холодным воздухом, но и от снижения периферической микроциркуляции в них, что уменьшает доставку теплой артериальной крови. Спазм сосудов, возникающий при ухудшении периферической микроциркуляции в тканях открытых и охлажденных частей тела, в том числе зубов, может вызвать в них "холодовую" боль. Однако современный перечень болезней и травм людей, работающих на открытом воздухе в морозную погоду, не включает холодное повреждение зубов [16, 19, 29]. Отсутствуют исследования, направленные на изучение взаимосвязи между состоянием зубов и их многократным повторным локальным охлаждением у полярников, осваивающих Арктику и Антарктику. До сих пор не разработаны методы защиты зубов от холодовой зубной боли и от холодовых повреждений. Вместе с тем, установлено, что у людей, живущих в холодных условиях, кариес встречается чаще и он поражает преимущественно премоляры [31]. Это может объясняться тем, что холодный воздух наиболее интенсивно поступает в ротовую полость с боков, а не посередине открытого рта.

В последние годы актуальность проблемы холодового поражения зубов возросла еще и потому, что среди полярников растет число пожилых людей, кому были установлены титановые имплантаты, металлокерамические или керамические коронки в полости рта. С другой стороны, среди молодежи, занимающейся зимними видами спорта, растет число людей с брекетами, которые не адаптированы к вдыханию морозного воздуха открытым ртом. Указанные стоматологические конструкции не защищают твердые и мягкие ткани полости рта от холодового повреждения при вдыхании холодного воздуха открытым ртом, скорее наоборот. Однако влияние современных зубных конструкций на холодовое повреждение зубов людей при вдыхании морозного воздуха до конца не изучено [32]. Кроме того, зимняя форма одежды военнослужащих, спортсменов, полярников и всех тех, кто долгое время вынужден находиться в условиях низких температур, не включает в себя специальные теплоизоляционные материалы для защиты зубов от повреждения холодом [20, 22, 25].

В связи с вышеизложенным разработка специальных теплоизоляционных стоматологических конструкций, способных предупреждать холодовое повреждение зубов, представляется актуальной и практически значимой для многих категорий граждан, чья жизнедеятельность сопряжена с воздействием низких температур. В научной литературе представлено описание ряда устройств и технологий по этой проблеме.

Цель исследования – анализ эффективности стоматологических устройств и технологий, предотвращающих холодовые повреждения зубов.

**Влияние холодного воздуха на динамику локальной температуры тканей полости рта в норме и при наличии стоматологических конструкций.** Для профилактики холодовых травм на морозе используют специальную зимнюю одежду и зимнее снаряжение. В последние годы предпринимаются попытки разработки подобного снаряжения для теплоизоляции зубов. Для реализации этой цели необходимы адекватные методы оценки состояния зубочелюстной системы [9] и устойчивости зубов и мягких тканей полости рта к экстремальным холодовым воздействиям [12].

Несколько лет назад был разработан оригинальный метод определения индивидуальной устойчивости людей к охлаждению. С его помощью можно проводить оценку устойчивости человека к предстоящему пребыванию на открытом воздухе в морозную погоду (8). Суть метода заключается в том, что с помощью тепловизора проводится измерение локальной температуры в руке человека после ее опускания в воду с тающим снегом на 2 минуты. В случае, когда после локального охлаждения температура в кончиках пальцев равна или превышает температуру центра ладони, делается вывод, что человек обладает высокой устойчивостью к обморожению. Но этот метод неприменим для оценки устойчивости зубов к охлаждению.

В то же время, в стоматологии давно используется метод выявления пораженного кариесом зуба путем местного охлаждения зубов [18]. Метод основан на появлении чувства боли в охлаждаемом зубе. Обычно при наличии кариеса люди сами ощущают появление зубной боли при питье



холодной воды и/или вдыхании холодного воздуха. По этой причине полярники с зубами, пораженными кариесом, вряд ли смогут активно вдыхать холодный воздух с открытым ртом из-за появления в пораженном зубе боли. Люди с брекетами, с зубными коронками и с установленными имплантатами также могут испытывать неприятные ощущения и зубную боль, индуцированные воздействием холода, поскольку стоматологические рекомендации не содержат ограничений, которые были бы связаны с повреждением холодом твердых и мягких тканей полости рта при выходе людей на открытый воздух [11]. Кроме того, при зубной боли люди часто самостоятельно принимают обезболивающие средства (обычно нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и, после того как лекарство уменьшит зубную боль, продолжают свою обычную деятельность как в помещении, так и на открытом воздухе, независимо от погодных условий и температуры окружающей среды. Однако НПВП не защищают зубы от местного охлаждения, не предохраняют зубную эмаль от холодного разрушения, более того опасны своей гастротоксичностью [15].

Российские стоматологи исследовали динамику локальной температуры в мягких и твердых тканях полости рта у взрослых здоровых добровольцев при вдыхании холодного воздуха открытым ртом в течение 10 минут при температуре воздуха  $-10^{\circ}\text{C}$  [38]. Результаты исследования показали, что у здоровых взрослых добровольцев локальная температура в твердых и мягких тканях полости рта в условиях комнатной температуры перед выходом на мороз соответствовала физиологической норме и практически не различалась. Затем, после начала вдыхания холодного воздуха открытым ртом, местная температура твердых и мягких тканей начинала очень быстро снижаться. Быстрее всего остывали твердые ткани. При этом у здоровых людей температура тканей в полости рта снижалась равномерно. Было показано, что наиболее быстро и значительно охлаждались установленные металлические зубные коронки и брекеты. У некоторых добровольцев вдыхание морозного воздуха вызывало холодную зубную боль. У таких испытуемых наблюдалась неравномерная динамика снижения локальной температуры тканей в полости рта при их охлаждении морозным воздухом, а в последующем диагностировался кариес.

С помощью инфракрасного мониторинга динамики локальной температуры тканей полости рта было обнаружено, что брекеты в первые несколько дней после установки на зубной ряд могут вызывать местную гипертермию в мягких тканях полости рта [28]. Тщательное исследование этого факта показало, что брекеты способны вызывать местное раздражение внутренней поверхности губ и щек за счет трения, которое усиливается при пережевывании пищи, произношении слов, а также при другой механической активности губ и щек. Выявлено, что брекеты оказывают местное раздражающее действие и вызывают местную гипертермию только в мягких тканях и только в течение 2 недель после их установки. В более позднее время происходит адаптация мягких тканей, и они перестают воспаляться. При этом температура зубов остается нормальной с первого дня установки брекетов [41].

На основании полученных результатов авторы рекомендовали инфракрасную диагностику полости рта, проводимую с помощью тепловизора, для раннего выявления местного раздражающего действия брекетов на мягкие ткани ротовой полости. Отмечается высокая диагностическая значимость такого подхода для выявления локального гипертермического, раздражающего действия брекетов и предупреждения их повреждающего действия на мягкие ткани [27]. Однако диагностическое значение тепловизионного мониторинга этих зубных конструкций, как и их роль при холодных повреждениях тканей полости рта, остается недостаточно изученным.

**Преимущества инфракрасной диагностики в стоматологии.** Вплоть до конца XX века в медицинской практике не было надежных методов бесконтактной термометрии тканей полости рта у людей и животных. Такая возможность появилась только в начале XXI века благодаря внедрению высокоточных тепловизоров. Высокоточные тепловизоры дали возможность изучать динамику локальной температуры зубов, десен, языка, неба и зубных конструкций в открытой полости рта с помощью инфракрасной термографии. Первоначально можно было измерить температуру только передних зубов и десен в преддверии полости рта и только в области передней поверхности. Но затем было показано, что реализация инфракрасной термографии с использованием стоматологического зеркала позволяет измерять и регистрировать локальную температуру тыльной стороны поверхности зубов и десен, а также поверхности неба [21]. Благодаря этому очень скоро свободные десны, прикрепленные десны, зубы и слизистая оболочка альвеол были идентифицированы на тепловизионных снимках. При этом регистрировались различия в температуре между зубами, свободной десной, прикрепленной десной и слизистой оболочкой альвеол.

Сегодня появились и внедрены в клинические исследования тепловизоры и разработаны инфракрасные диагностические технологии, позволяющие регистрировать динамику локальной температуры любого участка поверхности тела человека в широком диапазоне температур окружающей среды, включая холодную погоду и морозные дни [39, 42]. Для таких исследований рекомендуются тепловизоры FLIR, обеспечивающие локальную регистрацию температуры с точностью не менее  $0,01^{\circ}\text{C}$  [26]. При этом можно получить информацию не только о температуре выбранной поверхности, но и о локальной температуре тканей, расположенных под ней на глубине до 1,5 см от исследуемой поверхности [10]. Инфракрасное исследование динамики локальной температуры в области головы человека можно проводить без физического контакта с ним с расстояния нескольких метров, поэтому оно не влияет на дыхание и физическую работоспособность исследуемого [38]. Единственным ограничивающим фактором является видимость исследуемой поверхности. В связи с этим тепловизор позволяет регистрировать температуру тканей полости рта только при открытой полости рта.

**Патогенез холодовой зубной боли.** Механизмы ноцицепции при формировании болевой чувствительности в различных тканях и органах хорошо изучены, что позволило разработать эффективные анальгетические средства и методы борьбы с болью. Однако холодовые повреждения зубов при вдыхании морозного воздуха долгое время не привлекали внимания исследователей. В настоящее время имеется ряд научных исследований о возможных механизмах формирования зубной боли в ответ на холодное воздействие.

Известно, что местное охлаждение тканей вызывает спазм сосудов и чувство боли. При этом охлаждение уменьшает приток теплой крови к данному участку тела, что способствует его более глубокому охлаждению [42]. Установлено, что инициация болевого ощущения, испытываемого после термической стимуляции дентина, коррелирует с потоком жидкости в дентинных канальцах [42]. Деформация пульповой камеры наблюдалась до того, как было зафиксировано заметное изменение температуры на стыке дентин-эмаль. Деформация канальцев приводит к изменениям в потоке жидкости быстрее, чем расширение или сжатие жидкости. Такие изменения, возможно, и приводят к развитию холодовой зубной боли.

Также известно, что у некоторых людей развивается зубная боль после прекращения пребывания на открытом воздухе, то есть после возвращения в комнатные условия. Дело в том, что иногда зубная боль может быть вызвана нарушением адаптации пульповой ткани поврежденного зуба к перепадам температуры [17]. Показано, что это может проявляться повторяющимися эпизодами диффузной, тупой и пульсирующей зубной боли, которая развивается при возвращении к комнатной температуре после длительного пребывания на холоде. Причем, эпизоды такой зубной боли могут длиться до нескольких часов. Также показано, что экранирование пульповой ткани поврежденного зуба за счет увеличения защитного слоя комплекса дентин/эмаль снижает вероятность развития такого болевого синдрома. Авторы данного исследования сделали вывод, что подобная зубная боль развивается из-за сенсibilизации высокой чувствительности ноцицептивных С-волокон к безвредным температурным градиентам.

Следовательно, патогенез индуцированной холодом зубной боли у разных людей может различаться. Тем не менее, во всех случаях причиной холодовой зубной боли является физическое снижение температуры «чувствительного» зуба. В связи с этим можно предположить, что теплоизоляция зубов людей перед выходом их на мороз и перед вдыханием ими холодного воздуха через рот позволит сохранить температуру пульпы зуба, предотвратить холодовой спазм кровеносных сосудов в пульпе зуба, устранить механическое сдавливание болевых рецепторов, расположенных в стенках кровеносных сосудов пульпы зуба, и предотвратить зубную боль. Также вполне вероятно, что теплоизоляция зубов будет предотвращать температурную деформацию зубной эмали.

Давно известно, что высокие спортивные результаты можно получить, вдыхая свежий воздух полной грудью через открытый рот. Поэтому, несмотря на холод и риск обморожения, лыжники, биатлонисты, конькобежцы даже в сильный мороз глотают холодный воздух открытым ртом. В свою очередь, следует отметить, что брекететы, зубные коронки и имплантаты изготавливаются из металла или керамики и обладают высокой теплопроводностью. Поэтому в морозную погоду такие зубные конструкции могут играть роль «холодильника» для зубов спортсменов, занимающихся зимними видами спорта. Из этого следует, что здоровые зубы обладают более высокой устойчивостью к местному охлаждению при вдыхании холодного воздуха через открытый рот, чем поврежденные зубы и зубы с пломбами, коронками и брекетами.

До сих пор зубные конструкции традиционно устанавливаются на зубы без учета воздействия температурного фактора. Однако все активнее обсуждается необходимость разработки стоматологических конструкций для теплоизоляции зубов при вдыхании холодного воздуха в морозную погоду через открытый рот. Это связано с освоением территорий в северных широтах [42]. При вдыхании холодного воздуха через открытый рот именно зубы охлаждаются в первую очередь и наиболее сильно. Очевидно, что для этого нужно покрыть зубы теплоизоляционным материалом и такая конструкция должна иметь хороший эстетический результат, а именно сохранять естественный вид здоровых зубов [41, 43].

**Стоматологические устройства и технологии для тепловой изоляции зубов.** Во избежание холодовой зубной боли и разрушения зубной эмали на морозе полярники, охотники и все те, кто работает в условиях низких температур, используют теплые шарфы, маски для лица и специальные балаклавы, закрывающие рот. Однако такие защитные средства затрудняют дыхание и не всегда подходят для выполнения интенсивной физической работы. Поэтому для жизнедеятельности в таких условиях нужны специальные эстетические устройства для согревания зубов в полости рта. В последние годы в России было предложено несколько способов защиты зубов от холодового повреждения. С этой целью предлагалось использовать специальную зубную капу и даже обычную полиэтиленовую пленку [41]. Однако из-за ряда существенных недостатков они не получили широкого практического применения.

В 2018 г. была разработана специальная декоративная наклейка на зубной ряд с шинированными брекетами (7). Декоративная наклейка на зубной ряд с брекетами содержит клеевой слой, покрытый антиадгезивной пленкой на нижней поверхности, подложку, на которую нанесен цветной рисунок, не меняющий цвет в процессе эксплуатации, и прозрачное покрытие сверху. Наклейка изготавливается из съедобных материалов в виде ленты толщиной 0,01-0,02 мм и шириной 9-12 мм. Подложка непрозрачна, помещается между клеевым слоем и прозрачным покрытием, лицевая сторона подложки плотно покрыта прозрачным покрытием. Рисунок выполнен в виде последовательно расположенных 3D-изображений видимой передней поверхности верхнего и нижнего зубных рядов здорового человека в натуральную величину и охватывает всю площадь подложки. Между соседними изображениями зубного ряда делаются сквозные разрезы в виде пунктирной линии, расположенные поперек ленты и позволяющие ленте полностью разорваться поперек. Адгезивный слой обеспечивает адгезию к твердым и мягким тканям полости рта.

Авторы изобретения отмечают, что лента может быть выполнена в 3D-варианте изображения либо верхних зубных рядов, либо нижних зубных рядов, либо верхних и нижних зубных рядов, расположенных один за другим на ленте попеременно. Кроме этого, ленту с несколькими декоративными наклейками можно хранить и транспортировать в состоянии, в котором она намотана на катушку с большим запасом рабочих участков.

На рис. 1, 2 и 3 схематично изображена декоративная наклейка на зубной ряд с шинированными брекетами. В исходном состоянии перед отделением выбранного сегмента она представляет собой ленту 1, которая в исходном состоянии намотана на катушку 2 и предназначена для нанесения ее либо только на верхний, либо только на нижний зубной ряд, либо на оба, так как содержит соответствующие изображения 3, расположенные одно за другим с наличием сквозных насечек 4 между ними в виде пунктирной линии, расположенной поперек ленты. Декоративная наклейка выполнена в виде ленты, лицевая сторона которой имеет прозрачное покрытие 5, покрывающее непрозрачную подложку 6, под которой находится клеевой слой 7.

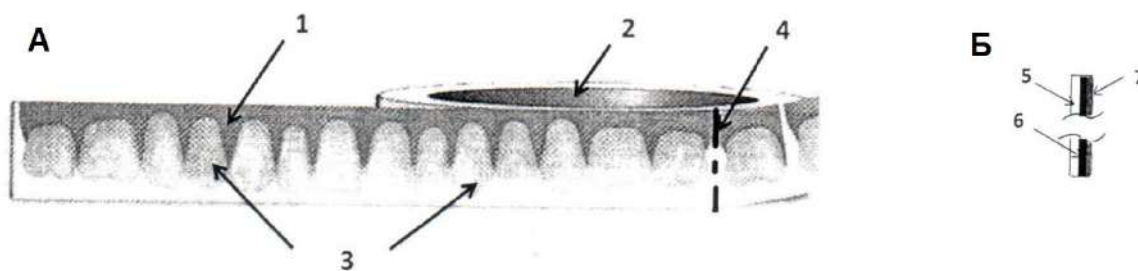


Рис. 1. А – декоративная наклейка в исходном состоянии, В – поперечное сечение декоративной наклейки (масштаб 1:600)

Предлагаемая декоративная наклейка на зубной ряд представляет собой совершенно новое стоматологическое устройство. Оно очень эффективно защищает внутреннюю поверхность губ и щек от раздражающего действия брекетов, а также обеспечивает очень высокий эстетический результат, так как прекрасно маскирует брекеты и имитирует естественные зубы. Но эта декоративная наклейка не имеет слоя с теплоизоляционными свойствами. Поэтому такая зубная наклейка не предназначена для эффективной защиты зубов от повреждения холодом при интенсивном вдыхании морозного воздуха через рот, особенно военнослужащими при выполнении боевого задания и спортсменами во время спортивных соревнований и тренировок.

В связи с этим, декоративная наклейка подверглась модернизации и на ее основе была разработана декоративная наклейка для теплоизоляции зубов (6).



Рис. 2. Отрезок декоративной наклейки, оторванный от основного рулона. На ленте – панорамное 3D-изображение верхнего зубного ряда

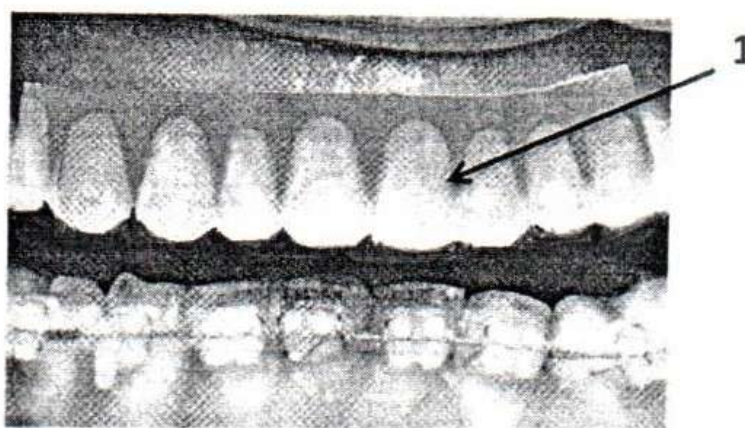


Рис. 3. Декоративная наклейка, наклеенная на верхний зубной ряд

Суть этого инновационного устройства заключается в том, что декоративная наклейка для теплоизоляции зубов изготавливается из съедобных материалов в виде ленты. Эта лента состоит из нескольких слоев. На дне – клеевой слой. Он обеспечивает адгезию к твердым и мягким тканям полости рта и покрыт антиадгезивной пленкой. Над ним помещается слой непрозрачной подложки, на которую, в свою очередь, помещается слой прозрачного покрытия. При этом на верхнюю поверхность подложки наносится цветной узор, который не меняет цвет во время использования. Этот рисунок выполнен в виде последовательных панорамных 3D-изображений видимой передней поверхности верхних и/или нижних зубов здорового человека полностью в натуральную величину. Между соседними изображениями зубов нижней и/или верхней челюсти на ленте выполнены сквозные насечки в виде пунктирной линии. Эти насечки расположены поперек ленты и обеспечивают поперечный разрыв ленты. При этом вся длина ленты полностью наматывается на катушку. Следует добавить, что наклейка изготавливается из материалов, которые не смачиваются слюной и не впитывают ее, а также которые хранятся до, во время и после обдува воздухом при температуре  $+37...-80^{\circ}\text{C}$ . Наклейка не оказывает местного раздражающего действия на мягкие ткани и местного разрушающего воздействия на зубную эмаль и дентин. Лента имеет ширину 13-18 мм, внутри ленты по всей ее ширине и длине над клеевым слоем находится слой пищевой золотой фольги. Над слоем фольги, на половину ширины ленты и по всей ее длине, расположен слой утеплителя толщиной 0,5-1,0 мм, выполненный из теплоизоляционного материала, над слоем которого и по всей поверхности ленты расположен слой белой подложки. Рисунок занимает половину ширины ленты над слоем теплоизоляции и

выполнен с горловинами зубьев, направленными к краю ленты. Половина ширины ленты, свободная от теплоизоляции, имеет толщину 0,11-0,12 мкм.

Разработчики предлагают следующий способ использования теплоизоляционной декоративной зубной наклейки. Наклейка приобретается в аптеке с «нужной» шириной ленты. Перед использованием необходимо почистить зубы и вытереть насухо поверхность на выбранном ряду зубов. Затем снять выбранный сегмент декоративной наклейки с рулона и нанести его на альвеолярную поверхность соответствующего зубного ряда с правильным расположением рисунка зуба, а именно с шейками зубов, направленными в сторону десен. Выровнять ленту, плотно прижать утолщенную половину ее ширины к зубам по всей длине зубного ряда. После этого загнуть тонкую половину ширины наклейки на жевательную и внутреннюю ротовую поверхности зубов, растянуть ленту по выбранным поверхностям и плотно прижать ее к ним. Эти шаги гарантируют надежное прикрепление наклейки к твердым и мягким тканям зубного ряда. После этого можно выходить на мороз и дышать холодным воздухом через открытый рот, не опасаясь появления зубной боли и холодового разрушения зубной эмали.

## Заключение

Вдыхание холодного воздуха открытым ртом при низкой температуре окружающей среды угрожает поражением зубов, что может сопровождаться зубной болью и завершиться механическим повреждением зубов вследствие кристаллизации воды, входящей в состав их тканей. Опасность поражения зубов повышается при усилении мороза, ветра, снегопада и продолжительности вдыхания холодного воздуха открытым ртом. Периодическое многократное охлаждение зубов морозным воздухом в условиях северных широт, Арктики, Антарктики и высокогорья существенно повышает вероятность холодового повреждения зубов.

Инфракрасное исследование с помощью тепловизора динамики локальной температуры твердых и мягких тканей полости рта позволяет проводить адекватную оценку устойчивости зубов и мягких тканей полости рта к экстремальным холодовым воздействиям. Мониторинг локальной температуры показал, что быстрее всего на холоде остывают твердые ткани, при этом наиболее быстро и значительно охлаждались установленные на зубы искусственные стоматологические конструкции (зубные коронки и брекеты). Патогенез индуцированной холодом зубной боли у разных людей может различаться. Среди наиболее вероятных механизмов следует выделить деформацию пульповой камеры и дентинных канальцев, а также нарушение адаптации пульповой ткани зуба к перепадам температуры.

Предложено несколько устройств и технологий, направленных на профилактику холодовых поражений зубов. Наиболее приемлемой по показателям эффективности и эстетичности оказалась технология тепловой изоляции зубов с помощью специальных декоративных теплоизоляционных наклеек на зубы. Применение теплоизоляционных наклеек обеспечивает тепловую изоляцию зубов при вдыхании морозного воздуха и предотвращает холодовые травмы зубов. Внедрение таких стоматологических устройств в повседневную практику с целью предупреждения холодового повреждения зубной эмали и развития холодовой зубной боли у полярников, нефтяников, газовиков и других специалистов, работающих на открытом воздухе в зимнее время года в условиях северных широт, Арктики, Антарктики и/или высокогорья, а также у военнослужащих при выполнении боевых заданий и спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, представляется важной медико-социальной задачей.

## Литература (references)

1. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
2. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекодиционирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. –

- T.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
3. Пожилова Е.В., Евсева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №3. – С. 101-108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
  4. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
  5. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Urakov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
  6. Решетников А.П. Решетников Я.А. Ураков А.Л. Декоративная наклейка для теплоизоляции зубов // Патент на изобретение RU 2698349 C1. Опубликовано 26.08.2019. Бюллетень №24. [Reshetnikov A.P. Reshetnikov Ya.A. Urakov A.L. *Dekorativnaya naklejka dlya teploizolyacii zubov*. Decorative sticker for thermal insulation of teeth // Patent of Russian Federation N2698349 C1. Publication 26.08.2019. Bulletin N24. (in Russian)]
  7. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Габдрафиков Р.Р., Габдрафиков Д.Р. Декоративная наклейка на зубной ряд с шинированными брекетами // Патент на изобретение RU 2654568 C1. Опубликовано 21.05.2018. Бюллетень №15. [Uraikov A.L., Uraikova N.A., Gabdrafikov R.R., Gabdrafikov D.R. *Dekorativnaya naklejka na zubnoj ryad s shinirovanny`mi breketami*. Decorative sticker on the dentition with splinted braces // Patent of Russian Federation N2654568 C1. Publication 21.05.2018. Bulletin N15. (in Russian)]
  8. Ураков А.Л. Уракова Н.А. Никитюк Д.Б. Ловцова Л.В. Способ инфракрасной оценки устойчивости пальцев рук к повторному охлаждению // Патент на изобретение RU 2578091 C1. Опубликовано 20.03.2016. Бюллетень №8. [Uraikov A.L. Uraikova N.A. Nikityuk D.B. Lovtsova L.V. *Sposob infrakrasnoj ochenki ustojchivosti pal`cev ruk k povtornomu oxlazhdeniyu*. Method of infrared assessment of the resistance of fingers to repeated cooling // Patent of Russian Federation N2578091 C1. Publication 20.03.2016. Bulletin N8. (in Russian)]
  9. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Искусственный пищевой комок и способ экспресс-оценки состояния зубочелюстной системы с использованием пищевого комка // Патент на изобретение RU 2533840 C2. Опубликовано 20.11.2014. Бюллетень №32. [Uraikov A.L., Uraikova N.A., Reshetnikov A.P. et al. *Iskusstvenny`j pishhevoj komok i sposob e`kspress-ocenki sostoyaniya zubochehyustnoj sistemy`s ispol`zovaniem pishhevogo komka*. Artificial food lump and a method for rapid assessment of the condition of the dental system using a food lump // Patent of Russian Federation N2533840 C2. Publication 20.11.2014. Bulletin N32. (in Russian)]
  10. Ammer K. Temperature of the human knee – a review // *Thermology International*. – 2012. – V.22, N4. – P. 137-151.
  11. Bhowmick A., Mukherjee D. Oral hygiene: Key to the oral well-being // *World Journal of Pharmaceutical Research*. – 2021. – V.10, N4. – P. 1-6.
  12. Bottoms L, Price M. The effect of arm training on thermoregulatory responses and calf volume during upper body exercise // *European Journal of Applied Physiology*. – 2014. – V.114, N6. – P. 1113-1122.
  13. Broekhuijzen I., Hodder S., Hupperets M., Havenith G. Investigating the lower ambient temperature limit for pre-cooling to be beneficial for athletic performance // *Extreme Physiology & Medicine*. – 2015. – N4 (Suppl. 1): A2.
  14. Cappaert T.A., Stone J.A., Castellani J.W. et al. National athletic trainers' association position statement: environmental cold injuries // *Journal of Athletic Training*. – 2008. – V.43, N6. – P. 640-658.
  15. Carlos S., Carla G., Angel L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage // *Arthritis Research & Therapy*. – 2013. – V.15, N3: S3.
  16. Fudge J. Preventing and managing hypothermia and frostbite injury // *Sports Health*. – 2016. – V.8, N2. – P. 133-139.
  17. Fur-Bonnabesse A.L., Bodéré C., Hérou C. et al. Dental pain induced by an ambient thermal differential: Pathophysiological hypothesis // *Journal of Pain Research*. – 2017. – V.10. – P. 2845-2851.
  18. Hellyer P., Lynch E. The diagnosis of root caries – A review // *Gerodontology*. – 2006. – V.9, N4. – P. 95-102.



19. Joshi K, Goyary D, Mazumder B. et al. Frostbite: Current status and advancements in therapeutics // *Journal of Thermal Biology*. – 2020. – V.93. – P. 102716.
20. Keramidis M.E., Kölegård R., Eiken O. Hypoxia gradually augments metabolic and thermoperceptual responsiveness to repeated whole-body cold stress in humans // *Experimental Physiology*. – 2020. – V.105, N12. – P. 2123-2140.
21. Komoriyama M., Nomoto R., Tanaka R. et al. Application of thermography in dentistry - visualization of temperature distribution on oral tissues // *Dental Materials Journal*. – 2003. – V.22, N4. – P. 436-443.
22. Legrand F.D., Dugué B., Costello J. et al. Evaluating safety risks of whole-body cryotherapy/cryostimulation (WBC): a scoping review from an international consortium // *European Journal of Medical Research*. – 2023. – V.28, N1. – P. 387.
23. Lin M., Liu Sh., Lin N. et al. Analysis of thermal-induced dentinal fluid flow and its implications in dental thermal pain // *Archives of Oral Biology*. – 2011. – V.56, N9. – P. 846-854.
24. Norheim A.J., Sullivan-Kwantes W., Steinberg T. et al. The classification of freezing cold injuries - a NATO research task group position paper // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2023. – V.82, N1:2203923.
25. Notley S.R., Mitchell D., Taylor N.A. A century of exercise physiology: concepts that ignited the study of human thermoregulation. Part 3: Heat and cold tolerance during exercise // *European Journal of Applied Physiology*. – 2024. – V.124, N1. – P. 1-145.
26. Perpetuini D., Filippini C., Cardone D., Merla A. An overview of thermal infrared imaging-based screenings during pandemic emergencies // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – V.18, N6. – P. 3286.
27. Reshetnikov A., Kopylov M., Urakov A., Urakova T. Infrared diagnostics of the calluses disease from braces // 13TH Quantitative Infrared Thermography (July 4-8, 2016, Gdansk, Poland): Publishing by Gdansk University of Technology. – 2016. – P. 79-80.
28. Reshetnikov A., Kopylov M., Urakov A., Urakova T. Infrared diagnostics of blistering disease of cheeks and lips // 13TH Quantitative InfraRed Thermography Conference, July 4-8 2016, Gdansk, Poland: Publishing by Gdansk University of Tecnology. – 2016. – P. 80-81.
29. Sachs C., Lehnhardt M., Daigeler A., Goertz O. The triaging and treatment of cold-induced injuries // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2015. – V.112, N44. – P. 741-747.
30. Savioli G., Ceresa I.F., Bavestrello Piccini G. et al. Hypothermia: beyond the narrative review-the point of view of emergency physicians and medico-legal considerations // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – V.13, N12. – P. 1690.
31. Shaffer J.R., Leslie E.J., Feingold E. et al. Caries experience differs between females and males across age groups in northern Appalachia // *International Journal of Dentistry*. – 2015. – V.248. – P. 1-8.
32. Shul'pekov A.M., Lyamina G.V., Kal'yanova N.V. et al. Current-conducting coatings based on heat-resistant titanium compounds obtained by self-propagating high-temperature synthesis // *Russian Journal of Non-Ferrous Metals*. – 2011. – V.52, N3. – P. 275-279.
33. Steinberg T., Kristoffersen A., Bjerkan G., Norheim A.J. Freezing cold injuries among soldiers in the Norwegian Armed Forces – A cross sectional study // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2023. – V.82, N1:2227344.
34. Stöggel T., Pellegrini B., Holmberg H-C. Pacing and predictors of performance during cross-country skiing races: a systematic Review // *Journal of Sport and Health Science*. – 2018. – V.7, N4. – P. 381-393.
35. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review // *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. – 2002. – V.16. – P. 122-128.
36. Torres-Peralta R., Losa-Reyna J., Morales-Alamo D. et al. Increased PIO2 at exhaustion in hypoxia enhances muscle activation and swiftly relieves fatigue: A placebo or a PIO2 dependent effect? // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – V.7. – P. 333.
37. Urakov A.L., Alies M.Yu., Nikolenko V.N., Gadelshina A.A. Dynamics of local temperature in the hands of healthy adult volunteers under the influence of frosty air contacting a cold metal object // *Thermology International*. – 2019. – V.29, N2. – P. 73-74.
38. Urakov A., Alies M., Reshetnikov A. et al. Infrared control of thermal insulation of teeth, dental crowns and braces when inhaling cold air with an open mouth in the frosty day // 15th Quantitative InfraRed Thermography Conference, 6-10 July 2020, Porto, Portugal. – 2020. – P. 112.
39. Urakov A.L., Ammer K., Gadelshina A.A. et al. The contribution of infrared thermal imaging to designing a "Winter rifle" – An observational study // *Thermology International*. – 2019. – V.29, N1. – P. 40-46.
40. Urakov A.L., Kasatkin A.A., Ammer K., Gurevich K.G. The dynamics of fingertip temperature during voluntary breath holding and its relationship to transcutaneous oximetry // *Thermology International*. – 2019. – V.29, N2. – P. 65-66.

41. Urakov A., Reshetnikov A., Kopylov M., Gabdrafikov R. Thermal imaging diagnostics of blistering disease of cheeks and lips caused by the braces; new method and apparatus for prevention of this sudden illness // 20th Annual World Dental Summit, 20-22 March 2017. – Rome, Italy: Dentistry, 2017. – V.7, Iss. 1 (Suppl). – P. 33.
42. Urakov A., Urakova N. Finger temperature when shooting from a rifle in the cold: thermal recommendations // Sport Science. – 2020. – V.13, N1. – P. 135-143.
43. Urakov A.L., Urakova N.A., Reshetnikov A.P. et al. Thermal imaging diagnostics of blistering disease of cheeks and lips, which are caused by the brackets, and decorative sticker on the dentition with braces for prevention of this iatrogenic illness // International Journal of Gastroenterology Disorders & Therapy. – 2017. – V.4. – P. 134.
44. Yang J., Li M. Construction characteristics and quality control measures under high altitude and cold conditions // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2021: 676012109.

### Информация об авторах

*Ураков Александр Ливиевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: urakoval@live.ru

*Решетников Алексей Петрович* – кандидат медицинских наук, и.о. ассистента кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: areshetnikov@list.ru

*Решетников Ярослав Алексеевич* – слушатель факультета довузовского образования ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. E-mail: yarreshetnikov@mail.ru

*Пожилова Елена Васильевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgm.ru

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgm.ru

*Габдрафикова Кадрия Рустемовна* – студентка ФГБОУ ВО «Казанский федеральный университет» Минобрнауки России. E-mail: Kgabdrafikova@gmail.com

*Габдрафиков Рустем Равильевич* – кандидат медицинских наук, главный врач стоматологической клиники «Дентал Форте Элит». E-mail: Gendirector@dental-forte.ru

*Габдрафиков Данияр Рустемович* – врач стоматологической клиники «Дентал Форте Элит». E-mail: Starostakgm@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 616.71-089.844

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.16 EDN: NWWBLL

**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА**

© Камушадзе Г.К.

*Российский университет медицины, Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4**Резюме*

**Цель.** Изучение проблем и перспектив применения гибридных эндопротезов (ГЭ) в лечении артроза коленного сустава, с акцентом на их эффективность и безопасность по сравнению с традиционными металлическими эндопротезами.

**Методика.** Проведен обзор научной литературы, опубликованной в период с 2018 по 2023 г. Для оценки эффективности ГЭ были проанализированы клинические показатели, такие как частота ревизионных операций, остеоинтеграция и риск осложнений, в сравнении с традиционными металлическими эндопротезами.

**Результаты.** ГЭ, сочетающие металлы, полимеры и керамику, демонстрируют значительные преимущества, такие как снижение частоты ревизионных операций, улучшение остеоинтеграции и повышение биомеханических характеристик протезов. Однако остаются нерешенные проблемы, включая асептическое расшатывание и инфекционные осложнения, что требует дальнейшего совершенствования технологий. Также отмечена высокая стоимость производства, ограничивающая широкое применение ГЭ в клинической практике.

**Заключение.** ГЭ обладают потенциалом для улучшения лечения артроза коленного сустава за счет повышения клинических результатов. Тем не менее, необходимо дальнейшее исследование и разработка новых технологий для снижения стоимости производства и риска осложнений, что позволит расширить их применение.

*Ключевые слова:* артроз коленного сустава, гибридные эндопротезы, остеоинтеграция, ревизионные операции, наноматериалы, биосовместимость, ортопедическая хирургия, инфекционные осложнения.

**PROBLEMS AND PROSPECTS OF USING HYBRID ENDOPROSTHESES IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS**

Kamushadze G.K.

*Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya St., 127006, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** To explore the problems and prospects of using *hybrid endoprostheses* (HE) in the treatment of knee osteoarthritis, focusing on their effectiveness and safety compared to traditional metal endoprostheses.

**Methods.** A review of the scientific literature published from 2018 to 2023 was conducted. Clinical indicators such as revision surgery rates, osseointegration, and complication risks were analyzed to assess the efficacy of HEs compared to traditional metal endoprostheses.

**Results.** HEs, which combine metals, polymers, and ceramics, demonstrate significant advantages, such as a reduction in revision surgery rates, improved osseointegration, and enhanced biomechanical properties. However, unresolved issues remain, including aseptic loosening and infectious complications, which necessitate further technological improvements. Additionally, the high production cost of HEs limits their widespread clinical use.

**Conclusions.** HEs have the potential to improve the treatment of knee osteoarthritis by enhancing clinical outcomes. However, further research and development of new technologies are required to reduce production costs and minimize complications, thereby broadening their clinical application.

*Keywords:* knee osteoarthritis, hybrid endoprotheses, osseointegration, revision surgery, nanomaterials, biocompatibility, orthopedic surgery, infectious complications

## Введение

Артроз коленного сустава (гонартроз) является одной из наиболее распространенных форм дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, поражающих значительную часть взрослого населения. Согласно данным ВОЗ, более 10% людей старше 60 лет страдают гонартрозом, что делает данное заболевание одной из ведущих причин инвалидизации среди пожилых людей (рис. 1) [13].

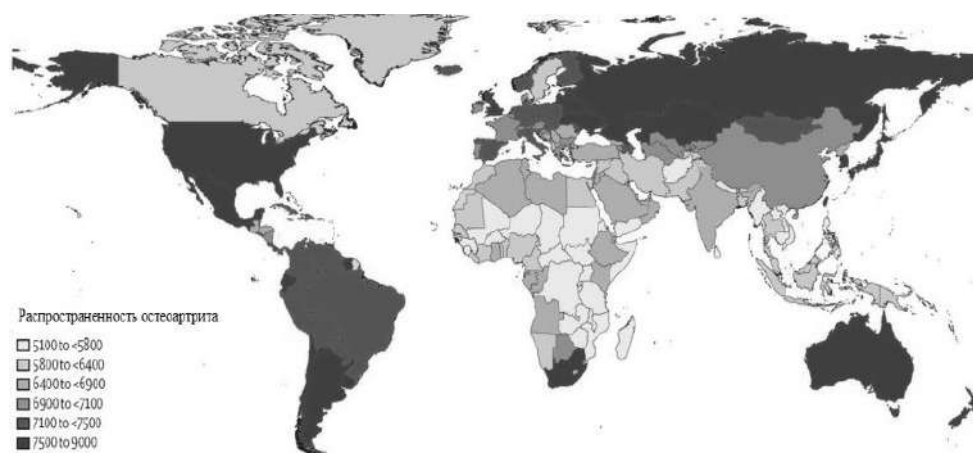


Рис. 1. Распространенность остеоартрита и остеоартроза на 100 000 человек по странам для обоих полов в 2020 г.

В условиях стареющего населения распространённость артроза коленного сустава значительно возрастает, что связано с естественными дегенеративными изменениями в тканях сустава, снижением регенеративных способностей организма, а также увеличением сопутствующих хронических заболеваний. Эффективное лечение гонартроза становится одной из ключевых задач современной медицины, поскольку данное заболевание коленного сустава существенно снижает качество жизни пациентов, ограничивая их подвижность и вызывая хронические болевые синдромы.

Кроме того, растущая нагрузка на системы здравоохранения в связи с увеличением числа пожилых пациентов делает необходимым развитие и внедрение более эффективных и доступных методов лечения, таких как инновационные методы регенерации хрящевой ткани и минимально инвазивные хирургические техники. В последние годы особое внимание уделяется регенеративной медицине, направленной на восстановление повреждённых тканей сустава с использованием стволовых клеток и факторов роста.

Традиционные методы лечения, такие как медикаментозная терапия и физиотерапия, часто оказываются недостаточно эффективными в поздних стадиях заболевания [3]. В таких случаях хирургическое вмешательство, включая эндопротезирование коленного сустава, становится необходимым.

Стандартные эндопротезы имеют такие послеоперационные осложнения, как инфекция, расшатывание и механический износ. Гибридные эндопротезы (ГЭ) также имеют некоторые недостатки, но представляют собой перспективное и развивающееся направление в области ортопедической хирургии.

Целью настоящей статьи является исследование текущих проблем и перспектив применения ГЭ в лечении артроза коленного сустава. В рамках работы будут проанализированы существующие данные по эффективности и безопасности применения ГЭ, а также рассмотрены инновационные подходы и технологии, направленные на улучшение клинических результатов и снижение риска осложнений. Для достижения поставленной цели использован аналитический метод, включающий обзор и анализ научной литературы, опубликованной в период с 2018 по 2023 г. В качестве источников информации использованы научные статьи из рецензируемых журналов, данные мета-анализов и результаты клинических исследований. Особое внимание уделено работам, освещающим клинические и технические аспекты применения гибридных эндопротезов, а также инновационным подходам в их разработке и использовании.

Данная статья не претендует на проведение собственных эмпирических исследований, однако базируется на тщательном анализе и обобщении существующих данных, что позволяет сделать выводы о текущем состоянии и перспективах применения гибридных эндопротезов в лечении артроза коленного сустава.

Цель исследования – изучение проблем и перспектив применения гибридных эндопротезов (ГЭ) в лечении артроза коленного сустава, с акцентом на их эффективность и безопасность по сравнению с традиционными металлическими эндопротезами.

## Методика

Для проведения данного обзора были использованы научные базы данных, такие как *PubMed*, *Scopus* и *Google Scholar*. Поиск проводился с использованием ключевых слов и сочетаний: «гибридные эндопротезы», «артроз коленного сустава», «остеоинтеграция», «ревизионные операции», а также «наноматериалы в ортопедии» (на английском, соответственно, «*hybrid endoprotheses*», «*knee osteoarthritis*», «*osseointegration*», «*revision surgery*», и «*nanomaterials in orthopedics*»). Контекстуальные термины, релевантные каждому аспекту исследования, также включались в поиск для обеспечения полноты анализа. Литература отбиралась на основе релевантности исследуемой теме, наличия клинических данных и уровня цитируемости исследований.

Развитие эндопротезирования началось в середине 20-го века, когда были разработаны первые металлические протезы для замены суставов [2]. Подобные изделия, изготовленные из нержавеющей стали и кобальтохромовых сплавов, имели приемлемые механические свойства, но были ограничения, связанные с биосовместимостью и склонностью к износу. В 1960-1970-х гг. были введены полиэтиленовые компоненты, что позволило снизить трение и износ, но привело к новым проблемам, таким как частичное разрушение полиэтилена и воспалительные реакции, вызванные его частицами. В последние десятилетия произошел значительный прогресс в области применения различных материалов, что привело к созданию ГЭ [12]. Они сочетают различные материалы, такие как металлы, полимеры и керамика, для достижения оптимального сочетания механических и биологических свойств (рис. 2) [12].



Рис. 2. Пример ГЭ – 3D модели коленного сустава

В качестве металлических компонентов чаще всего используются титан и его сплавы, а также нержавеющая сталь и кобальт-хромовые сплавы. Данные материалы обладают высокой прочностью, устойчивостью к коррозии и хорошей биосовместимостью.

Основным полимерным материалом является ультравысокомолекулярный полиэтилен (*ultra-high-molecular-weight polyethylene – UHMWPE*), который используется для изготовления суставных поверхностей. *UHMWPE* обладает высокой износостойкостью и низким коэффициентом трения, что снижает износ протеза и повышает его долговечность.

Керамические компоненты часто используются для изготовления суставных головок, обеспечивая гладкость и снижение трения в суставе. Наиболее распространены оксид алюминия и оксид циркония, которые отличаются высокой твердостью и устойчивостью к износу.

Ключевой характеристикой ГЭ является их способность к остеоинтеграции – процессу сращения протеза с костной тканью [10]. Металлы, такие как титан, обладают свойством биологической инертности, что позволяет им интегрироваться с костью без вызова значительной иммунной реакции. Оксид циркония, используемый в керамических компонентах, также демонстрирует высокую степень биосовместимости, что снижает риск отторжения и воспалительных реакций. Введение наноматериалов и биологически активных покрытий на поверхности эндопротезов дополнительно улучшает процессы остеоинтеграции и снижает риск инфекционных осложнений. В отличие от традиционных металлических эндопротезов у ГЭ есть ряд преимуществ (табл. 1) [14].

Таблица 1. Сравнение традиционных эндопротезов и ГЭ [6]

Параметр	ГЭ	Традиционные эндопротезы
Материалы	Комбинация металлов, полимеров и керамики	Металлы (титан, кобальт-хромовые сплавы), полиэтилен
Биосовместимость	Высокая, благодаря сочетанию биоинертных материалов	Зависит от используемого металла и полиэтилена
Остеоинтеграция	Улучшенная, благодаря наноматериалам и биологически активным покрытиям	Возможна, но может быть менее эффективной
Износ	Снижен за счет использования прочных материалов и низкого трения	Могут быть проблемы с износом полиэтилена и металлических компонентов
Частота ревизионных операций	Ниже, благодаря улучшенной долговечности и биосовместимости	Выше, из-за механического износа и асептического расшатывания
Инфекционные осложнения	Низкие, благодаря антибактериальным покрытиям и наноматериалам	Сопоставимо с гибридными эндопротезами
Производственные технологии	Включают 3D-печать и нанотехнологии, что позволяет индивидуализировать протезы	Более простые производственные технологии
Стоимость	Выше, из-за использования сложных технологий и материалов	Более доступные, но могут иметь меньший срок службы
Применение	Более перспективны для случаев, требующих повышенной долговечности и биосовместимости	Применяются в большинстве случаев, где стоимость является приоритетным параметром выбора
Долговечность	Выше, благодаря улучшенным материалам и технологиям	Могут требовать замены через 10-15 лет

В последние годы было проведено несколько крупных клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности гибридных эндопротезов. Одной из работ в области изучения ГЭ стало исследование, проведенное Nicholas Nucci *et. al*, где анализировалась частота ревизионных операций у пациентов при хирургическом лечении инфицированных эндопротезов, в условиях значительной потери костной массы [11]. В исследовании приняли участие 400 пациентов, которым было проведено оперативное лечение и которые сообщили о результатах. Частота негативных результатов (неудач) при санации, антибиотикотерапии и сохранении имплантата (*Debridement, Antibiotics, and Implant Retention – санация, антибиотики и сохранение имплантата, DAIR*) составила 55,1. Среднее время до возникновения неудачи составило 31,4 месяца после операции, что указывает на необходимость длительного наблюдения и дальнейшего совершенствования стратегий лечения инфицированных эндопротезов (рис. 3).

В другой работе, выполненной Pengfei Zan *et. al*, было ретроспективно проанализировано 20 пациентов, получивших ревизию эндопротезов с января 2000 г. по январь 2018 г. [1]. Основными причинами ревизий были механические проблемы, асептическое расшатывание и инфекции.

Частота инфекций после ревизионных операций составила 15%, что потребовало применения различных лечебных стратегий, включая двухэтапные ревизии и в одном случае – ампутацию конечности из-за некупируемой инфекции. Кривая выживаемости Каплана-Мейера показала, что 5-летняя выживаемость первоначальных протезов составила 75%.

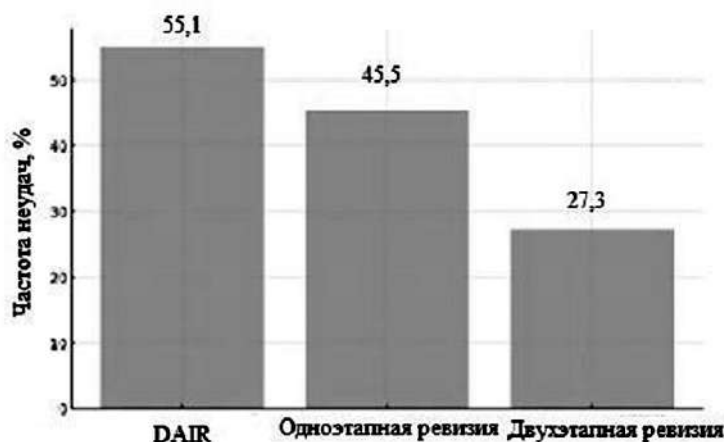


Рис. 3. Частота неудач при различных методах лечения

Работа Cheng-gang Pang et. al была посвящена разработке инструмента для прогнозирования выживаемости коленных эндопротезов после резекции опухоли [6]. Была ретроспективно рассмотрена клиническая база данных на предмет пациентов, перенесших реконструкцию колена из-за опухолей. Всего было включено 203 пациента, включая 123 мужчины (60,6%) и 80 (39,4%) женщин в возрасте от 14 до 77 лет (средний возраст:  $34,3 \pm 17,3$  года) (рис. 4). Когорта была случайным образом разделена на учебную ( $n=156$ ) и проверочную ( $n=47$ ) выборки.

Показатели выживаемости протезов через 1,5 и 10 лет составили 94,0, 90,8 и 83,0% в учебной выборке и 96,7, 85,8 и 76,9% в проверочной выборке соответственно (рис. 4, A-D) [6].

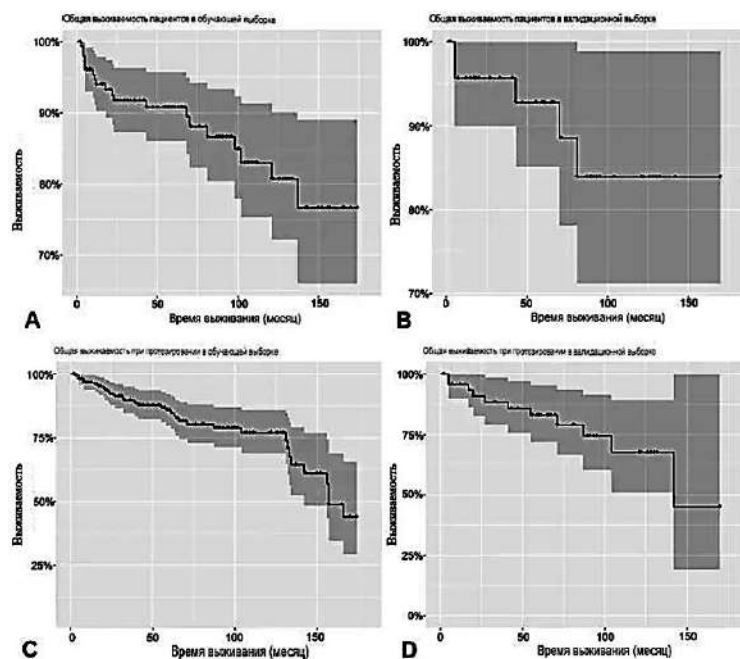


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для общей выживаемости пациентов и приживаемости протезов в учебных и проверочных выборках

Анатомические участки, длина резекции и длина ножки протеза были независимо связаны с отказом протеза согласно многомерной регрессионной модели Кокса (статистического метода для анализа выживаемости, который позволяет исследовать влияние нескольких переменных на время до наступления события) ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования было выяснено, что анатомическое расположение в дистальном отделе бедренной кости (отношение шансов (ОШ)=0,412, 95% ДИ: 0,180 ~ 0,945,  $p=0,036$ ), режим фиксированного движения протеза (ОШ=2,336, 95% ДИ: 1,134 ~ 4,812,  $p=0,021$ ) и длина резекции (ОШ=8,959, 95% ДИ: 3,767 ~ 21,310,  $p < 0,001$ ) были достоверно связаны с увеличением числа отказов имплантатов, в то время как ИМТ (ОШ=2,555, 95% ДИ: 0,715 ~ 9,135,  $p=0,149$ ), осложнения, связанные с операцией (ОШ=1,877, 95% ДИ: 0,918 ~ 3,840,  $p=0,085$ ), нестандартное/модульное протезирование (ОШ=2,244, 95% ДИ: 0,957 ~ 5,257,  $p=0,063$ ) и длина протеза незначительно связаны с выживаемостью имплантата (рис. 5) [6].

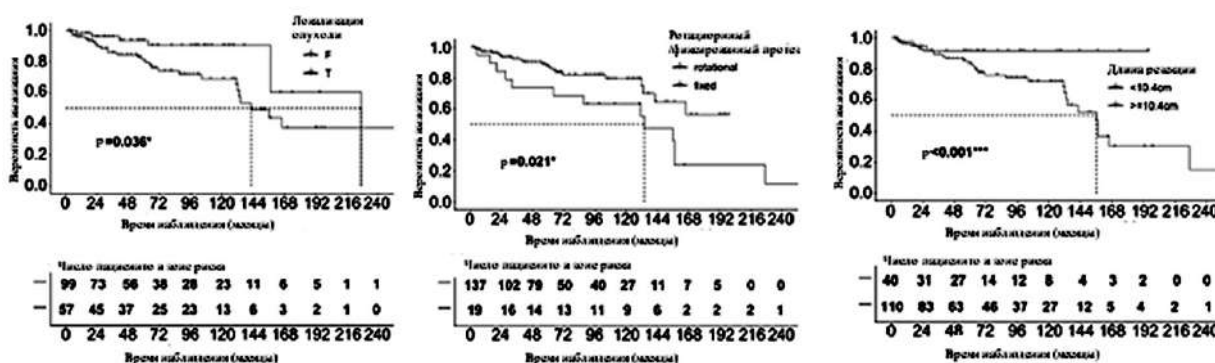


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для прогностических факторов, достоверно связанных с выживаемостью протеза, согласно однофакторному анализу Кокса

**Проблемы применения ГЭ.** Асептическое расшатывание (АР) остается одной из наиболее распространенных и серьезных проблем, связанных с использованием ГЭ. Исследования показывают, что примерно 15-20% пациентов сталкиваются с данной проблемой в течение первых 10 лет после операции [5]. Подобное осложнение происходит из-за механического износа и биологической несовместимости, что приводит к нарушению связи между костной тканью и имплантатом.

Инфекции также представляют значительную проблему при использовании ГЭ. Частота инфекций составляет 15%, что сопоставимо с традиционными эндопротезами [8]. Инфекционные осложнения могут возникать как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, и они часто требуют сложного и дорогостоящего лечения, включая ревизионные операции.

Кроме непосредственно клинических проблем, существует и экономический аспект применения ГЭ [7]. Производство данных типов протезов достаточно дорогостоящее, так как требует применения сложных технологий, таких как 3D-печать и использование наноматериалов, что увеличивает стоимость конечного продукта и делает его менее доступным для широкой клинической практики.

**Перспективы и инновации ГЭ.** Одной из самых перспективных инноваций в области ГЭ является внедрение наноматериалов [4]. Наноматериалы, такие как наночастицы гидроксиапатита и оксида титана, улучшают остеоинтеграцию и биосовместимость протезов. Данные материалы способствуют более быстрому и надежному сращению протеза с костной тканью, снижая риск асептического расшатывания.

3D-печать стала важным инструментом в создании ГЭ, позволяя проектировать и изготавливать протезы, идеально соответствующие анатомическим особенностям пациента [9]. Подобная технология также позволяет интегрировать различные материалы в одно устройство, что улучшает его функциональные характеристики. Например, металлические структуры могут быть покрыты полимерными и керамическими слоями, что обеспечивает лучшую прочность.

Еще одной перспективной инновацией является разработка «умных» материалов, которые могут изменять свои свойства в ответ на внешние стимулы, такие как изменение температуры или механические нагрузки [8]. Подобные материалы способны адаптироваться к изменяющимся условиям внутри тела пациента, что позволяет улучшить комфорт и долговечность протеза. Например, разрабатываются полимеры с памятью формы, которые могут изменять свою конфигурацию под воздействием температуры тела, обеспечивая более плотную посадку протеза и снижая риск его расшатывания.

Введение биологически активных покрытий на поверхность эндопротезов, которые включают антибактериальные препараты или факторы роста, способствуют снижению риска инфекций и ускорению регенерации костной ткани вокруг протеза.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, представленные в данной работе, демонстрируют значительный прогресс в области применения ГЭ для лечения артроза коленного сустава. На основании анализа клинических исследований можно сделать вывод о том, что ГЭ обладают значительными преимуществами перед традиционными металлическими протезами, включая снижение частоты ревизионных операций, улучшение остеоинтеграции и снижение риска инфекционных осложнений.

Эндопротезы, сочетающие металлы, полимеры и керамику, продемонстрировали улучшение долговечности и биосовместимости. Подобные свойства свидетельствуют о надежности и потенциале использования ГЭ в долгосрочной перспективе. Дополнительное преимущество ГЭ заключается в их способности к остеоинтеграции, что позволяет улучшить сращение протеза с костной тканью и снизить риск осложнений, связанных с отторжением.

В то же время, несмотря на положительные результаты, использование ГЭ связано с рядом проблем, таких как АР и риск инфекций. Экономическая составляющая также является значимым фактором, ограничивающим широкое применение ГЭ. Высокая стоимость производства, связанная с использованием сложных технологий, таких как 3D-печать и наноматериалы, делает эти протезы менее доступными для массового применения. Данный экономический аспект ограничивает возможности внедрения ГЭ в широкую клиническую практику и требует разработки более экономичных методов производства без ущерба для качества и эффективности протезов.

В заключение перспективы применения ГЭ в лечении артроза коленного сустава весьма обнадеживающие. Однако для их полноценного внедрения в клиническую практику необходимо решить ряд проблем, связанных с долговечностью, биосовместимостью и экономической доступностью.

## Заключение

По сравнению с традиционными металлическими протезами ГЭ демонстрируют значительное преимущество в снижении частоты ревизионных операций и улучшении остеоинтеграции. Однако остаются нерешенные проблемы, включая АР и инфекционные осложнения, а также высокая стоимость производства, ограничивающая их широкое внедрение в клиническую практику. Дальнейшие исследования и совершенствование технологий необходимы для преодоления этих барьеров и повышения доступности и эффективности гибридных эндопротезов в лечении артроза коленного сустава.

## Литература (references)

1. Аббасов И.Б. Некоторые современные технологии трехмерной биопечати органов // Вестник ПНИПУ. Химическая технология и биотехнология. – 2023. – №2. – С. 18-48. [Abasov I.B. *Vestnik PNIPIU. Himicheskaja tehnologija i biotehnologija*. PNRPU Bulletin. Chemical Technology and Biotechnology. – 2023. – N2. – P. 18-48. (in Russian)]
2. Некишева А.А., Абдулазизов Б.Д.У., Пешеходко Д.И. Обзор материалов для изготовления эндопротезов тазобедренного сустава // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2020. – №6. – С. 48-54. [Nekisheva A.A., Abdulazizov B.D.U., Peshexhodko D.I. *Medicina. Sociologija. Filosofija. Prikladnye issledovanija*. Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research. – 2020. – N6. – P. 48-54. (in

- Russian)]
3. Пономарев А.С., Лагунова Л.В., Нуждин О.Ю., Шевелева К.М. Лечение гонартроза у пациентов геронтологического профиля // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. – №4. – С. 533-540. [Ponomarev A.S., Lagunova L.V., Nuzhdin O.Yu., Sheveleva K.M. *Sovremennyye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. Modern Problems of Health and Medical Statistics. – 2023. – N4. – P. 533-540. (in Russian)]
  4. Ayekoloye C., Radi M., Backstein D., Qa'oud M.A. Cemented versus hybrid technique of fixation of the stemmed revision total knee arthroplasty: a literature review // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2022. – V.30, N9. – P. e703-e713.
  5. Biazzo A., D'Ambrosi R., Staals E. et al. Hybrid cementation technique using the new modular system for aseptic knee arthroplasty revision surgery // Archives of Bone and Joint Surgery. – 2022. – V.10, N5. – P. 432-438.
  6. Chang H. L., Huang H. L., Chung Y. C. Effects of a hybrid health education program on pain and knee angle in elderly patients after total knee replacement surgery // Hu Li Za Zhi The journal of nursing. – 2023. – V.70, N2. – P. 45-55.
  7. Fozo Z.A., Hussein Ghazal A., Kamal I. et al. A systematic review and network meta-analysis of the outcomes of patients with total knee arthroplasty using cemented, uncemented, or hybrid techniques // Cureus Journal of Medical Science – 2023. – V.15, N10. – P. e47299.
  8. GBD 2021 Osteoarthritis collaborators. global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 // The Lancet Rheumatology. – 2023. V.5, N9. – P. e508-e522.
  9. Grabherr M., Dimitriou D., Schraknepper J. et al. Hybrid fixation of unicompartmental knee arthroplasty shows equivalent short-term implant survivorship and clinical scores compared to standard fixation techniques // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2023. – V.143, N7. – P. 4401-4409.
  10. Li Z., Liu C., Han Y. et al. Design, fabrication and experiments of a hydraulic active-passive hybrid prosthesis knee // The Technology and Health Care. – 2023. – V.31, N4. – P. 1267-1277.
  11. Nucci N., Gazendam A., Gouveia K. et al. Management of infected extremity endoprostheses: a systematic review // The European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. – 2020. – V.30, N7. – P. 1139-1149.
  12. Oussedik S., Abdel M.P., Victor J., et al. Alignment in total knee arthroplasty // The Bone and Joint Journal. – 2020. – V.102-B, N3. – P. 276-279.
  13. Pang C., Yang X., Zhao Y. et al. A novel tool for predicting the survival of endoprosthesis used for reconstruction of the knee following tumor resection: a retrospective cohort study // BMC Cancer. – 2021. – V.21. – P. 986.
  14. Zan P., Wang H., Cai Z. et al. Revision surgeries for tumor endoprostheses around the knee joint: a mid-long-term follow-up of 20 cases // World Journal of Surgical Oncology. – 2022. – V.20, N1. – P. 76.

### Информация об авторе

Камушадзе Георгий Константинович – магистр, лечебное дело, Российский университет медицины. E-mail: youngcristianoronaldo7@rambler.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 611.8

3.1.10 Нейрохирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.17 EDN: NYUQFO

**МИКРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ТРЕНИНГ НА СОСУДИСТО-НЕРВНОМ ПУЧКЕ БЕДРА КУРИЦЫ КАК БАЗОВЫЙ ЭЛЕМЕНТ ОБУЧЕНИЯ В ОРДИНАТУРЕ ПО НЕЙРОХИРУРГИИ**© Горяйнов С.А.<sup>1,2</sup>, Шелякин С.Ю.<sup>2</sup>, Маслова Н.Н.<sup>2</sup>, Титов О.Ю.<sup>1</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им Н.Н. Бурденко, Россия, 125047, Москва, ул. Тверская-Ямская 16<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Разработка микрохирургического симуляционного тренинга (модели) в микро-нейрохирургической лаборатории для обучения ординаторов по специальности «нейрохирургия».

**Методика.** Первым этапом проводилось выделение сосудисто-нервного пучка куриного бедра, вторым этапом – собственно микронейрохирургический тренинг (сшивание артерии конец в конец, нерва конец в конец, артерии и вены конец в бок). Все манипуляции проводились под микроскопом (увеличение в 4 раза) с использованием микрохирургической техники. Учитывалось: герметичность, проходимость, потребность наложения дополнительных швов и их количество. Выполнялись анастомозы по типу «конец в конец» на артерии, вене и нерве, а также анастомоз конец в бок между артерией и веной. Всего выполнено 15 артериальных и 15 венозных анастомозов.

**Результаты.** В течение обучения в ординатуре по специальности «нейрохирургия» ординаторы последовательно выполняли выделение сосудисто-нервного пучка на курином бедре с последующим сшиванием сосудистого артериального анастомоза конец в конец и артерио-венозного анастомоза конец в бок, а также шва нерва конец в конец под микроскопом с использованием микрохирургической техники. В результате работы улучшилась техника и увеличилась скорость выполнения анастомозов, повысилась точность и качество работы, увеличилась герметичность сосудистых микроанастомозов.

**Заключение.** Симуляционный тренинг на курином бедре полезный инструмент для выработки навыков микрохирургии при обучении в ординатуре по специальности «нейрохирургия».

**Ключевые слова:** микрохирургический тренинг, микрососудистый анастомоз, куриное бедро.

**MICROSURGICAL TRAINING ON THE NEUROVASCULAR BUNDLE OF CHICKEN THIGH AS THE BASIC ELEMENT OF NEUROSURGERY RESIDENCY PROGRAMME**Goryaynov S.A.<sup>1,2</sup>, Shelyakin S.Yu.<sup>2</sup>, Maslova N.N.<sup>2</sup>, Titov O.Yu.<sup>1</sup><sup>1</sup>N.N. Burdenko NMRCN, 16, Tverskaya-Yamskaya St., 125047, Moscow, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To develop microsurgical simulation model in a microneurosurgical laboratory for resident training.

**Methods.** The first stage was isolation of the neurovascular bundle of the chicken thigh, the second stage was microneurosurgical training itself (end-to-end and end-to-side anastomoses of an artery, end-to-end nerve anastomosis, end-to-side anastomosis of a vein). All manipulations were performed under microscope (4-timemagnification) using microsurgical techniques. The following factors were considered: tightness, patency, the need for additional sutures and their number. End-to-end anastomoses were performed on the artery, vein and nerve, as well as end-to-side anastomosis between the artery and vein. A total of 15 arterial and 15 venous anastomoses were performed.

**Results.** during their residency training in the specialty "neurosurgery" residents sequentially performed isolation of a neurovascular bundle on the chicken thigh followed by stitching end-to-end arterial anastomosis and end-to-side arteriovenous anastomosis, as well as end-to-end nerve suture under a microscope using microsurgical technique. At the end, the technique has improved, the speed of

anastomosis performance has increased alongside with the accuracy and quality of work, and the tightness of vascular microanastomosis has also grown.

**Conclusions.** Simulation training on a chicken thigh is a useful tool for developing microsurgical skills during residency training in the specialty "neurosurgery".

*Keywords:* microsurgical training, microvascular anastomosis, chicken thigh.

## Введение

Микронейрохирургия является основой современной нейрохирургии. Микронейрохирургия – это, прежде всего, принципиально новый взгляд на патологию, основанный на новейших исследованиях в области нейронаук, детальном знании анатомии и представлении о физиологичности оперативного вмешательства. Обучение микронейрохирургии является длительным кропотливым и ежедневным трудом. В связи с тем, что в ординатуре при подготовке нейрохирурга упор делается на освоение различных видов краниотомий и ушивания раны, обучение микронейрохирургии происходит путем наблюдения за работой старших коллег. В связи с этим целью нашей работы являлась разработка и анализ применения практической модели обучения микронейрохирургической технике на мелких лабораторных животных и тканевых муляжах (бедре курицы).

С целью обучения хирургов, микрохирургов и нейрохирургов используются различные симуляционные технологии, которые можно разделить на виртуальные, материальные (лабораторные животные, кадаверный материал, тканевой материал, искусственные модели). Среди наиболее распространенных не виртуальных моделей для симуляционного тренинга нейрохирургов используются сосуды плаценты (симуляция основного этапа при сосудистых микронейрохирургических вмешательствах); аорта крысы и бедро курицы (симуляционное обучение при наложении микрососудистых анастомозов); различные препараты мозга. Для симуляционного обучения краниотомии могут быть использованы пластиковые модели черепа. Место для работы в анатомической лаборатории должно быть тщательно подготовлено, оборудовано и оснащено микроинструментарием, микроскопом, бором. В национальном нейро-сосудистом центре Киото, Япония, ординатор нейрохирург допускается к выполнению анастомоза у пациента после 100 успешно выполненных анастомозов в лаборатории на сосудах крыс. Для практики микро-анастомозов также используют охлажденное куриное крыло, кадаверные сосуды, плаценту человека [1, 2, 9].

Европейская ассоциация нейрохирургов проводит практические обучающие курсы (hands-on course) для резидентов, где на кадаверном материале (мозг и блок-препараты) обучающиеся имеют возможность отрабатывать практические навыки в нейроэндоскопии, хирургии позвоночника и микронейрохирургии головного мозга. Наиболее известные курсы для резидентов и врачей-нейрохирургов по хирургическим доступам и микронейрохирургии – это ежегодные курсы в Лионе (Франция), Брно (Чешская республика), Клуж-Напоке (Румыния) и Роттердаме (Голландия). Ниже приводится одно из первых упражнений Лионского нейрохирургического курса EANS-проведение нитки через ушки иголки их завязывание под микроскопом (рис. 1).

Симуляции, основанные на искусственных моделях, имеют недостаток, заключающийся в отсутствии тактильных свойств, характерных для живой ткани, и ограниченные возможности моделирования всех этапов операции, физиологии и периоперационного окружения. Преимуществом является возможность воссоздания ключевых и наиболее ответственных моментов операции. Живые модели позволяют воспроизводить тактильные ощущения, кровообращение и другие физиологические параметры, но требуют наличия специальной лаборатории для работы с животными, вивария, операционной, анестезиологическое обеспечение, что могут позволить только крупные образовательные медицинские учреждения [1, 2].

Виртуальные симуляторы получают все большее распространение в нейрохирургии. Их применение оправдано для совершенствования навыков, не требующих тонких тактильных ощущений, например для изучения последовательности и технических приемов выполнения операций. Моделирование операции в виртуальной реальности имеет три основных компонента: графическое объемное изображение, поведение и деформация, обратная тактильная связь. Сложность воссоздания тактильной обратной связи ограничивает виртуальные симуляторы. Тем не менее, ограниченность обратной тактильной связи при минимально инвазивных нейрохирургических операциях делает их хорошим объектом для виртуального моделирования [1, 2, 3, 8, 13, 16].



Рис. 1. Ежегодный Лионский курс по микронеурологии European Association Neurosurgery (Франция). Сверху – упражнение первого уровня продевание ниток через ушко иглонок под микроскопом; ниже – учебная лаборатория. European Association Neurosurgery (ежегодный hands-on курс в Лионе, Франция), 2016 г.

Основной целью данной работы является создание простой и доступной модели для отработки навыков микронеурологии на тканевых муляжах (куриное бедро) путем наложения микроанастомозов сосудов (артерии и вены) конец в конец для нейрохирургов, обучающихся в ординатуре.

### Методика

Автором совместно с ординаторами нейрохирургами выполнено создание сосудистых анастомозов на сосудисто-нервном пучке куриного бедра – (микронеурологический тренинг) на 15 бедрах с использованием микрохирургических инструментов (рис. 2)



Рис. 2. Микронеурологические инструменты и рабочее место в лаборатории

Доступ осуществлялся параллельно 1-1,5см ниже кости как показано на (рис. 3). Далее выделяли сосудисто-нервный пучок (рис. 4).

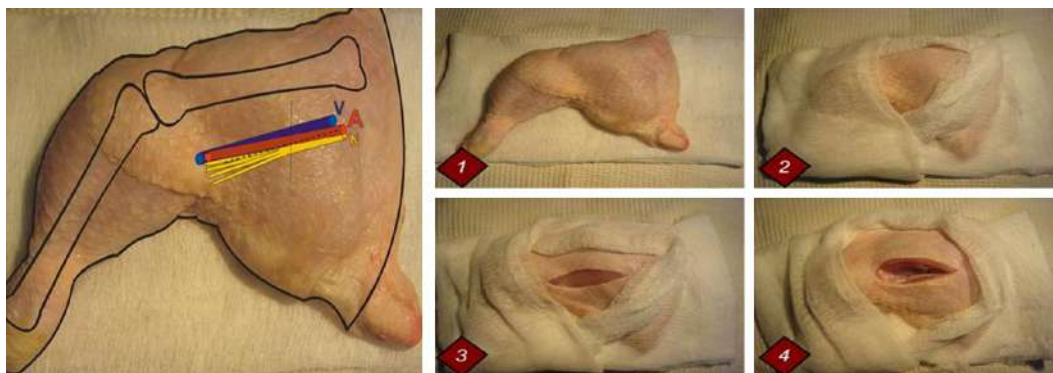


Рис. 3. Анатомия и доступ к бедренной артерии на тканевом муляже куриного бедра [6]

После выделения бедренной артерии на последнюю накладывался аппроксиматор, проводилось пересечение артерии, наложение сосудистого шва по Чейзу (рис. 4-5).

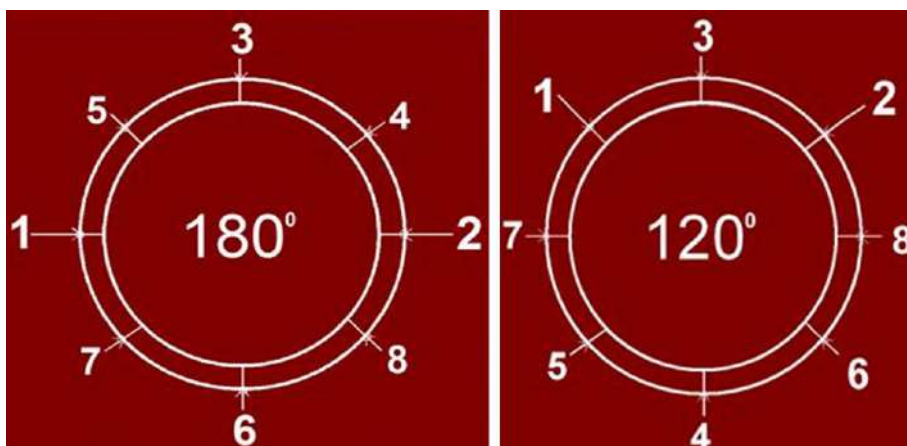


Рис. 4. Порядок и схема наложения сосудистых микрошвов по Чейзу (в центре), порядок и наложение микрососудистых швов по методу Кобетта (справа) [6]

Состоятельность и проходимость анастомоза проверяли путем введения раствора бриллиантового зеленого. При несостоятельности анастомоза накладывался дополнительные швы в количестве от 1 до 4.

### Результаты исследования

Из 15 анастомозов, наложенных на курином бедре (артерия), полная герметичность достигнута в 12 случаях (80%), в остальных наблюдениях требовалось наложение дополнительных швов (рис. 6). Среднее количество базовых узлов – 8 (дополнительных – 2). Среднее время наложение анастомоза на тканевых муляжах составляло 30 мин. При создании венозных анастомозов проблемы в ходе наложения отмечены в 7 случаях: 3 раза были прошиты передняя и задняя стенки вены из-за спадения сосуда и в 4 наблюдениях анастомоз был не герметичен при его проверке. В процессе работы увеличилось качество и скорость наложение анастомозов, повысилась герметичность, уменьшилось количество требуемых дополнительных швов.

Следует отметить, что для нейрохирургов, специализирующихся на онкологической патологии, данное упражнение имеет большую пользу, поскольку позволяет улучшить навыки микронейрохирургии при работе с шовным материалом 8/0-10/0, который не используется при



работе во время операций по удалению опухолей мозга. Следует отметить, что выполнение анастомоза на бедренной вене было более сложным ввиду тонкости ее стенок и частого прорезывания швов, слипания стенок вены.

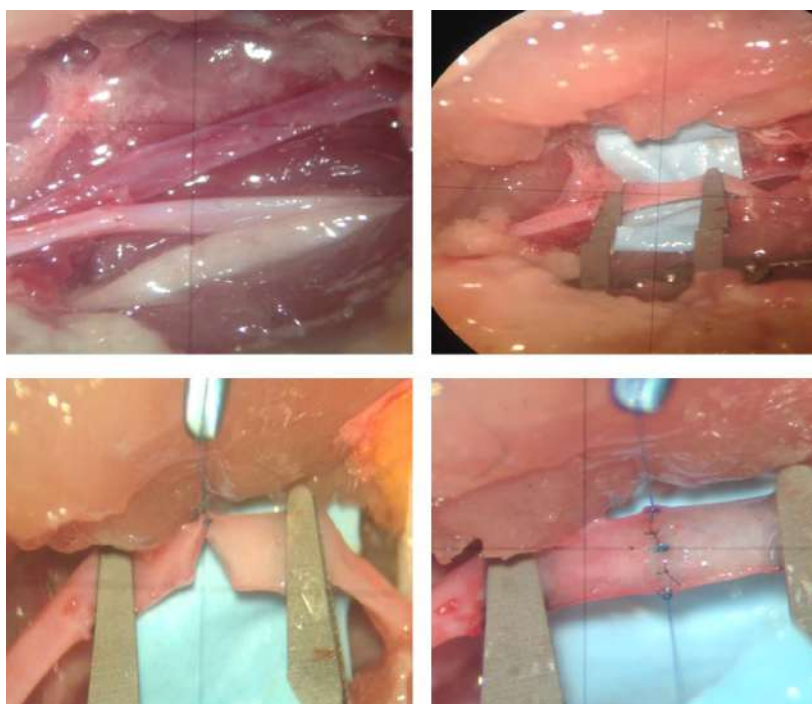


Рис. 5. Выделение сосудисто-нервного пучка на курином бедре и выполнение артериального анастомоза конец – в конец (лаборатория нейрохирургической анатомии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко).

### Обсуждение результатов исследования

Симуляционное обучение для освоения микрохирургических навыков является актуальной проблемой для молодых нейрохирургов. Использование симуляторов для обучения хирургов в общей хирургии уже давно заняло свое прочное место. В нейрохирургии из-за сложности моделирования использование симуляторов было ограничено. Тем не менее улучшение компьютерных технологий, графики, развитие устройств тактильной обратной связи позволило создать симуляторы нейрохирургических операций [5].

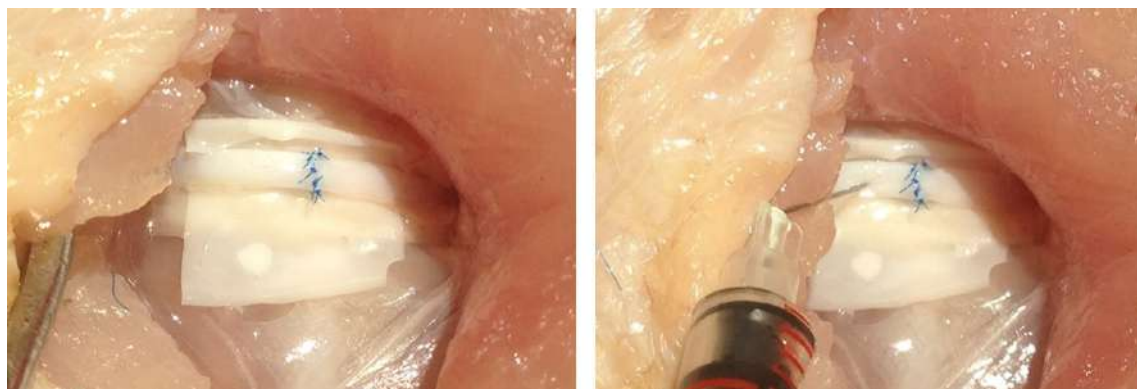


Рис. 6. Вид выполненного анастомоза на бедренной артерии и проверка его герметичности (лаборатория нейрохирургической анатомии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко).

С целью улучшения микронейрохирургической техники мы использовали тканевые муляжи (охлажденное бедро курицы). На наш взгляд, каждая крупная клиника, осуществляющая подготовку ординаторов по нейрохирургии, должна быть оснащена базовой микронейрохирургической лабораторией, в которой обучающиеся молодые врачи могут отрабатывать навыки работы с микроинструментарием и микроскопом, используя для этого анатомические препараты и тканевые муляжи. Кроме этого, данный тренинг может быть полезен и для практикующих нейрохирургов, которые специализируются на «узкой» области сосудистой нейрохирургии [4, 5]. Предложенная нами модель проста и удобна в исполнении, и не требует значительных затрат, в отличие от более сложной модели на лабораторных животных.

Таким образом, хирургическое моделирование с помощью симуляторов обеспечивает идеальную среду, в которой навыки могут быть приобретены через повторение без риска для пациента. Кроме того, формируется психическая готовность к проведению хирургического вмешательства [5, 8]. Виртуальный симуляционный тренинг снижает уровень ошибок при выполнении резидентами их первых десяти лапароскопических холецистэктомий в 3 раза и сокращает длительность операции на 58% [4]. На сегодняшний день имеется множество определений виртуальной реальности – киберпространство, искусственная реальность, синтетические миры. В частности, используется программа BrainSTORM для планирования хирургии эпилепсии на виртуальной платформе с интеграцией данных нейровизуализации и нейрофизиологии [8]. Важным моментом является возможность человека интерактивно взаимодействовать с данной средой, при этом она должна быть практически идентичной реальной [13, 16]. В симуляционном обучении в нейрохирургии используются и животные модели – головы свиней и коров [7, 10, 13, 15]. Применяется и симуляция на кадаверах [5, 11, 12] и сухих моделях [9]. Разработаны симуляторы, позволяющие хирургу вводить индивидуальные данные пациентов (МРТ и КТ) в программу, после чего на искусственной голове просматривать плоскости сечения структур мозга. Одним из таких первых примеров стал интерфейс Университета Вирджинии «Реквизит». В настоящее время возможно планирование и даже «репетиция» предстоящей операции на виртуальном пациенте, являющимся точной копией реального, например, моделирование виртуального образа на основе данных КТ/МРТ самого пациента, загруженных в симулятор [VoxelMan, Гамбург, Германия]. Возможные применения включают отработку эндоскопии (трансвентрикулярная, трансназальная), визуализации анатомии мозга, планирования сеансов радиохирургии, роботизированной хирургии, открытой нейрохирургии, в частности, хирургии височной кости, нейроонкологии, гемостаза, эндоваскулярных вмешательств [13, 14].

Интересным представляется использование симулятора гемостаза и удаления опухоли головного мозга NeuroTouch [5]. Dextroscope [«Bracco AMT Inc.», США] представляет собой рабочую станцию, способную к трехмерной реконструкции цифровых медицинских изображений и симуляции различных нейрохирургических вмешательств, в том числе удаления опухолей, клипирования аневризм. К сожалению, данная модель имеет серьезный недостаток – отсутствие обратной тактильной связи [16]. Недавно разработанный тренажер SuRgical Planner [«SurgicalTheater», США] позволяет строить виртуальные трехмерные реконструкции для симуляции клипирования церебральных аневризм. Особенностью данного тренажера является возможность проведения дистанционного обучения и совместной удаленной работы на одном тренажере [8].

По данным опроса, 95,4% руководителей нейрохирургических образовательных программ в США уверены, что лабораторная диссекция должна быть обязательной составляющей образовательной программы по нейрохирургии; при этом ни один респондент не посчитал виртуальную симуляцию способной принести большую пользу, чем лабораторная диссекция [17]. В настоящее время в России актуальной проблемой остаются юридические и технические возможности обеспечения кадаверами секционных залов медицинских университетов. Имеется дефицит качественно приготовленных инъекционных препаратов, которые возможно использовать для обучения и разработки различных краниальных доступов, в научных целях [1].

Глобальная стандартизация навыков на основе применения симуляционных моделей является одним из перспективных направлений совершенствования медицинской помощи. Так, конгресс неврологических хирургов США с 2010 г. проводит ежегодные тренировочные курсы для всех ординаторов-нейрохирургов первого года обучения. Их цель ознакомить будущих нейрохирургов со стандартами проведения основных нейрохирургических манипуляций. В настоящее время лабораторный тренинг с изучением хирургической нейроанатомии, отработкой доступов и микрохирургических навыков является частью многих обучающих программ по всему миру. Структура современной микронейрохирургической лаборатории предполагает возможность тренировки в формате «сухого тренинга» на синтетических моделях, манекенах, фантомах, виртуальных

тренажерах и «мокрого тренинга» на сосудах и нервах экспериментальных животных, кадаверном материале, плаценте [1].

Возможности микрохирургии могут быть использованы в клинике только после длительного подготовительного тренировочного периода в лаборатории. Овладение техникой микрохирургии – это долгий и сложный процесс, требующий времени, специальных физических навыков, мотивации, терпения, самоотдачи и специально оборудованного места. Даже опытный хирург не может выполнять микрохирургические операции без специального тренинга. Таким образом, хирургическое моделирование с помощью симуляторов обеспечивает идеальную среду, в которой навыки могут быть приобретены и улучшены через повторение без риска для пациента. Кроме того, формируется психическая готовность к проведению хирургического вмешательства.

Таким образом, симуляционные технологии в медицине являются быстро развивающимся направлением. Они являются доказанным средством повышения уровня профессиональных компетенций медицинских работников и качества оказания медицинской помощи. В нейрохирургии симуляционные модели созданы практически для всех основных операций. Их внедрение в образовательный процесс требует взаимодействия профессиональных обществ, руководителей образовательных учреждений и программ послевузовского профессионального образования. Оценка эффекта от внедрения симуляционного обучения является актуальным предметом для последующих исследований. Более адекватные физические и виртуальные модели способствуют профессиональному развитию, освоению и совершенствованию оперативной техники даже опытными нейрохирургами.

## Заключение

Использование простой и доступной биологической модели (бедро курицы) для микрохирургической тренировки является эффективным, надёжным, дешевым и легко воспроизводимым методом для освоения и улучшения базовой микрохирургической техники при обучении в ординатуре по специальности «нейрохирургия».

## Литература (references)

1. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Коновалов Н.А. Новые симуляционные технологии в нейрохирургии // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – №2. – С. 102-107. [Byvaltsev V.A., Belykh E.G., Konovalov N.A. *Voprosy neirohirurgii*. Neurosurgery issues. – 2016. – N2. – P. 102-107. (in Russian)]
2. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Жданович Г.С. Симуляционное обучение в нейрохирургии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т.127, №4. – С. 128-133. [Byval'tsev V.A., Belykh E.G., Zhdanovich G.S. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. Siberian medical journal (Irkutsk). – 2014. – V.127, N4. – P. 102-107. (in Russian)]
3. Геворков А.Р., Мартиросян Н.Л., Дыдыкин С.С., Элиава Ш.Ш. Основы микрохирургии. – 2009. [Gevorkov A.R., Martirosyan N.L., Dydykin S.S., Eliava Sh.Sh. *Fundamentals of microsurgery*. – 2009. (in Russian)]
4. Горшков М.Д. Симуляционный тренинг и сертификация в хирургии // Материалы Совещания главных W Российской Федерации, 13 февраля 2012, Москва. [Gorshkov M.D. *Simulation training and certification in surgery // Proceedings of the Meeting of the Main W of the Russian Federation, February 13, 2012, Moscow*. (in Russian)]
5. Суфианов А.А. Принципы организации симуляционного тренинга в нейрохирургии. – 2015. – С. 253-259. [Sufianov A.A. *Principles of organizing simulation training in neurosurgery*. – 2015. – P. 253-259. (in Russian)]
6. Шаповалов В.М., Губочкин Н.Г., Жигало А.В. Основы микрососудистой хирургии. – 2008. [Shapovalov V.M., Gubochkin N.G., Zhigalo A.V. *Fundamentals of microvascular surgery*. – 2008. (in Russian)]
7. Aurich L.A., Silva Junior L.F., Monteiro F.M. et al. Microsurgical training model with nonliving swine head. Alternative for neurosurgical education // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2014. – V.29(6). – P. 405-409.
8. Bambakidis N.C., Selman W.R., Sloan A.E. Surgical rehearsal platform: potential uses in microsurgery // *Neurosurgery*. – 2013. – V.73(Suppl 1). – P. 122-126.
9. Belykh E., Byvaltsev V. Off-the-job microsurgical training on dry models: Siberian experience. – 2014.
10. Couceiro J., Castro R., Tien H., Ozyurekoglu T. Step by step: microsurgical training method combining two nonliving animal models // *Journal of Visualized Experiments*. – 2015. – V.99. – P. e52625.

11. Beth Grossman L., Komatsu D.E., Badalamente M.A., Braunstein A.M., Hurst L.C. Microsurgical Simulation Exercise for Surgical Training // Journal of Surgical Education. – 2016. – V.73(1). – P. 116-120.
12. Olabe J., Roda J.M., Sancho V. Human cadaver brain infusion skull model for neurosurgical training // Surgical Neurology International. – 2011. – N2. – P. 54.
13. Riva G. Applications of virtual environments in medicine // Methods of Information in Medicine. – 2003. – V.42(5). – P. 524-534.
14. Suri A., Patra D.P., Meena R.K. Simulation in neurosurgery: Past, present, and future // Neurology India. – 2016. – V.64(3). – P. 387-395.
15. Turan Suslu H., Ceylan D., Tatarli N., Hicdonmez T. et al. Laboratory training in the retrosigmoid approach using cadaveric silicone injected cow brain // British Journal of Neurosurgery. – 2013. – V.27(6). – P. 812-814.
16. Wong G.K., Zhu C.X., Ahuja A.T., Poon W.S. Craniotomy and clipping of intracranial aneurysm in a stereoscopic virtual reality environment // Neurosurgery. – 2007. – V.61(3). – P. 564-568.
17. Yadav Y.R., Parihar V., Ratte S., Kher Y., Iqbal M. Microneurosurgical Skills Training // Journal of Neurology and Surgery. Part A: Central European Neurosurgery. – 2016. – V.77(2). – P. 146-154.

### Информация об авторах

*Горайнов Сергей Алексеевич* – доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, руководитель лаборатории нейрохирургической анатомии и криоконсервации биологических материалов «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgoraynov@nsi.ru

*Шелякин Сергей Юрьевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: su.shel@mail.ru

*Маслова Наталья Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nevro@smolgtmu.ru

*Титов Олег Юрьевич* – аспирант «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: oleg96titov@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.10.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 616-073.75

3.1.25 Лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.18 EDN: OFBVGМ

**КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИФфуЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МРТ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ДВИГАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ**

© Гизатуллин Р.Р., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р., Байкова Г.В.

*Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 45008, Уфа, ул. Ленина 3**Резюме*

**Цель.** Анализ потенциальной эффективности диффузионно-тензорной МРТ на примере сопоставления показателей фракционной анизотропии и индекса коэффициента диффузии в кортикоспинальных трактах у пациентов, перенесших церебральный инсульт с целью прогнозирования регресса двигательного дефицита и коррекции дальнейшей тактики проводимого лечения.

**Методика.** Проведен анализ двух групп пациентов, где первая группа – это пациенты с ишемическим инсультом в позднем восстановительном периоде, у которых наблюдался центральный парез. Вторая группа – пациенты без двигательного дефицита и фактов острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. В обеих группах для объективизации двигательного дефицита были применены клинические методы его количественной оценки. Полученные результаты сопоставлены с данными диффузионно-тензорной МРТ при построении моделей кортикоспинальных трактов.

**Результаты.** Получены данные, свидетельствующие о наличии устойчивой связи между показателями фракционной анизотропии в кортикоспинальных трактах, результатами клинической оценки по шкалам функциональной независимости и шкалам, отражающими двигательный дефицит. При проведении дальнейшего анализа по Спирмену между данными параметрами наблюдалась сильная ( $r_s > 0,80$ ) зависимость, что свидетельствует о связи между объективными инструментальными показателями, характеризующими состояние кортикоспинального пути и клинически оцененным двигательным дефицитом у пациентов после ишемического инсульта.

**Заключение.** Диффузионно-тензорная МРТ с построением моделей кортикоспинальных трактов и определением показателей фракционной анизотропии может стать полезным инструментом в оценке состояния проводящих путей головного мозга у пациентов, перенесших церебральный инсульт.

*Ключевые слова:* инсульт, двигательный дефицит, диффузионно-тензорная МРТ, кортикоспинальный путь, фракционная анизотропия.

**CORRELATION BETWEEN DIFFUSION TENSOR MRI METRICS AND CLINICAL ASSESSMENT OF MOTOR DEFICIT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE**

Gizatullin R.R., Baykov D.E., Akhmadeeva L.R., Baykova G.V.

*Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., 45008, Ufa, Russia**Abstract*

**Objective.** To analyze the potential efficacy of diffusion tensor MRI by comparing fractional anisotropy and diffusion coefficient index values in corticospinal tracts of patients who have suffered a cerebral stroke, with the aim of predicting motor deficit regression and guiding further treatment strategies.

**Methods.** An analysis was conducted on two groups of patients. The first group consisted of patients with ischemic stroke, exhibiting motor deficits. The second group included patients without motor deficits and no history of cerebrovascular accidents. Clinical methods for assessing motor deficits were applied to both groups. The obtained results were compared with diffusion tensor MRI data during the construction of corticospinal tract models to identify patterns indicating the degree of central nervous system suppression and potential for motor deficit regression.

**Results.** A consistent relationship was found between the indices of fractional anisotropy in the corticospinal tracts, functional independence scales, and scales reflecting motor deficits. Further Spearman analysis revealed a strong correlation between these parameters, with  $r_s$  greater than 0.80, demonstrating a link between the state of the corticospinal tract and motor deficit in ischemic stroke survivors.

**Conclusion.** Diffusion tensor MRI with the construction of corticospinal tract models and determination of fractional anisotropy values could become a useful tool for assessing the condition of brain conduction pathways in patients who have suffered a cerebral stroke.

*Keywords:* stroke, motor deficit, diffusion tensor MRI, corticospinal tract, fractional anisotropy.

## Введение

Лучевая диагностика ишемического инсульта в острейшем периоде повсеместно является прерогативой компьютерной томографии (КТ) [5]. Проведение КТ представляется здесь наиболее быстрым, доступным и безопасным методом. Однако метод не лишен недостатков, в частности, таких как высокая лучевая нагрузка и невозможность своевременного выявления формирующегося очага поражения в первые часы заболевания на безконтрастной КТ. В случае выполнения церебральной КТ-ангиографии и перфузионной КТ существенным ограничением может явиться индивидуальная непереносимость пациентами рентгеноконтрастного препарата и нарушения клубочковой фильтрации в почках [4, 6, 7]. Так же существенным ограничением является относительно небольшая по протяженности зона сканирования при перфузионной КТ, ограниченная толщиной линейки детекторов на рентгеновской трубке томографа.

Проведение магнитно-резонансной томографии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) пока не носит распространённый характер, прежде всего в силу длительности проведения самого исследования [9] и может считаться приоритетным методом нейровизуализации у пациентов, перенесших ишемический инсульт, преимущественно в раннем восстановительном периоде [13]. Вместе с тем, если применять сокращенный протокол, включающий в себя диффузионно-взвешенную и диффузионно-тензорную магнитно-резонансную томографию (МРТ), то время сканирования можно сократить до 7-10 минут, что вполне приемлемо для этой категории пациентов [11, 16]. Полученная при этом информация позволяет оценить размеры формирующегося очага ишемического поражения и уточнить состояние проводящих путей головного мозга – прежде всего кортикоспинальных трактов (здесь зона покрытия сканирования определяется размерами квадратической катушки и захватывает весь головной мозг).

В связи с этим, с целью уточнения возможностей диффузионно-тензорной МРТ в оценке состояния проводящих путей головного мозга и корреляции выявленных изменений со степенью выраженности двигательного дефицита у пациентов с ишемическим инсультом в его раннем восстановительном периоде, нами проведен ретроспективный анализ полученных результатов исследований за период с января по декабрь 2022 г.

## Методика

Всего были проанализированы данные по 65 субъектам исследования, включая данные 42 пациентов, перенесших острый церебральный ишемический инсульт. Критериями включения для экспериментальной группы были: наличие острого ишемического инсульта в анамнезе, и наличие двигательного дефицита по шкалам функциональной независимости, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения для экспериментальной группы были: отказ пациента от участия в исследовании. Критерием включения для контрольной группы явилось отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе при отсутствии парезов. Критерием исключения для контрольной группы был отказ пациента от участия в исследовании. Контрольная группа набрана из числа здоровых добровольцев, которые проходили плановое МРТ обследование головного мозга в университетской клинике. Всего в исследование включено 24 женщины и 18 мужчин,

распределение по возрасту у контрольной группы составило Q1 – 51 год, Q3 – 67 лет и медиана 59 лет. Для экспериментальной группы Q1 – 64 года, Q3 – 74 года и медиана составила 68 лет.

Пациентам проведен клинический неврологический осмотр с количественной оценкой двигательного дефицита с применением шкал, рекомендуемых для использования после церебрального инсульта для оценки функционального состояния: NIHSS, FIM, Ривермид, Хаузера, Френчай. Данные оценочные шкалы были выбраны, потому что они входят в клинические рекомендации по ведению пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и отражают двигательный дефицит после перенесенного ОНМК в баллах [2].

Всем пациентам проведено МРТ головного мозга с построением кортикоспинального тракта (КСТ) в поздний восстановительный период ишемического инсульта. Все пациенты были обследованы на магнитно-резонансном томографе OPTIMA 360 (GE) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использовалась шестнадцатиканальная поверхностная квадратическая катушка для головного мозга. В качестве режимов исследования были выбраны: Диффузионно-взвешенные изображения (DWI) с коэффициентами диффузии b0 и b1000 с/мм<sup>2</sup>.

Толщина выделяемого среза при DWI составила 5 мм, промежуток между срезами – 0, поле обзора – 34×24 см, время повторения (TR) 4994 мс, время эхо (TE) 129 мс. Общее время сканирования включая такие режимы сканирования как: DWI, DTI, T1, T2, FLAIR не превышало 20 мин. Плоскость аксиального сканирования была ориентирована перпендикулярно линии, соединяющей переднюю и заднюю спайки мозга. Сагиттальная и коронарная плоскости сканирования выставлялись перпендикулярно по отношению к аксиальной плоскости сканирования.

Диффузионно-тензорную визуализацию (ДТВ) выполняли отдельно, как дополнение к классической диффузионной МРТ в 25 направлениях с первичным получением цветовой карты фракционной анизотропии и последующим объемным моделированием кортикоспинальных путей. Реконструкцию полученных изображений осуществляли с помощью пакета рабочих программ Volume Viewer 7, анализ DTI проводили на рабочей станции AW Volume Share 7 через программное обеспечение READY View. На полученных изображениях оценивали значения фракционной анизотропии (FA, а также скорость диффузии (AvDC).

## Результаты исследования

Все данные проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Полученные количественные данные по клиническим шкалам и показатели фракционной анизотропии имели p-value меньше 0,05, что свидетельствует о значительном отклонении от нормального распределения для этих переменных. Была сделана тепловая матрица корреляций для экспериментальной группы, где показатели клинических оценочных шкал нашей выборки пациентов, перенесших ишемический инсульт, сравнивали с данными их фракционной анизотропии кортикоспинального пути. Получена корреляционная связь между показателями отношения фракционной анизотропии ипсилатерального КСТ к контралатеральному КСТ и клиническими методами количественной оценки двигательного дефицита, такими как показатели по NIHSS, Френчай, Хаузера, Ривермид, FIM.

Следующим этапом было сравнение показателей фракционной анизотропии (FA), а также дельты фракционной анизотропии и отношения FA ипсилатерального полушария к контралатеральному полушарию между двумя группами: контрольной и группы пациентов с перенесенным ОНМК (рис. 1).

Для наглядного отображения разницы между показателями фракционной анизотропии, нами был рассмотрен вариант посчитать разницу в показателях между «здоровым полушарием» и полушарием, где произошел ишемический инсульт, то есть была вычислена дельта. Далее, изучив литературу, мы пришли к выводу, что большинство авторов использует отношение между показателями фракционной анизотропии, например, в работах [3, 10], используется методика оценки отношения между показателями ипсилатерального КСТ и контралатерального инсульта КСТ. Данная методика применяется потому, что на данный момент не существует золотого стандарта проведения исследования и не существует референтных показателей ДТВ для здоровых людей.

Для основной группы показатели фракционной анизотропии анализировались, как на стороне поражения, так и на противоположной стороне. Для контрольной группы эти показатели учитывались со стороны правого и левого полушарий. В результате было установлено, что фракционная анизотропия в КСТ значительно снижена на стороне перенесенного ОНМК относительно контралатерального полушария, а в контрольной группы разница между правым и левым полушарием была минимальная. Наглядно эти данные отражены в табл. 1.

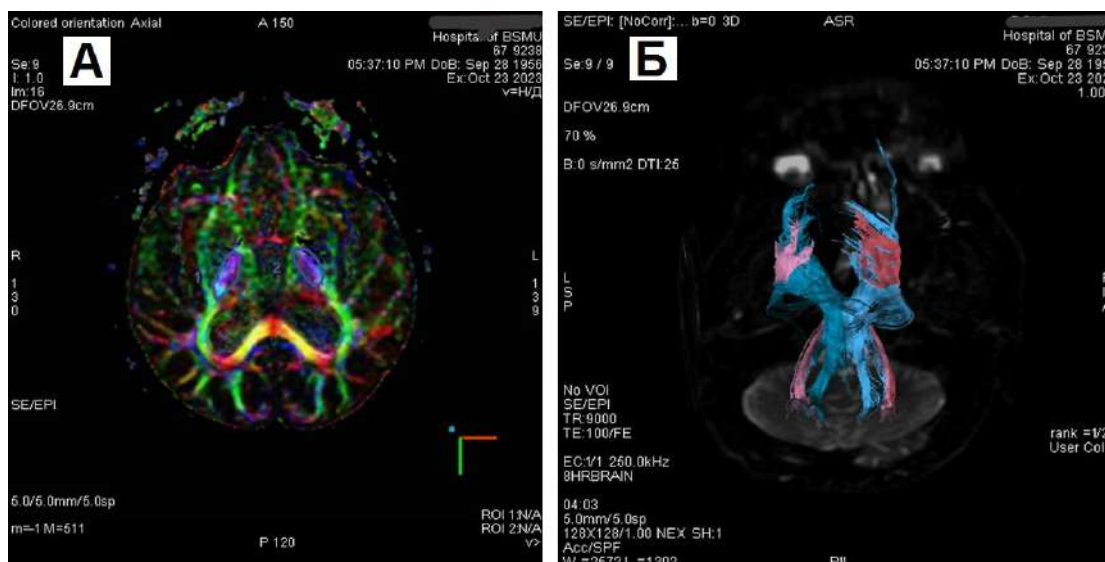


Рис. 1. А – цветная карта фракционной анизотропии. Аксиальное изображение на уровне подкорковых ядер. Б – простроенная трехмерная модель кортикоспинальных путей пациента (выделены синим цветом.), перенёсшего ОНМК в левом полушарии головного мозга

Таблица 1. Характеристика показателей фракционной анизотропии в КСТ у пациентов контрольной и экспериментальной группы

Показатели	Группа после инсульта (n=42) Me [Q1-Q3]	Контроль (n=23) Me [Q1-Q3]	P
Фракционная анизотропия справа (для группы с инсультом – контралатерально поражению)	0,547 [0,529-0,562]	0,554 [0,536-0,564]	<0,001
Фракционная анизотропия слева (для группы с инсультом – ипсилатерально поражению)	0,540 [0,522-0,550]	0,556 [0,540-0,562]	0,004
Дельта	0,023 [0,018-0,032]	0,003 [0,002-0,004]	0,001
Отношение слева/справа (для группы с инсультом контралатерально поражению/ипсилатерально)	0,886 [0,868-0,893]	0,995 [0,992-1,000]	0,002

В проведенном исследовании был использован непараметрический тест Манна-Уитни для сравнения показателя фракционной анизотропии между экспериментальной и контрольной группами. Результаты теста показали статистически значимые различия в медианах между группами ( $U=8,0$ ,  $p<0,0001$ ), указывая на значимую асимметрию диффузии в мозге участников, перенесших церебральный инсульт. Эти находки подтверждают гипотезу о различии структурной целостности мозга между исследуемыми группами, что может иметь клиническое значение в контексте исследуемых заболеваний. Для дальнейшего анализа и оценки силы связи показателей ФА с данными клинической оценки двигательного дефицита был применен коэффициент корреляции Спирмена, результаты представлены в табл. 2.

Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) интерпретируется следующим образом: значение  $r_s$  выше 0,80 указывает на очень сильную корреляционную связь. Данная таблица демонстрирует сильные корреляционные связи между показателем «FA left/right» (отношение фракционной анизотропии ипсилатерального полушария к контралатеральному полушарию у пациентов с инсультом, либо отношение фракционной анизотропии левого полушария к правому в контрольной группе) и рядом клинических показателей. К ним относятся результаты, полученные по оценочным шкалам инсульта, таким как Шкала Национального института здравоохранения (NIHSS), Шкала Френчай, Шкала Ривермид и Шкала функциональной независимости (FIM). Эти корреляционные связи указывают на значимую связь между показателями трактографии и неврологического статуса пациентов, особенно в контексте двигательных нарушений.

Таблица 2. Таблица сила связи по Спирмену

Показатель	NIHSS	p	Френчай	p	Хаузера	p	Ривермид	p	FIM	p
FA left/right (отношение FA с ипсилатеральной стороны к контралатеральной очагу поражения)	-0,856	0,001	0,862	0,003	-0,873	<0,001	0,817	0,004	0,860	0,002
AVDC left/right (отношение средней скорости диффузии с ипсилатеральной стороны к контралатеральной очагу поражения)	-0,525	0,011	0,523	0,012	-0,508	0,005	0,554	0,003	0,539	0,004

## Обсуждение результатов исследования

Анализируя показатели диффузии были выявлены значимые различия в показателях фракционной анизотропии (FA) между пациентами с инсультом и контрольной группой, подтвержденные тестом Манна-Уитни ( $U=8,0$ ,  $p<0,0001$ ). Пациенты с инсультом продемонстрировали значительную асимметрию в значениях FA между ипсилатеральным и контралатеральным по отношению к очагу поражения кортикоспинальными трактами. Эти данные согласуются с ранее опубликованными результатами, где изменения FA и отношение средней скорости диффузии также связывались со структурными повреждениями белого вещества после инсульта.

Корреляционный анализ по Спирмену показал сильные связи между показателем отношения FA ипсилатерального КСТ к контралатеральному КСТ (FA left/right) и показателями клинической оценки двигательного дефицита, такими как данные NIHSS ( $r_s = -0,856$ ), Френчай ( $r_s = 0,862$ ), Хаузера ( $r_s = -0,873$ ) и Ривермид ( $r_s = 0,817$ ). Это указывает на значительную ассоциацию между степенью структурных изменений в кортикоспинальном тракте и степенью двигательного дефицита у пациентов с инсультом.

Наши результаты согласуются с ранее опубликованными данными исследований [17], где среднее значение FA у пациентов с инсультом составляло  $0,42\pm 0,11$ , что коррелировало с тяжестью двигательных нарушений [15]. Также было выявлено значительное снижение FA у пациентов с инсультом, со средними значениями FA в пределах 0,38-0,46, что отражает степень повреждения белого вещества. Дополнительные исследования, проведенные рядом авторов, подтверждают важность FA в прогнозировании исходов инсульта. В частности, в 2023 г. [14] показано, что асимметрия  $FA\geq 0,15$  является предиктором ограниченного восстановления верхних конечностей после инсульта [12]. Были опубликованы данные о снижении FA в среднем на 20% в пораженных областях мозга у пациентов с геморрагическим инсультом. Также продемонстрировано [1, 8], что ранние изменения FA могут предсказывать моторные исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом.

## Заключение

Применение оценочных шкал совместно с анализом результатов диффузионно-тензорной МРТ у пациентов, перенесших ишемический инсульт, позволяет точнее оценить объём поражения кортикоспинальных трактов и степень утраты двигательной функции, а также скорректировать дальнейшую тактику проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. При этом характеристика бальной оценки клинического состояния по существующим шкалам может быть дополнена объективными показателями инструментальной методики МР-трактографии, что расширяет возможность количественно объективно оценить степень поражения белого вещества головного мозга и протекающих в нем процессов демиелинизации.

Таким образом, полученные данные могут иметь важное клиническое значение, позволяя использовать показатели FA для оценки степени морфо-функционального повреждения кортикоспинального тракта и в дальнейшем прогнозировать регресс двигательного дефицита. Включение данных трактографии в клиническую практику может помочь в уточнении индивидуализированных планов реабилитации для пациентов, перенесших церебральный инсульт.

## Литература (references)

1. Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Байков Д.Э., Хафизов М.М., Ахмадеева Э.Н. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография для прогнозирования исходов после церебрального инсульта. Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №6-1. – С. 144. [Gizatullin R.R., Akhmadeeva L.R., Baykov D.E., Hafizov M.M., Akhmadeeva E.N. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2022. – №6-1. – P. 144. (in Russian).]
2. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых клинические рекомендации id 171 от 01.09.2021. [Ishemicheskij insul't i tranzitornaja ishemicheskaja ataka u vzroslyh klinicheskie reko-mendacii id 171 ot 01.09.2021. (in Russian)]
3. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Некрасова И.В., Куклина Е.М., Шестакова В.В. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т.71., №4. – P. 304-312. [Kulesh A.A., Drobakha V.E., Nekrasova I.V., Kuklina E.M., Shestakova V.V. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2016. – V.71., N4. – P. 304-312. (in Russian)]
4. Пирадов М.А., Танащян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т.9., №4. – С. 11-18. [Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V. i dr. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii*. Annals of Clinical and Experimental Neurology. – 2015. – V.9., N4. – P. 11-18. (in Russian)]
5. Семенов С.Е., Портнов Ю.М., Хромов А.А. и др. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть II (частная КТ-и мр-семиотика, паттерны патологических изменений). Обзор // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т.6., №1. – С. 102-111. [Semenov S.E., Portnov Y.M., Khromov A.A. i dr. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. Complex problems of cardiovascular diseases. – 2017. – V.6., N1. – P. 102-111. (in Russian)]
6. Семенов С.Е., Юркевич Е.А., Молдовская И.В., Шатохина М.Г., Семенов А.С. Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть II (алгоритмы и семиотика лучевой диагностики. Ограничения использования в клинической практике). Обзор // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т.8., №3. – С. 104-115. [Semenov S.E., Yurkevich E.A., Moldovskaya I.V., Shatokhina M.G., Semenov A.S. // *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. Complex problems of cardiovascular diseases. – 2019. – V.8., N3. – P. 104-115. (in Russian)]
7. Федин А.И., Недоросткова Т.Ю., Елисеев Е.В. Динамика состояния и летальность больных с мозговым инсультом в условиях профильной неврологической реанимации // Московская медицина. – 2017. – №S2. – С. 104-104. [Fedin A.I., Nedorostkova T.Ju., Eliseev E.V. *Moskovskaja medicina*. Moscow medicine. – 2017. – NS2. – P. 104-104. (in Russian)]
8. Alegiani A.C. et al. Comprehensive analysis of early fractional anisotropy changes in acute ischemic stroke // PLoS One. – 2017. – V.12. – N11. – P. e0188318.
9. Baird A. E., Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 1998. – V.18., N6. – P. 583-609.
10. Choi S.H. et al. Track-density ratio mapping with fiber types in the cerebral cortex using diffusion-weighted MRI // Frontiers in Neuroanatomy. – 2021. – V.15. – P. 715571.

11. Demeestere J. et al. Review of perfusion imaging in acute ischemic stroke: from time to tissue // *Stroke*. – 2020. – Т. 51. – N3. – P. 1017-1024.
12. Ji P., Chen D., Wei L. Diffusion tensor imaging combined with nerve fiber bundle tracing in acute cerebral infarction // *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. – 2023. – V.16. – N1. – P. 100504.
13. MacIntosh B.J., Graham S.J. Magnetic resonance imaging to visualize stroke and characterize stroke recovery: a review // *Frontiers in neurology*. – 2013. – V.4. – P. 60.
14. Qin Y. et al. DTI-ALPS: An MR biomarker for motor dysfunction in patients with subacute ischemic stroke // *Frontiers in Neuroscience*. – 2023. – V.17. – P. 1132393.
15. Seo J.P., Yun S.H. Injury of the Corticofugal Tract from the Secondary Motor Area in Middle Cerebral Territory Infarction: A DTI Study // *medRxiv*. – 2023. – P. 2023.03. 02.23286661.
16. Yuen M.M. et al. Portable, low-field magnetic resonance imaging enables highly accessible and dynamic bedside evaluation of ischemic stroke // *Science advances*. – 2022. – V.8. – N16. – P. eabm3952.
17. Zhang H. et al. Exploring the Structural Plasticity Mechanism of Corticospinal Tract during Stroke Rehabilitation Based Automated Fiber Quantification Tractography // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2024. – P. 15459683241249115.

### Информация об авторах

*Гизатуллин Ринат Раисович* – ассистент кафедры неврологии, аспирант кафедры неврологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: gizatullinrt@neuroufa.ru

*Байков Денис Энверович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: d-baikov@mail.ru

*Ахмадеева Лейла Ринатовна* – доктор медицинских наук, магистр клинической психологии, профессор кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: leila\_ufa@mail.ru

*Байкова Галина Владимировна* – доцент кафедры педиатрии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: d-baikov@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.10.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616-006.494-073.756.8

3.1.25 Лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.19 EDN: YLXXQM

**АНАЛИЗ МЕТОДИК НОРМАЛИЗАЦИИ ДАННЫХ МРТ И СЕГМЕНТАЦИИ ЗОН ИНТЕРЕСА ПРИ РУТИНИЗАЦИИ РАДИОГЕНОМНОГО ПОДХОДА К ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛИОМ**© Маслов Н.Е.<sup>1,2</sup>, Валенкова Д.А.<sup>3</sup>, Труфанов Г.Е.<sup>1</sup>, Моисеенко В.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2<sup>2</sup>Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Россия, пос. Песочный, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68А<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ», Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5Ф*Резюме*

**Цель.** Поиск дополнительных радиомических предикторов IDH-статуса диффузных глиом взрослых, потенциально применимых в условиях первичных диагностических мероприятий.

**Методика.** Ретроспективный сравнительный статистический анализ радиомических характеристик 46 традиционных МР-исследований головного мозга пациентов с диффузными глиомами взрослых и известным IDH-статусом с использованием методик препроцессинга исходных данных визуализации HistogramMatching, ScaleIntensity и инструментов сегментации зон интереса LevelTracing, GrowingFromSeeds.

**Результаты.** Установлена наиболее эффективная комбинация инструментов препроцессинга/сегментации – ScaleIntensity и LevelTracing соответственно. С её помощью выявлены 5 достоверных радиомических предикторов IDH-статуса, являющихся характеристиками текстурной неоднородности зон интереса на воксельном уровне.

**Заключение.** Доказана возможность разработки статистически достоверной мультипараметрической предиктивной модели IDH-статуса на основе данных традиционных импульсных последовательностей в условиях малой технически разнородной выборки. Сделан вывод о предпочтительном использовании относительно унифицированных методик предобработки исходных данных визуализации и оператор-зависимых инструментов сегментации. Выявленные радиомические характеристики, вероятно, на воксельном уровне иллюстрируют выраженность феномена морфологической гетерогенности опухолевых образований. Планируется внедрение принципов машинного обучения в процесс разработки предиктивной модели.

*Ключевые слова:* глиальные опухоли, морфологическая гетерогенность, нейровизуализация, радиогеномика, радиомика, МРТ, IDH-статус

**ANALYSIS OF MRI NORMALIZATION TECHNIQUES AND ROI SEGMENTATION TOOLS DURING ROUTINIZATION OF RADIOGENOMIC APPROACH TO GLIOMAS IMAGING**Maslov N.E.<sup>1,2</sup>, Valenkova D.A.<sup>3</sup>, Trufanov G.E.<sup>1</sup>, Moiseenko V.M.<sup>2</sup><sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Saint Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological), 68A, Leningradskaya St., St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», 5F, Professor Popov St., 197022, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** To discover additional radiomic IDH status predictors in adult-type diffuse gliomas that can be potentially applicable under conditions of primary diagnosis.



**Methods.** Retrospective comparative statistical analysis of radiomic features extracted from 46 brain MRI in adult-type diffuse gliomas with known IDH status using HistogramMatching, ScaleIntensity preprocessing techniques and LevelTracing, GrowingFromSeeds segmentation tools.

**Results.** The most effective combination of preprocessing/segmentation tools has been established - ScaleIntensity and LevelTracing, respectively. 5 reliable radiomic IDH status predictors revealing ROIs' textural heterogeneity at the voxel level were identified.

**Conclusion.** The possibility of developing a statistically reliable multiparametric IDH status predictive model based on traditional MRI data has been proved under conditions of small and technically heterogeneous sample. Presumably the use of relatively unified preprocessing methods and operator-dependent segmentation tools is preferred. The revealed radiomic features probably illustrate the degree of tumors' morphological heterogeneity. Machine learning principles are planned to be introduced into the process of the predictive model creation.

**Keywords:** glial tumors, morphological heterogeneity, neuroimaging, radiogenomics, radiomics, MRI, IDH status

## Введение

С позиций общей заболеваемости глиальные опухоли считаются относительно редкими новообразованиями – 6,6 случаев на 100 тыс. населения в год [2]. Тем не менее, они представляют одну из самых серьёзных проблем в онкологии по причине низкой частоты благоприятных исходов (2-летняя выживаемость пациентов с глиобластомой – 26-33%) и необходимости ранней диагностики с последующим своевременным оказанием специализированной высокотехнологичной медицинской помощи [5, 11]. В условиях отсутствия убедительного прогресса по повышению эффективности лечения глиом представляется актуальной попытка сокращения временных затрат на принятие клинических и в том числе диагностических решений.

Согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 г. и Практическим рекомендациям по лекарственному лечению первичных опухолей ЦНС от 2023 г., первым этапом молекулярно-генетического тестирования с целью дифференциальной диагностики патоморфологических форм диффузных глиом взрослых является определение IDH-статуса, являющегося важным и относительно независимым прогностическим фактором [6, 15]. Наличие IDH-мутации ассоциировано с практически вдвое большей выживаемостью на фоне проведённого хирургического лечения, а также радио- и химиотерапии [3].

При этом инициальное неинвазивное определение IDH-статуса с помощью принципов радиомики при должной прогностической эффективности разрабатываемой модели обладает рядом потенциальных преимуществ по отношению к текущему диагностическому стандарту. Такой подход, характеризуясь несопоставимо меньшими временными затратами, позволит оптимизировать маршрутизацию пациентов и избежать известных рисков возникновения постбиопсийных осложнений, усугубляющих состояние пациента – последнее особенно актуально при необходимости проведения серийных биопсий ввиду наличия феномена морфологической гетерогенности, в то время как благодаря радиомическому подходу станет возможной неинвазивная оценка опухолевого субстрата во всей его совокупности. Помимо этого, применение «виртуальных» диагностических инструментов минимизирует финансовые затраты [12].

За последнее десятилетие были опубликованы результаты многочисленных зарубежных исследований, посвящённых радиомике в онкологии, в частности, при прогнозировании IDH-статуса глиальных опухолей [7, 8]. Однако, многие из них на сегодняшний день сосредоточены на применении дорогостоящих методик нейровизуализации, зачастую недоступных при подозрении на глиому в условиях первичных диагностических мероприятий [9, 13].

Цель исследования заключается в поиске дополнительных и повышении прогностической эффективности ранее нами выявленных IDH-ассоциированных радиомических характеристик в структуре разрабатываемой предиктивной статистической модели на основе традиционных данных медицинской визуализации посредством анализа эффективности применения альтернативных методик нормализации исходных МР-изображений и инструментов сегментации зон интереса [4].

## Методика

Проведён ретроспективный анализ первичных данных МРТ головного мозга 46 пациентов с глиальными опухолями и впоследствии идентифицированным IDH-статусом за 2021–2023 гг. из архивов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (n = 31) и ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» (n = 15). Критерии включения в исследование: гистологически верифицированное первичное объёмное образование глиального ряда; идентифицированный IDH-статус; наличие данных импульсной последовательности T2FLAIR в структуре протокола исследования. Критерии исключения: предшествующие оперативные вмешательства в зоне интереса, химио- и радиолечение; аномалии развития головного мозга; артефакты, снижающие качество интерпретации изменений в зоне интереса.

Распределение исследованных образований по гистологическому диагнозу и IDH-статусу представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение исследованных образований по гистологическому диагнозу и IDH-статусу

Распределение образований по гистологическому диагнозу и IDH-статусу		n (%)
Гистологический диагноз	Глиобластома G4	22 (48%)
	Олигодендроглиома G3	7 (15%)
	Астроцитомы G3	5 (11%)
	Астроцитомы G4	5 (11%)
	Олигодендроглиома G2	3 (6.5%)
	Астроцитомы G2	2 (4.3%)
	Глиосаркома G4	2 (4.3%)
IDH-статус	wildtype	24 (52%)
	mutant	22 (48%)

Из табл. 1 следует, что большинство образований составляли глиобластомы 4 степени злокачественности. Данный гистологический тип (а также глиосаркомы G4) характеризуется отсутствием IDH-мутаций. Таким образом, были проанализированы 22 глиобластомы G4 и 2 глиосаркомы G4 (IDH-wt), а также 22 образования, характеризовавшиеся наличием IDH-мутаций, представленные олигодендроглиомами (G2-3) и астроцитомами (G2-4).

МР-исследования проводились на томографах 15 производителей с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл.

Эффективность методики предобработки исходных данных визуализации по принципу сопоставления гистограмм (HistogramMatching) (описание инструмента и результаты освещались нами ранее) сравнивалась с таковой для альтернативного способа препроцессинга – ScaleIntensity («методика задания интенсивности») [4]. ScaleIntensity позволяет изменять диапазон интенсивностей изображения, трансформируя значения вокселей по шкале серого в массиве так, чтобы они находились в заданном пределе. Это достигается путем применения линейного преобразования к каждому элементу массива по формуле

$$OutputPixel = \frac{(inputPixel - inputMin) * (outputMax - outputMin)}{(inputMax - inputMin)} + outputMin$$

, где inputPixel – входной пиксель, значение которого нужно изменить; inputMin и inputMax – минимальные и максимальные значения интенсивности входного массива; outputMin и outputMax – минимальные и максимальные значения для выходного диапазона (по умолчанию outputMin = 0, outputMax = 1)

На рис. 1 представлены гистограммы первоначальных и итоговых изображений после применения функции ScaleIntensity (4 модальности: T2FLAIR, T1CE, T1FS, T2).

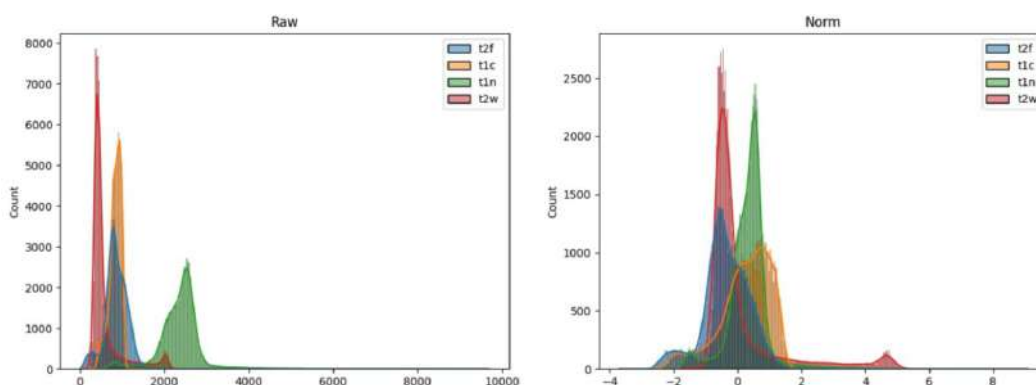


Рис. 1. Слева – гистограммы исходных изображений МРТ головного мозга, справа – гистограммы тех же изображений после применения функции ScaleIntensity и приведения значений интенсивности к заданному диапазону.

Сегментация («оконтуривание») зон интереса выполнялась с помощью методик LevelTracing и GrowingFromSeeds с последующим сравнением эффективности применения каждой из них.

Принцип работы инструмента LevelTracing («посредовое калькирование») заключается в необходимости оператор-зависимого выбора оптимальной конфигурации замкнутого контура зоны интереса на уровне среза среди множества таковых, предлагаемых автоматически на основании идентичности интенсивности вокселей по ходу текущей границы относительно данного показателя для того вокселя, на который указывает курсор в настоящий момент, с последующим добавлением в выделенный сегмент всей области внутри избранного предела [14]. По окончании сегментации нежелательные «выбросы» могут быть удалены вручную с целью минимизации случайных включений в зону интереса участков визуально неизменной ткани мозга и приведения контуров к наибольшему соответствию таковым для области структурных изменений согласно субъективной интерпретации рентгенолога.

При использовании методики GrowingFromSeeds («прорастание семян») оператор вручную отмечает участки произвольных формы и размера в пределах так называемых «исходной» и «фоновой» областей (в данном случае – зона патологического МР-сигнала и визуально не изменённое вещество мозга соответственно). Следующий шаг – инициализация распространения вводных заданных меток на весь объём изображения на основе принципа клеточного автомата, подобно развитию растения из посеянного в почву семени. Таким образом, классификации подвергаются все воксели в пределах изображения [14]. В случае неудовлетворённости предварительным результатом сегментации перед окончательным его применением оператор имеет возможность «посеять» дополнительные «семена» в пределах как исходной, так и фоновой областей с тем, чтобы посредством повторной инициализации вновь оценить соответствие итогов автоматического разделения условно «здоровой» и «поражённой» зон субъективной интерпретации рентгенолога. Также при использовании данного инструмента как менее оператор-зависимого по отношению к выделенной области применялась автоматическая методика «медианного сглаживания», исключая «заострённые» выбросы и заполняющая мелкие «просветы» в структуре сегмента в соответствии с заданным размером (в данном случае kernel – 2 мм) (рис. 2).

В качестве зоны интереса была традиционно определена вся ассоциирующаяся с опухолевым поражением область гиперинтенсивного МР-сигнала на T2FLAIR с захватом связанных кистозных и/или некротических, геморрагических и обызвествлённых компонентов, так как данный подход призван существенно ускорить процесс сегментации в рамках первичного МР-исследования, а также до определённой степени стандартизировать его, нивелируя потенциальные разночтения в процессе идентификации тех или иных конкретных структурных компонентов образования, учитывая вышеописанный оператор-зависимый характер сегментации.

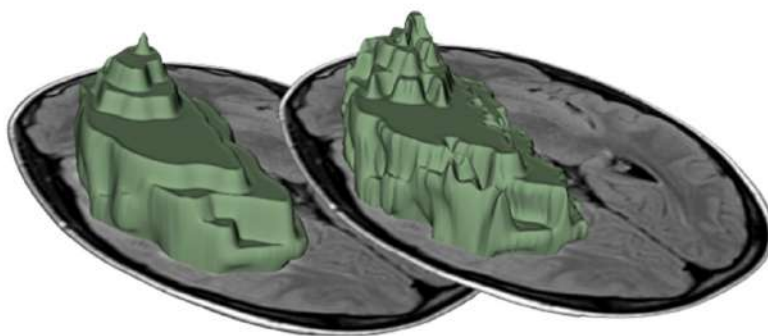


Рис. 2. Слева – пример результата построения 3D модели зоны интереса с использованием инструмента GrowingFromSeeds и методики медианного сглаживания, справа – маска той же области, выполненная с помощью LevelTracing.

Для каждой зоны интереса суммарно была извлечена 851 радиомическая характеристика – 107 базовых признаков из 7 классов, а также дополнительные радиомические данные, экстрагированные при помощи дискретного вейвлет-преобразования, включающего 8 фильтров (first order – 18, GLSZM – 16, NGTDM – 5, GLRLM – 16, GLDM – 14, GLCM – 24, shape – 14 – всего 107) +  $8 \times 93$  (без shape) = 851).

Прогнозный анализ основывался на логистической регрессии для получения вероятности принадлежности каждого образования к группе IDH-мутантных. В качестве регрессионной модели использовался алгоритм Least Absolute Shrinkage and Selection Operation (LASSO). Штрафной коэффициент (лямбда) был выбран таким образом, чтобы обеспечить ошибку оценки ниже одного стандартного отклонения от минимальной, полученной при 10-кратной перекрёстной проверке, и при этом быть максимально экономным.

В связи с относительно небольшим объёмом выборки, с целью получения результатов по распределению данных применялся непараметрический тест (тест Мэнна-Уитни). Далее оценивалась производительность статистической модели путём построения ROC-кривых на основе бутстреп-пересчёта (100 итераций) с использованием тех же процедур выбора переменных и расчёта коэффициентов логистической регрессии.

## Результаты исследования

Была проанализирована прогностическая эффективность предикторов IDH-статуса, выявленных при помощи всех возможных комбинаций заявленных методик предобработки исходных изображений и выделения зон интереса. Признаки, полученные при использовании инструмента сегментации GrowingFromSeeds, продемонстрировали стабильно худшие показатели независимо от предшествовавшей методики предобработки данных визуализации. В свою очередь при сегментации с помощью LevelTracing на точность разрабатываемой предиктивной модели практически не оказывала влияние методика препроцессинга. Однако наибольшее количество статистически достоверных предикторов IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых с относительно высокими значениями площади под ROC-кривой продемонстрировала модель, основанная на сочетании нормализации исходных изображений по методике ScaleIntensity и выделения зон структурных изменений вещества головного мозга с помощью инструмента LevelTracing (табл. 2).

Обращает на себя внимание принадлежность 4 (DE (HNN), DNUN (HNN), DV (HNN), DV (HLH)) из 5 выявленных предикторов IDH-статуса к одному классу – Gray Level Dependence Matrix (GLDM – «матрица яркостной зависимости»). Показатели матрицы включают 14 характеристик пространственных связей между созависимыми вокселями. Яркостная зависимость определяется количеством связанных вокселей, расположенных на удалении  $\delta$  и зависящих от центрального вокселя (рис. 3). Соседний воксель с уровнем серого  $j$  считается зависимым от центрального вокселя с уровнем серого  $i$ , если  $|i-j| \leq \alpha$ ,

где  $\alpha$  – пороговое значение зависимости. В матрице яркостной зависимости  $P(i, j) - (i, j)$  описывает количество раз, когда воксель с уровнем серого  $i$  и с  $j$  зависимых вокселей встречается в изображении [16].

Таблица 2. Прогностическая эффективность выявленных предикторов IDH-статуса диффузных глиом взрослых в зависимости от использованных методик предобработки исходных изображений и сегментации зон интереса

Препроцессинг	Сегментация	Радиомические характеристики – предикция IDH-статуса (площадь под ROC-кривой, $p < 0,01$ )					
		DE (HHH)	DNUN (HHH)	DV (HHH)	DV (HLH)	SAE (LHL)	Sphericity
Histogram Matching	Level Tracing	0,766 [0,627-0,880]	0,766 [0,627-0,880]	0,755 [0,604-0,864]	0,750 [0,604-0,864]	0,680 [0,537-0,813]	0,657 [0,516-0,796]
Histogram Matching	Growing From Seeds	0,729 [0,572-0,850]	0,731 [0,572-0,850]	0,745 [0,597-0,868]	0,733 [0,572-0,850]	0,654 [0,501-0,795]	0,696 [0,548-0,832]
Scale Intensity	Level Tracing	0,764 [0,605-0,879]	0,766 [0,605-0,879]	0,770 [0,605-0,879]	0,745 [0,580-0,861]	0,750 [0,605-0,879]	0,661 [0,505-0,804]
Scale Intensity	Growing From Seeds	0,748 [0,580-0,861]	0,748 [0,580-0,861]	0,789 [0,632-0,897]	0,736 [0,580-0,861]	0,695 [0,529-0,824]	0,695 [0,529-0,824]

Примечание: зелёным выделены наиболее оптимальная комбинация инструментов и наилучшие результаты, полученные с её помощью; красным отмечены статистически недостоверные предикторы IDH-статуса в зависимости от комбинации препроцессинга/сегментации (DE – Dependence Entropy, DNUN – Dependence Non Uniformity Normalized, DV – Dependence Variance, SAE – Small Area Emphasis)

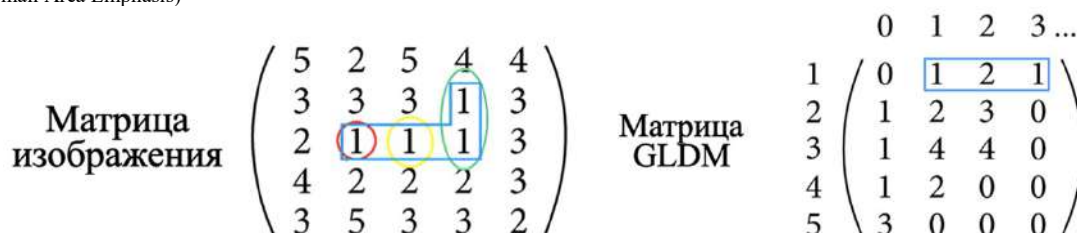


Рис. 3. Пример матрицы яркостной зависимости ( $\alpha=0, \delta=1$ ): показатель, равный 1, в положении (1, 1) означает, что воксель со значением интенсивности по шкале серого 1 и одним зависимым вокселем встречается в матрице изображения один раз (выделен красным); показатель, равный 2, в положении (1, 2) означает, что в матрице изображения присутствуют 2 вокселя со значениями интенсивности 1 и двумя зависимыми вокселями (выделены зелёным); показатель, равный 1, в положении (1, 3) означает, что воксель со значением интенсивности 1 и тремя зависимыми вокселями встречается лишь однажды (жёлтый цвет) [10].

Иными словами, элементы матрицы отражают зависимость между интенсивностью вокселей по шкале серого, основываясь на их пространственном расположении, предоставляя информацию о том, насколько часто в структуре изображения встречаются группы связанных вокселей с одинаковым уровнем серого. Каждый элемент матрицы представляет собой коэффициент корреляции между двумя уровнями серого: если два уровня серого сильно зависят друг от друга, то соответствующий элемент матрицы будет иметь высокое значение, и наоборот - если уровни серого независимы, то элемент будет близок к нулю.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достоверно большей текстурной гетерогенности зон интереса образований IDH-дикого типа по сравнению с таковыми для IDH-мутантных опухолей в пределах проанализированной выборки (рис. 4, табл. 3).

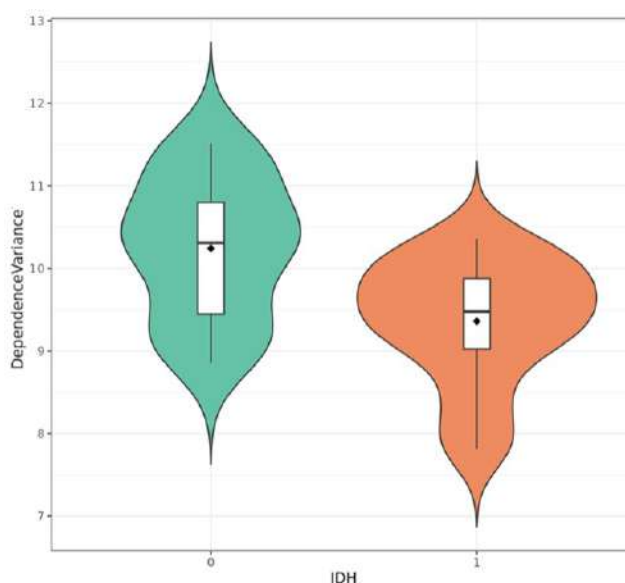


Рис. 4. Пример распределения значений одной из наиболее прогностически эффективных радиомических характеристик DependenceVariance (ННН) в зависимости от IDH-статуса. DV вычисляется как сумма квадратов отклонений размеров зависимостей от их среднего значения, что позволяет оценить степень гетерогенности в размерах зависимостей. Таким образом, более высокое значение признака указывает на выраженную неоднородность размеров локальных зон, что может свидетельствовать о более сложной текстуре зоны интереса.

Таблица 3. Одновариантный предиктивный анализ (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – IDH-мутантные опухоли).

Dependence Variance, median [Q25-75]	IDH 0 (n = 24)	IDH 1 (n = 22)	n	p	test
	10.3 [9.45; 10.8]	9.48 [9.02; 9.88]	46	<0.01	Mann-Whitney

Большинство выявленных в данном исследовании предикторов являются статистически значимыми при условии использования 8 вейвлет-фильтров, благодаря которым исходное трёхмерное изображение «раскладывается» на 8 наборов коэффициентов (LLL, LLH, LHL, LHH и HLL, HLH, NHL, ННН), все из которых, кроме LLL, являются «детализирующими», соответствуют высокочастотной части сигнала и содержат детальную информацию об изображении, в частности с их помощью, согласно вышеизложенным результатам, были получены 3 наиболее значимых предиктора IDH-статуса.

### Обсуждение результатов исследования

Известно, что высокая внутриопухолевая гетерогенность, проявляющаяся в том числе различиями клеточного фенотипа и неравномерным распределением субпопуляций опухолевых клеток, ассоциирована с худшим прогнозом [1]. В ходе исследования было показано, что, в рамках представленной когорты пациентов, зоны интереса глиом IDH-дикого типа с практически вдвое меньшей общей выживаемостью по сравнению с IDH-мутантными образованиями характеризовались достоверно большей текстурной неоднородностью. Таким образом, можно сделать предположение о наличии прямой корреляции между гетерогенностью зон интереса на воксельном уровне и морфологической неоднородностью как образований, так и

ассоциированных с ними перифокальных структурных изменений, обусловленных вазогенным отёком и достоверно не идентифицируемой контраст-негативной опухолевой инфильтрацией на его фоне.

Несмотря на отсутствие убедительных различий между прогностической значимостью выявленных радиомических признаков в зависимости от методики препроцессинга (при сегментации с помощью инструмента LevelTracing), при использовании ScaleIntensity в качестве статистически достоверного предиктора проявила себя характеристика Small Area Emphasis. Вероятно, это связано с тем, что данный вид предобработки привнёс элемент стандартизации в процесс нормализации, не требуя использования некоего «эталонного» набора изображений с целью «приравнивания» к его сигнальным характеристикам таковых для вводных данных, в отличие от методики HistogramMatching. При этом сопоставимый результат по количеству и качеству выявленных предикторов, иллюстрирующих, как было сказано выше, неравномерность распределения вокселей разной интенсивности, вероятно, объясняется глобально схожим механизмом нормализации в структуре обеих методик препроцессинга, направленным как раз на «усреднение» сигнальных характеристик изображений.

Примечательно, что вновь выявленная характеристика относится не к GLDM, а к иному классу – Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM – «матрица размеров зон с определёнными уровнями серого»), позволяющему анализировать частоту встречаемости зон различных размеров (с разным объёмом групп вокселей) с одинаковыми уровнями серого в пределах области интереса. Более высокие значения SAE указывают на наличие большого количества таких маленьких зон, что может свидетельствовать о сложной и неоднородной текстуре, в то время как низкие значения, наоборот, характеризуют более гомогенную текстуру с меньшим количеством мелких изменений. Таким образом, данный результат соотносится с вышеизложенным, согласно которому одной из недоступных для «невооружённого» взгляда устойчивой особенностью образований IDH-дикого типа при радиогеномном подходе к МР-визуализации является их более выраженная текстурная гетерогенность на воксельном уровне.

Превосходство прогностической эффективности разрабатываемой модели при использовании инструмента сегментации LevelTracing независимо от методики препроцессинга исходных данных визуализации может быть связано с присущей ему большей оператор-зависимостью, заключающейся в необходимости активного выбора контура зоны интереса в пределах среза среди множества предложенных автоматически. В этом и заключается полуавтоматизированный характер методики. Помимо этого, она позволяет «скрыть» финальный результат сегментации, благодаря чему рентгенолог получает возможность вновь в совокупности оценить соответствие размеченной области заявленной зоне интереса и, при необходимости, внести коррективы. В то же самое время, как было сказано выше, инструмент GrowingFromSeeds направлен на исходное автоматическое построение трёхмерной области интереса на основании заданных рентгенологом произвольных участков в пределах условно «поражённой» и «здоровой» областей. При неудовлетворённости результатами необходимо инициализировать построение модели заново или вносить изменения вручную (так же с возможностью «скрыть» итоговый результат сегментации). Риск возникновения необходимости повторной инициализации процесса обратно пропорционален степени текстурного соответствия потенциальной зоны интереса произвольно отмеченному в её пределах участку, на основании характеристик которого будет осуществляться построение модели всей области структурных изменений. Таким образом, на практике данный подход не предлагает убедительное решение по ускорению процесса сегментации при работе с высококачественными глиомами с присущей им высокой текстурной неоднородностью несмотря на меньшую оператор-зависимость. Помимо этого, он может провоцировать некую предрасположенность оператора к автоматически выделенной зоне интереса, на фоне чего последующие правки могут быть проигнорированы или носить некорректный характер, особенно в условиях первичного диагностического поиска, зачастую характеризующегося в рутинной практике скудным временным ресурсом.

## Заключение

В ходе исследования была проанализирована эффективность применения альтернативных методик нормализации исходных МР-изображений и инструментов сегментации зон интереса. В результате выявлены дополнительные прогностически эффективные радиомические предикторы IDH-статуса диффузных глиом взрослых и доказана возможность разработки статистически



достоверной мультипараметрической предиктивной модели на основе данных традиционных импульсных последовательностей в условиях малой технически разнородной выборки. Высокую прогностическую эффективность продемонстрировал анализ изображений при использовании комбинации инструментов ScaleIntensity и LevelTracing, в связи с чем был сделан вывод о предпочтительном использовании относительно унифицированных методик предобработки, нацеленных в частности на усреднение сигнальных характеристик, и оператор-зависимых инструментов сегментации.

Все статистически достоверные предикторы IDH-статуса являются характеристиками текстурной неоднородности зоны интереса на воксельном уровне, что может быть иллюстрацией выраженности феномена морфологической гетерогенности опухолевых образований.

Следующим этапом исследования является оценка воспроизводимости результатов на альтернативной выборке, а также внедрение в процесс разработки предиктивной модели принципов машинного обучения. Помимо этого, планируется попытка интерпретация результатов, согласно которым большинство статистически достоверных предикторов IDH-статуса было получено с использованием вейвлет-фильтров. Также, исходя из выявленного преимущества использования одного из инструментов сегментации, целесообразно осветить вопрос степени влияния её точности на прогностическую эффективность описанных радиомических признаков с учётом того, что все из них (за исключением Sphericity) являются характеристиками не формы, а именно текстурной неоднородности зон интереса.

## Литература (references)

1. Геращенко Т.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Крахмаль Н.В. и др. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). – 2017. – Т.9, №1(32). – С. 60-72. [Gerashchenko T.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Krokmal N.V. i dr. *Acta Naturae (russkozyazhnaya versiya)*. *Acta Naturae* (Russian version). – 2017. – V.9., N1(32). – P. 60-72. (in Russian)]
2. Грецики К.В., Токарев А.С. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению // *Нейрохирургия*. – 2021. – Т.23., №1. – С. 124-134. [Gretskikh K.V., Tokarev A.S. *Neirokhirurgiya*. *Neurosurgery*. – 2021. – V.23., N1. – P. 124-134. (in Russian)]
3. Крылов В.В., Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. Морфогенетическая характеристика глиальных опухолей у взрослых в классификациях ВОЗ 2007, 2016, 2021 гг. Изменения классификаций и их значение для клинической практики // *Нейрохирургия*. – 2023. – Т.25., №3. – С. 135-148. [Krylov V.V., Evzikov G.Yu., Kobayakov G.L. *Neirokhirurgiya*. – 2023. – V.25., N3. – P. 135-148. (in Russian)]
4. Маслов Н.Е., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М., Валенкова Д.А. и др. Разработка принципов адаптации радиогеномного подхода к визуализации глиальных опухолей в рамках инициальных диагностических мероприятий // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. – 2024. – Т.14., №1. – С. 168-176. [Maslov N.E., Trufanov G.E., Moiseenko V.M., Valenkova D.A. i dr. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. – 2024. – V.14, N1. – P. 168-176. (in Russian)]
5. Трашков А.П., Спиринов А.Л., Цыган Н.В., Артеменко М.Р. и др. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения // *Педиатр*. – 2015. – Т.6., №4. – С. 75-84. [Trashkov A.P., Spirin A.L., Tsygan N.V., Artemenko M.R. i dr. *Pediatr*. – 2015. – T.6., N4. – P. 75-84. (in Russian)]
6. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // *Злокачественные опухоли*. – 2022. – Т.12. – №3S2-1. – С. 113-140. [Ulitin A. Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobayakov G.L. i dr. *Zlokachestvennyye opukholi*. – 2022. – V.12., N3S2-1. – P. 113-140. (in Russian)]
7. Chang K., Harrison X Bai, Hao Zhou, Chang Su. Residual convolutional neural network for the determination of IDH status in low-and high-grade gliomas from MR imaging // *Clinical Cancer Research*. – 2018. – V.24., N5. – P. 1073-1081.
8. Choi Y., Nam Y., Lee Y.S., Kim J. et al. IDH1 mutation prediction using MR-based radiomics in glioblastoma: comparison between manual and fully automated deep learning-based approach of tumor segmentation // *European Journal of Radiology*. – 2020. – V. 128. – P. 109031.



9. Hashido T., Saito S., Ishida T. Radiomics-based machine learning classification for glioma grading using diffusion-and perfusion-weighted magnetic resonance imaging // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2021. – V.45. – N4. – P. 606-613.
10. Jain M., Rai C.S., Jain J. A Novel Method for Differential Prognosis of Brain Degenerative Diseases Using Radiomics-Based Textural Analysis and Ensemble Learning Classifiers // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2021. – V.2021. – N1. – P. 7965677.
11. Kamiya-Matsuoka C., Gilbert M.R. Treating recurrent glioblastoma: an update // CNS Oncology. – 2015. – V.4(2). – P. 91-104.
12. Li Y. et al. Noninvasive determination of the IDH status of gliomas using MRI and MRI-based radiomics: impact on diagnosis and prognosis // Current Oncology. – 2022. – V.29. – N10. – P. 6893-6907.
13. Lin K. et al. Glioma grading prediction using multiparametric magnetic resonance imaging-based radiomics combined with proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging // Medical physics. – 2022. – V.49. – N7. – C. 4419-4429.
14. Pinter C., Lasso A., Fichtinger G. Polymorph segmentation representation for medical image computing // Computer methods and programs in biomedicine. – 2019. – V.171. – P. 19-26.
15. Smith H.L., Wadhvani N., Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors // Neurotherapeutics. – 2022. – V.19. – N 6. – P. 1691-1704.
18. Sun C., Wee W.G. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification // Computer Vision, Graphics, and Image Processing. – 1983. – V.23. – N3. – P. 341-352.

### **Информация об авторах**

*Маслов Никита Евгеньевич* – аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова». E-mail: atickinwallsome@gmail.com

*Валенкова Дария Андреевна* – инженер информационно-методического центра факультета компьютерных технологий и информатики СПбГЭТУ «ЛЭТИ». E-mail: dar.valenkova@gmail.com

*Труфанов Геннадий Евгеньевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, заведующий НИО лучевой диагностики ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. E-mail: trufanovge@mail.ru

*Моисеенко Владимир Михайлович* – член-корреспондент Российской академии наук, профессор, директор ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». E-mail: atickinwallsome@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.11.2024

Принята к печати 12.12.2024

## ОБЗОРЫ

УДК 616.37-002

3.1.25 Лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.20 EDN: OFRXCW

**ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ**© Лукашев А.Д.<sup>1</sup>, Курочкин С.В.<sup>2</sup>, Малков И.С.<sup>3</sup>, Мавляшова Д.Р.<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Российская Федерация, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, корпус 1<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыхова, Российская Федерация, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54<sup>3</sup>РМАНПО Минздрава России, Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36<sup>4</sup>Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ, Российская Федерация, 420043, Казань, ул. Чехова, 1А*Резюме*

**Цель.** Обзор, анализ современных литературных источников посвященных теме диагностики острого панкреатита.

**Методика.** Осуществлен поиск и обзор современных оригинальных публикаций в научной медицинской литературе, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению распространенности и лучевой диагностики острого панкреатита.

**Результаты.** Проведена оценка распространенности острого панкреатита, перечислены основные лучевые методы его диагностики, основными из них являются: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование. Рассмотрены преимущества и недостатки основных лучевых методов. Были определены и проанализированы перспективные методы раннего выявления панкреонекроза: КТ-перфузия и МР-перфузия.

**Заключение.** Проведенный анализ литературы показывает, что острый панкреатит является распространенным заболеванием, сопряжен с молниеносным течением и с наличием тяжелых осложнений, которые зачастую приводят к летальному исходу. Так ОП является потенциально смертельным заболеванием, уровень смертности от которого колеблется в зависимости от степени тяжести. Поэтому ранняя диагностика ОП и определение его тяжести является важной частью лечения. В обзоре были оценены различные методы лучевой визуализации, которые позволяют с высокой точностью своевременно диагностировать ОП: КТ, МРТ, МРХПГ, УЗИ, ЭРХПГ. Таким образом комплексный и мультимодальный подход в применении данных лучевых методов является ключом к эффективному лечению данного заболевания.

*Ключевые слова:* острый панкреатит, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

## ACUTE PANCREATITIS AND MODERN DIAGNOSTIC POSSIBILITIES

Lukashev A.D.<sup>1</sup>, Kurochkin S.V.<sup>2</sup>, Malkov I.S.<sup>3</sup>, Mavlyashova D.R.<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, building 1, 18, Kremlevskaya St., 420008, Kazan, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov", 54, Marshala Chuiikova St., 420103, Kazan, Russia<sup>3</sup>KGMA - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Postgraduate Education RMANPO of the Ministry of Health of Russia, 36, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia<sup>4</sup>Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine of the medical and Sanitary part Kazan (Volga region) Federal University, 1A, Chekhov St., 420043, Kazan, Russia*Abstract*

**Objective.** review, analysis of modern literature sources devoted to the topic of diagnosis of acute pancreatitis.

**Methods.** A search and review of modern original publications in the field of scientific medicine, among domestic and foreign authors, devoted to the study of the prevalence and radiological diagnosis of acute pancreatitis was carried out.

**Results.** The prevalence of acute pancreatitis is estimated, the main radial methods of its diagnosis are listed, the main ones are: computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound. Advantages and disadvantages of the main radial methods were considered. Promising methods of early detection of pancreonecrosis were determined and analyzed: CT-perfusion and MR-perfusion.

**Conclusion.** The analysis of the literature shows that acute pancreatitis is a common disease, associated with a lightning course and with the presence of severe complications, which often lead to death. Thus, OP is a potentially fatal disease, the mortality rate of which varies depending on the severity. Therefore, early diagnosis of OP and determination of its severity is an important part of treatment. In this review, various radial imaging modalities that allow timely diagnosis of OP with high accuracy were evaluated: CT, MRI, MRCP, ultrasound imaging, ERCP. Thus, an integrated and multimodal approach in the application of these imaging modalities is the key to effective treatment of this disease.

*Keywords:* Acute pancreatitis, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonography.

## Введение

Острый панкреатит (ОП) относится к числу наиболее частых хирургических заболеваний. На его долю приходится 5-10% ургентной патологии органов брюшной полости [1]. ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущее к физическим и финансовым потерям. [9]. Заболеваемость ОП в мире колеблется в пределах 5-30 случаев на 100 тыс. населения в год [34].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ОП, глобальная точечная распространенность панкреатита в 2017 г. составила 76,2 на 100 тыс. населения [26]. В Российской Федерации частота варьирует от 27 до 50 случаев на 100 тыс. взрослого населения в год [13]. Общее количество госпитализаций в исследовании Ahmed T Chatila, Mohammad Bilal и др. [12], в 2015 г. на долю ОП приходилось около 390 000 госпитализаций. В статье Lotte Voxhoorn, Rogier P Voermans и соавт. [14] сообщается, что у большинства пациентов наблюдается легкий ОП, который проходит самостоятельно и обычно проходит в течение 1 недели. Приблизительно у 20% пациентов развивается умеренный или тяжелый ОП с некрозом поджелудочной или парапанкреатической ткани, или органной недостаточностью, или и тем, и другим, со значительным уровнем смертности 20-40%. Важно отметить стойкую тенденцию к увеличению частоты встречаемости ОП тяжелой степени, с наличием значительного количества осложнений и высокой летальностью [24]. Изменилась и структура летальности при тяжелых формах ОП [31]. В настоящее время большая часть летальных исходов развивается в позднем периоде заболевания – фазе секвестрации (по причине развития и прогрессирования гнойно-септических осложнений). [6]. Количество посещений неотложной помощи с ОП увеличилось на 12% с 2006 г. при уровне смертности 0,5% [15].

Цель исследования – обзор, анализ современных литературных источников посвященных теме диагностики острого панкреатита.

## Лучевая диагностика

Одну из ключевых ролей диагностики ОП и его осложнений играют лучевые методы диагностики. Основными лучевыми методами диагностики являются: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Показания к применению данных методов: 1) Визуализация обычно необходима для диагностики ОП, когда клиническая ситуация неясна. 2) Для определения основной причины панкреатита. 3) Для оценки осложнений и тяжести заболевания, а также для планирования оперативного вмешательства [33].

**Ультразвуковое исследование.** УЗИ является методом визуализации первой линии для подтверждения диагноза ОП и исключения других причин острого живота, потому что это быстрое и легкое исследование, без ионизирующего облучения и его можно проводить у постели

больного [37]. Gyawali, M. и соавт. [20] подчеркивают, что УЗИ, будучи легкодоступным, дешевым и неинвазивным, является крайне полезным первоначальным инструментом для диагностики ОП, оценки состояния желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей, выявления скоплений жидкости и исключения других причин острого живота. Помимо оценки паренхимы поджелудочной железы (ПЖ), УЗИ используется для оценки состояния ЖП, билиарного дерева, перипанкреатических тканей и регионарных сосудистых структур. В то время как увеличенная и отечная ПЖ является классическим сонографическим признаком ОП, ПЖ может казаться сонографически нормальной при ОП. Тем не менее, сонографическая оценка в этих условиях имеет большое значение, поскольку оценку этиологических факторов, таких как конкременты в ЖП или признаки обструкции желчевыводящих путей, лучше всего проводить с помощью ультразвука. По данным Rocha APC и соавт. [33] трансабдоминальное УЗИ рекомендуется при поступлении в клинику пациентов с подозрением на ОП, поскольку лечение и последующее наблюдение зависят от этиологии панкреатита (например, холецистэктомия при билиарном панкреатите). Основной целью УЗИ является выявление желчных камней и вторично – для выявления дилатации желчных протоков и/или холедохолитиаза. По данным Walkowska J. и соавт. [39] чувствительность и специфичность обнаружения желчных камней с помощью УЗИ превышает 95%. Однако чувствительность значительно снижается, до 65%, если камни локализируются в воронке ЖП или диаметр камней составляет менее 3 мм. Одним из ограничений УЗИ является невозможность дифференциальной диагностики интерстициального и некротизирующего панкреатита, поскольку оно не позволяет оценить паренхимальную перфузию. Однако исследования, проведенные с использованием контрастных веществ, являются многообещающими [37]. К наиболее постоянным эхографическим признакам ОП относятся: увеличение размеров ПЖ; нечеткость или отсутствие границ ПЖ; снижение (реже повышение) эхогенности органа; наличие жидкости в сальниковой сумке, свободной брюшной полости и забрюшинной клетчатке. Цветовая доплерография позволяет при ОП визуализировать усиление кровотока [2]. Однако в исследовании Молчанова О. В. и др. [8] указывается, что применение методик цветовой и спектральной доплерографии затруднено из-за помех, связанных с парезом кишечника и трудностью визуализации ПЖ, наличием передаточной пульсации с аорты и т.д. Вероятно, поэтому в научной литературе практически не встречается сведений о состоянии гемодинамики в сосудах гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) при ОП. В основном рассматривается кровоснабжение паренхимы ПЖ в норме, при ОП, хронических панкреатитах, раке головки ПЖ. Дополнительным признаком ОП считается сдавление сосудов, расположенных в зоне ПЖ (в основном вен) [8]. УЗИ пациентов с ОП часто осложняется тем, что визуализация ПЖ затруднена из-за кишечной непроходимости и газа в кишечнике [25]. Вторым этапом УЗИ исследования является ЭУС. У пациентов с идиопатическим острым панкреатитом (ИОП) после отрицательных результатов рутинного обследования на билиарную этиологию (например, повторной ультрасонографии правого верхнего квадранта) рекомендуется проводить ЭУС в качестве второго этапа для оценки скрытого микролитиаза, новообразований или хронического панкреатита. Систематический обзор показал, что диагностическая эффективность ЭУС составляет 32-88% при выявлении билиарного сладжа или признаков хронического панкреатита [33]. Простота получения изображения ПЖ в непосредственной близости от датчика, отсутствие помех от кишечных газов при получении изображения и доступность высокочастотных ультразвуковых датчиков делает ЭУС очень полезной процедурой для исследования ИОП [30]. ЭУС позволяет выявить конкременты общего желчного протока и скрытые опухоли ПЖ, которые не выявляются на КТ или МРТ у больных с рецидивирующим ОП. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ЭУС может позволить дифференцировать очаговый панкреатит от опухолей ПЖ. Цветная доплерография позволяет оценить сосудистые осложнения, такие как артериальная псевдоаневризма или тромбоз портальной венозной системы [32]. Существует ряд причин, по которым ЭУС позволяет с высокой точностью выявлять билиарный микролитиаз. К ним относятся тесная связь ЖП со стенкой желудка/дуоденальной зоны; небольшое среднее расстояние между датчиком ЭУС и ЖП (0,5 мм); исследование всего ЖП, даже при ОП; использование высокочастотного зонда [32]. По данным Rana SS. и соавт. [30] в ряде исследований сравнивалась точность ЭУС с трансабдоминальным УЗИ, ЭРХПГ, КТ и МРТ/МРХПГ для выявления камней в общем желчном протоке. В большинстве исследований чувствительность ЭУС составляла 88-97%, а специфичность – 96-100%, что сопоставимо с ЭРХПГ.

**Компьютерная томография.** По данным клинических рекомендаций лечения ОП 2020 [10], выполнение КТ или МРТ органов брюшной полости в ранние сроки (72-96 часов от начала заболевания) рекомендуется при неясности диагноза и дифференциальной диагностике с другими

заболеваниями, при необходимости подтверждения тяжести по выявленным клиническим прогностическим признакам тяжёлого ОП, при отсутствии эффекта от консервативного лечения. По данным иностранных авторов [33] наиболее распространенными показаниями для первоначальной оценки КТ при ОП являются: (а) диагностическая неопределенность. (б) подтверждение тяжести заболевания на основании клинических предикторов тяжелой ОП. (с) отсутствие клинического улучшения после консервативного лечения или (d) при ухудшении клинического состояния.

КТ с контрастным усилением предпочтительна в условиях неотложной помощи и считается золотым стандартом у пациентов с ОП [19]. КТ с внутривенным введением контрастного вещества признана методом выбора диагностики ОП: во-первых, для определения объема панкреатических и внепанкреатических острых скоплений жидкости и, во-вторых, для выявления панкреонекроза. Эти два параметра были определены как прогностические показатели тяжести ОП [4]. Общеизвестно, что мультиспиральная КТ (МСКТ) является основным методом определения некроза ПЖ. Накопленный мировой опыт позволяет рассматривать КТ в качестве «золотого стандарта» диагностики состояния паренхимы ПЖ [5]. Однако стандартная МСКТ позволяет выявить некроз паренхимы с чувствительностью, близкой к 100%, не ранее чем через 72-96 ч. от манифестации болезни. Это обусловлено трудностями дифференцирования ишемии ткани и некроза в более ранние сроки. Точность выявления панкреатического некроза увеличивается с течением времени после 3 дней [40]. Последующие КТ органов брюшной полости рекомендуются выполнять при прогрессировании заболевания, при отсутствии эффекта от лечения и для уточнения локализации очагов нагноения перед выполнением дренирующих вмешательств с частотой исследований не реже, чем через каждые 7-10 дней [10]. По данным Busireddy КК. [17] КТ следует повторить при резком изменении клинической картины, например, при внезапном повышении температуры, снижении гематокрита или сепсисе. КТ также может быть полезна при установке катетера для дренирования и для оценки успеха лечения у пациентов, перенесших чрескожное дренирование или другие вмешательства.

КТ-исследование без внутривенного контрастирования обычно не применяется в связи с его низкой информативностью для выявления распространенности панкреонекроза. Нативное КТ-исследование позволяет только дифференцировать острый отечный панкреатит от других заболеваний органов брюшной полости, обнаружить другие явные изменения на рентгенограммах [7]. Контрастная КТ (с использованием йодированного контрастного вещества, вводимого внутривенно со скоростью 3-5 мл/с) рекомендуется при необходимости подтверждения диагноза, выявления (по возможности) причин и осложнений, исключения альтернативных причин боли в животе, оценки степени ОП, а также для предоперационного планирования [19].

Перспективным методом в раннем выявлении панкреонекроза является КТ-перфузия. Перфузионная КТ-томография позволяет выявить наличие микроциркуляторной недостаточности в ПЖ у пациентов с тяжелым ОП вследствие интрапанкреатического артериовасоспазма, который является основным виновником развития панкреонекроза [40]. Исследования Pieńkowska J и соавт. [28], Дюжева Т. Г. и др [4] доказывают, что перфузионная КТ позволяет прогнозировать некроз ПЖ на 1-2-й день ОП.

Тяжесть поражения ПЖ принято оценивать по КТ-индексу тяжести Balthazar – сумме баллов некроза ПЖ (критерий – объем некроза) и воспалительных изменений, наиболее значимые из которых определяются числом жидкостных скоплений [3]. Индекс тяжести КТ Бальтазара (CTSI) разрабатывался с 1990 г. [23] объединив оригинальную систему градации с наличием и степенью панкреонекроза. Комбинированная оценка CTSI оказалась более прогностически точной, чем оценка Balthazar, но и она имела ряд недостатков. Полученный с помощью индекса балл не коррелировал с последующим развитием органной недостаточности, внепанкреатических паренхиматозных осложнений или перипанкреатических сосудистых осложнений. В связи с этими ограничениями в 2004 году Mortele и коллеги предложили модифицированную и упрощенную систему оценки КТ, чтобы определить, можно ли использовать полученные с ее помощью баллы для более точного прогнозирования клинического исхода. Модифицированная система CTSI Мортела была проще в расчете и, как выяснилось, более тесно коррелировала с такими показателями исхода заболевания, как продолжительность пребывания в стационаре, необходимость хирургического вмешательства, а также случаи инфицирования, органной недостаточности и смерти, чем принятый в настоящее время индекс тяжести КТ Бальтазара [29]. По данным авторов Du J. и др. [18] предпочтительнее использовать модифицированную шкалу MCTSI, чем оценка по индексу тяжести КТ, так как она позволяет избежать пропуска диагноза умеренной и тяжелой ОП.

В зависимости от патологических изменений ОП можно разделить на два типа: интерстициальный отечный панкреатит (ИОП) и некротизирующий панкреатит. ИОП встречается чаще и представляет собой некротизирующее воспаление ПЖ. На КТ с контрастированием в паренхиме ПЖ наблюдается относительно однородное усиление, но отсутствуют неконтрастные (некротические) участки [16]. В связи с пересмотром классификации Атланта, была введена новая терминология для обозначения скоплений панкреатической жидкости. В зависимости от наличия или отсутствия некроза, жидкостные скопления в первые 4 недели называются острыми некротическими скоплениями или острыми перипанкреатическими скоплениями жидкости. После появления капсулы острые перипанкреатические скопления жидкости называют псевдокистами, а острые некротические скопления – отграниченным некрозом. Все они могут быть стерильными или инфицированными [38].

### Магнитно-резонансная томография

МРТ является ценным инструментом для оценки всего спектра заболеваний ПЖ и может быть использована для визуализации и стадирования ОП и его местных осложнений. Индекс тяжести МРТ (MRSI) имеет такое же значение для оценки тяжести ОП, как и индекс тяжести КТ (CTSI). МРХПГ – неинвазивный метод визуализации, точно отображающий морфологические особенности желчевыводящих и панкреатических протоков и являющийся перспективной альтернативой диагностической ЭРХПГ [27]. Преимуществами использования МРТ являются: 1) МРТ является диагностическим методом визуализации не имеющий лучевой нагрузки, что может подойти для пациентов с множественными исследованиями в динамике; 2) МРТ имеет меньше противопоказаний, чем КТ, и является надежным методом стадирования тяжести ОП, что имеет прогностическое значение для прогноза заболевания; 3) МРХПГ обладает уникальной возможностью получения неинвазивных изображений протоков ПЖ и может продемонстрировать возможное сужение псевдокисты ПЖ с панкреатическими протоками; 4) МРТ полезна для оценки интенсивности сигнала от экссудации жидкости или псевдокисты; для выявления локального кровоизлияния или псевдоаневризмы, что может помочь в планировании операции [19]. МРТ не менее эффективна, чем КТ, в определении наличия и распространенности панкреонекроза, а также в выявлении наличия, локализации и распространенности жидкостных скоплений, при этом этот метод превосходит КТ в оценке содержания жидкостных скоплений. Однако МРТ менее эффективно в определении пузырьков воздуха и кальцификации. В условиях неотложной помощи КТ и УЗИ являются предпочтительными методами визуализации из-за доступности, скорости и низкой стоимости [37].

На МРТ псевдокисты ПЖ имеют тонкую гладкую стенку, однородную интенсивность жидкостного содержимого на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) и T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), отсутствие некротических масс в жидкости (дифференциальная диагностика отграниченного панкреонекроза). МРТ с МРХПГ может быть полезна при планировании лечения псевдокист ПЖ путем оценки внутреннего содержимого и отображения взаимосвязи с желудком или двенадцатиперстной кишкой для планирования псевдоцистостомии. При хирургических показаниях важно визуализировать место разрыва панкреатического протока и степень его разрыва, по этой причине обычно выполняют T2-ВИ, а также МРХПГ и многоплоскостную реконструкцию [16]. Паренхима ПЖ может иметь нормальную или легкую гипоинтенсивность на T1-ВИ и гиперинтенсивность на T2-ВИ. Пятнистая гиперинтенсивность на T2-ВИ могла наблюдаться в перипанкреатической области, околопочечном пространстве и малой сальниковой сумке, где могут наблюдаться острые перипанкреатические скопления жидкости. ПЖ демонстрирует гомогенное контрастное усиление после внутривенного введения контрастного вещества, такого как Гадолиний ДТРА [35].

МР-перфузия может отражать ранние изменения панкреатического кровотока, что позволяет диагностировать панкреонекроз на ранней стадии заболевания путем количественного анализа перфузии панкреатической крови [35]. Применение МРТ в режиме динамического контрастирования (DCE-MRI) для оценки перфузии ПЖ способствует диагностике ОП и определению степени его тяжести. Перфузия ПЖ у пациентов с ОП ниже, чем у пациентов с нормальной ПЖ, и перфузия ПЖ имеет тенденцию к снижению по мере увеличения степени тяжести ОП [21].

Острое воспаление ПЖ демонстрирует ограниченную диффузию и может быть дифференцировано от нормальной ПЖ на основании результатов диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ, DWI) благодаря повышенному сигналу на DWI и сниженным значениям измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, ADC) [11]. DWI очень чувствительно к наличию

интерстициального отёчного панкреатита и поэтому позволяет дифференцировать его от других заболеваний со схожей клинической картиной. Основным ограничением DWI в ПЖ остается ее неспособность надежно дифференцировать массообразующие (mass-forming) ОП и опухоли, особенно протоковую аденокарциному, из-за перекрывающихся значений ADC. Поэтому DWI следует интерпретировать не изолированно, а в комплексе с физикальными и лабораторными данными, стандартными последовательностями МРТ, МРХПГ и контрастно-усиленным исследованием [36]. По данным Islim F. и соавт. [22] DWI может быть использована в качестве неинвазивного метода для выявления инфицирования жидкостных скоплений, связанных с ОП.

## Заключение

Проведенный анализ литературы показывает, что острый панкреатит является распространенным заболеванием, сопряжен с молниеносным течением и с наличием тяжелых осложнений, которые зачастую приводят к летальному исходу. Так ОП является потенциально смертельным заболеванием, уровень смертности от которого колеблется в зависимости от степени тяжести. Поэтому ранняя диагностика ОП и определение его тяжести является важной частью лечения. В обзоре были оценены различные методы лучевой визуализации, которые позволяют с высокой точностью своевременно диагностировать ОП: КТ, МРТ, МРХПГ, УЗИ, ЭРХПГ.

Трансабдоминальное УЗИ является скрининговым методом среди инструментальных методов и методом первой линии, в свою очередь КТ признан «золотым стандартом» в диагностике ОП, определения панкреонекроза и других осложнений. В то же время МРТ может предоставить дополнительную информацию о локализации и распространенности жидкостных скоплений. МРХПГ является значимым методом в диагностике билиарной обструкции, аномалий и поражений желчных и панкреатических протоков. Таким образом, комплексный и мультимодальный подход в применении данных лучевых методов является ключом к эффективному лечению данного заболевания.

## Литература (references)

1. Абакумов М.М., Андрияшкин В.В., Бреусенко В.Г. и др. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. – 2004. – М.: Триада-Х. – 640 с. [Abakumov M.M., Andrijashkin V.V., Breusenko V.G. et al. *Rukovodstvo po neotložnoj hirurgii organov brjushnoj polosti*. Guide to Emergency Abdominal Surgery – 2004. - М.: Triada-H. – P. 640. (in Russian)]
2. Глушков Н.И. и др. Современные методы ультразвуковой диагностики острого панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – №4-5. – С. 59-63. [Glushkov N.I. et al. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2007. – N4-5. – P. 59-63. (in Russian)]
3. Дюжева Т.Г. и др. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите //Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т.26., №2. – С. 15-24. [Djuzheva T.G. et al. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. Annals of Surgical Hepatology. – 2021. – V.26., N2. – P. 15-24. (in Russian)]
4. Дюжева Т.Г. и др. Значение перфузионной КТ в прогнозировании глубокого некроза поджелудочной железы и планировании ранних вмешательств при тяжелом остром панкреатите //Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – Т.28., №1. – С. 53-61. [Djuzheva T.G. et al. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. Annals of Surgical Hepatology – 2023. – V.28, N1. – P. 53-61. (in Russian)]
5. Дюжева Т.Г. и др. Паранепанкреатит без КТ-признаков некроза поджелудочной железы у больных острым панкреатитом //Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т.21., №2. – С. 68-72. [Djuzheva T.G. et al. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. Annals of Surgical Hepatology – 2018. – V.21., N2. – P. 68-72. (in Russian)]
6. Колотильщиков А.А. Выбор способа секвестрэктомии в лечении больных панкреонекрозом. – 2021. – Москва. – С. 134. [Kolotil'shnikov A.A. *Vybor sposoba sekvestrjektomii v lechenii bol'nyh pankreonekrozom*. The choice of sequestrectomy method in the treatment of patients with pancreatic necrosis. – 2021. – Moscow. – P. 134. (in Russian)]
7. Литвин А.А., Князева Е.Г., Филатов А.А. Современные возможности компьютерной томографии при визуализации острого панкреатита // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т.99., №3. – С. 170-176. [Litvin A.A., Knjazeva E.G., Filatov A.A. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. Bulletin of radiology and radiology. – 2018. – V.99., N3. – P. 170-176. (in Russian)]

8. Молчанова О.В. и др. Диагностика острого панкреатита в ранние сроки от начала заболевания по результатам комплексного ультразвукового исследования // Байкальский медицинский журнал. – 2012. – Т.115. – №8. – С. 26-31. [Molchanova O.V. et al. *Bajkal'skij medicinskij zhurnal*. Baikal Medical Journal. – 2012. – V.115. – N8. – P. 26-31. (in Russian)]
9. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т.2. – №4. – С. 62-71 [Podoluzhnyj V.I. *Fundamental'naja i klinicheskaja medicina*. Fundamental and Clinical Medicine. – 2017. – V.2. – N4. – P. 62-71. (in Russian)]
10. Клинические рекомендации «Острый панкреатит» // Российское Общество Хирургов – 2020. – 54 с. [Klinicheskie rekomendacii «Ostryj pankreatit» // *Rossijskoe Obshhestvo Hirurgov*. Clinical recommendations “Acute pancreatitis” // Russian Society of Surgeons – 2020. – 54 p. (in Russian)]
11. Abuzeid H., Ahmed A., Kamel O., Sabry K. Role of diffusion-weighted MR imaging in diagnosis of acute pancreatitis // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2020. – №51(1).
12. Ahmed T., Mohammad B. et al. *World J Clin Cases*. – 2019. – N7(9). – P. 1006-1020.
13. Bendersky V. et al. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions // *Clinical and experimental gastroenterology*. – 2016. – V.9. – P. 345-350.
14. Boxhoorn L, Rogier P Voermans, Stefan A et al. Acute pancreatitis // *Lancet*. – 2020. – N396. – P. 726-734.
15. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing Pancreatitis: Current Management and Therapies // *Clin Endosc*. – 2017. – N50(4). – P. 357-365.
16. Brizi M., Perillo F., Cannone F., Tuzza L., Manfredi R. The role of imaging in acute pancreatitis // *Radiol Med*. – 2021. – N126(8). – P. 1017-1029.
17. Busireddy K., AlObaidy M., Ramalho M. et al. Pancreatitis-imaging approach // *World J Gastrointest Pathophysiol*. – 2014. – N5(3). – P. 252-270.
18. Du J., Zhang J., Zhang X. et al. Computed tomography characteristics of acute pancreatitis based on different etiologies at different onset times: a retrospective cross-sectional study // *Quant Imaging Medical Surgery*. – 2022. – N12(9). – P. 4448-4461.
19. Grassedonio E., Toia P., La Grutta L. et al. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis // *Gland Surg*. – 2019. – N8(2). – P. 123-132.
20. Gyawali M., Shrestha A., Sharma P., Shrestha B., Bhattarai S. Trans abdominal Ultrasonography in Acute Pancreatitis: a cross sectional study // *Nepal Mediciti Medical Journal*. – 2021. – N2(2). – P. 68-72.
21. Hu R, Yang H, Chen Y, et al. Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Measuring Pancreatic Perfusion in Acute Pancreatitis: A Preliminary Study // *Acad Radiol*. – 2019. – N26(12). – P. 1641-1649.
22. Islim F., Salik A., Bayramoglu S. et al. Non-invasive detection of infection in acute pancreatic and acute necrotic collections with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: preliminary findings // *Abdominal Imaging*. – 2014. – N39(3). – P. 472-481.
23. Leung T., Lee C., Lin S. et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – N11(38). – P. 6049-6052.
24. Maatman T. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Spectrum of Operative Management // *Journal of Surgical Research*. – 2020. – V.247. – P. 297-303.
25. O'Connor O., McWilliams S., Maher M. Imaging of acute pancreatitis // *American journal of roentgenology*. – 2011. – N197(2). – P. 221-225.
26. Ouyang G., Pan G., Liu Q. et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // *Cancer* – 2017. – N127(13). – P. 2238-2250.
27. Peng R., Zhang X., Ji Y. et al. Pancreatic duct patterns in acute pancreatitis: a MRI study // *PLoS One*. – 2013. – #8(8). – e72792.
28. Pieńkowska J, Gwoździewicz K, Skrobisz-Balandowska K, et al. Perfusion-CT--Can We Predict Acute Pancreatitis Outcome within the First 24 Hours from the Onset of Symptoms? // *PLoS One*. – 2016. – N11(1). – e0146965.
29. Raghuvanshi S., Gupta R., Vyas M.M., Sharma R. CT Evaluation of Acute Pancreatitis and its Prognostic Correlation with CT Severity Index // *Journal of Clinical and Diagnostics Research*. – 2016. – N10(6). – TC06-TC11.
30. Rana S., Bhasin D., Rao C., Singh K. Role of endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis with negative ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance cholangiopancreatography // *Annals of Gastroenterology*. – 2012. – N25(2). – P. 133-137.
31. Ranson J. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. A review // *The American Journal of Gastroenterology*. – 1982. – V.77., N9. – P. 633-638.



32. Rizk M., Gerke H. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: a review // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – N13(47). – P. 6321-6326.
33. Rocha A, Schawkat K, Mortele K. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image // Abdominal Radiology. – 2020. – New York. – N45(5). – P. 1338-1349.
34. Siregar G., Siregar G. Management of Severe Acute Pancreatitis // Open access Macedonian journal of medical sciences. – 2019. – N7(19). – P. 3319-3323.
35. Sun H., Zuo H.D., Lin Q. et al. MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications // Annals of Translational Medicine. – 2019. – N7(12). – P. 269.
36. Tonolini M, Di Pietro S. Diffusion-weighted MRI: new paradigm for the diagnosis of interstitial oedematous pancreatitis // Gland Surgery. – 2019. – N8(2). – P. 197-206.
37. Türkvatan A., Erden A., Türkoğlu M., Seçil M., Yener Ö. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2015. – V96(2). – P. 151-160.
38. Thoeni R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment // Radiology. – 2012. – V.262(3). – P. 751-764.
39. Walkowska J., Zielinska N., Tubbs R., Podgórski M. et al. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis // Diagnostics. – 2022. – Basel. – N12(8). – P. 1974.
40. Yadav A., Sharma R., Kandasamy D. et al. Perfusion CT: can it predict the development of pancreatic necrosis in early stage of severe acute pancreatitis // Abdominal Imaging. – 2015. – N40(3). – P. 488-499.

### **Информация об авторах**

*Лукашев Андрей Дмитриевич* – врач-рентгенолог, аспирант ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минздрава России. E-mail: Andrewlukashew@gmail.com

*Курочкин Сергей Вячеславович* – кандидат медицинских наук, заведующий рентгенодиагностическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садькова», Российская Федерация. E-mail: kurochkin.70@bk.ru

*Малков Игорь Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: ismalkov@yahoo.com

*Мавляшова Диляра Рафкатовна* – врач функциональной диагностики научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ, ординатор кафедры лучевой диагностики КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: dil.zal@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.10.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 616.831-005-07

3.1.24 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.21 EDN: QZZSSX

**ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ЕЕ ДИАГНОСТИКЕ**© Терехов А.Д.<sup>1</sup>, Кузнецов А.А.<sup>2</sup>, Халепо О.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10*Резюме*

**Цель.** Систематизировать данные литературы по вопросам патогенеза и диагностики церебральных гемодинамических расстройств, возникающих при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу.

**Методика.** Анализ данных отечественных и зарубежных исследований, посвященных вопросам патогенеза и диагностики церебральных гемодинамических расстройств, возникающих при остром нарушении мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

**Результаты.** Одним из наиболее значимых осложнений геморрагического типа ОНМК является развитие отсроченной церебральной ишемии, основным звеном патогенеза которой является спазм церебральных магистральных артерий, который распространяется и на систему микроциркуляции. Степень тяжести необратимых осложнений геморрагического инсульта и их последствий определяются расстройствами гемодинамики на уровне сосудов микроциркуляторного русла, обеспечивающих транскапиллярный обмен и поддерживающих тканевой гомеостаз. Состояние церебральной микроциркуляции в условиях патологии может на протяжении некоторого времени поддерживаться за счет механизмов саморегуляции мозгового кровообращения. Однако, если компенсаторный резерв системы ауторегуляции будет исчерпан, то система потеряет способность поддерживать постоянство мозговой гемодинамики в условиях острой внутричерепной геморрагии. В то же время важный вклад в патогенез оказывает биодеградация гемоглобина и образование свободных радикалов, которые запускают комплекс сокращений клеток гладкой мускулатуры мозговой артерии и нарушение вазодилатационной активности из-за дисбаланса простаглицлин/тромбоксан А<sub>2</sub> или индуцированного оксигемоглобином ингибирования ацетилхолин-опосредованной вазодилатации. Проллиферативная васкулопатия, иммунореактивные и воспалительные процессы также были постулированы как возможные механизмы вазоспазма, микротромбообразованию и развитию отсроченной церебральной ишемии. Отсроченная церебральная ишемия может прогрессировать до инфаркта мозга, что определяет инвалидизацию и высокий уровень смертности. Проблема неинвазивной оценки состояния микроциркуляции головного мозга остается до сих пор нерешенной, так как в настоящее время методы изучения периферического кровообращения, разработанные прежде всего для оценки микрокровотока в кожных покровах, не позволяют неинвазивно получать информацию о состоянии микроциркуляции головного мозга, что делает актуальной проблему разработки комплекса косвенных критериев церебральной микрогемодинамики.

**Заключение.** На сегодняшний день не существует комбинированного метода диагностики, включающего оценку структурных изменений ткани мозга и состояния микроциркуляции, который необходим для временной и пространственной оценки нарушений при геморрагическом типе ОНМК, а также для установления патофизиологического каскада развития вазоспазма.

*Ключевые слова:* микроциркуляция, острое нарушение мозгового кровообращения, субарахноидальное кровоизлияние, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, высокочастотная ультразвуковая доплерография, лазерная доплеровская флоуметрия.

**CEREBRAL HEMODYNAMICS IN ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENTS AND APPROACHES TO ITS DIAGNOSIS**Terekhov A.D.<sup>1</sup>, Kuznetsov A.A.<sup>2</sup>, Khalepo O.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnology, 1, Ostrovityanova St., 117513, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To systematize the literature data on the pathogenesis and diagnostics of cerebral hemodynamic disorders occurring in acute cerebrovascular accident (CVA) of the hemorrhagic type.

**Methods.** Analysis of data from domestic and foreign studies devoted to the pathogenesis and diagnostics of cerebral hemodynamic disorders occurring in acute cerebrovascular accident of the hemorrhagic type.

**Results.** One of the most significant complications of the hemorrhagic type of CVA is the development of delayed cerebral ischemia, the main pathogenesis link of which is spasm of the cerebral main arteries, which also extends to the microcirculation system. The severity of irreversible complications of hemorrhagic stroke and their consequences are determined by hemodynamic disorders at the level of the microcirculatory bed vessels that provide transcapillary exchange and maintain tissue homeostasis. The state of cerebral microcirculation in pathological conditions can be maintained for some time due to the mechanisms of self-regulation of cerebral circulation. However, if the compensatory reserve of the autoregulation system is exhausted, the system will lose the ability to maintain the constancy of cerebral hemodynamics in conditions of acute intracranial hemorrhage. At the same time, an important contribution to the pathogenesis is made by hemoglobin biodegradation and the formation of free radicals, which trigger a complex of contractions of cerebral artery smooth muscle cells and a violation of vasodilatory activity due to prostacyclin/thromboxane A<sub>2</sub> imbalance or oxyhemoglobin-induced inhibition of acetylcholine-mediated vasodilation. Proliferative vasculopathy, immunoreactive and inflammatory processes have also been postulated as possible mechanisms of vasospasm, microthrombosis and the development of delayed cerebral ischemia. Delayed cerebral ischemia can progress to cerebral infarction, which determines disability and high mortality. The problem of non-invasive assessment of the state of cerebral microcirculation remains unresolved, since currently the methods of studying peripheral circulation, developed primarily to assess microcirculation in the skin, do not allow non-invasively obtaining information about the state of cerebral microcirculation, which makes the problem of developing a set of indirect criteria of cerebral microhemodynamics relevant.

**Conclusion.** To date, there is no combined diagnostic method that includes an assessment of structural changes in brain tissue and the state of microcirculation, which is necessary for the temporal and spatial assessment of disorders in the hemorrhagic type of stroke, as well as for establishing the pathophysiological cascade of vasospasm development.

*Keywords:* microcirculation, hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, computed tomography, magnetic resonance imaging, high-frequency ultrasound dopplerography, laser Doppler flowmetry.

### Введение

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения, уровень летальности больных геморрагическим инсультом (ГИ) в острейшем периоде остаётся высоким, составляя от 40 до 50%, при этом инвалидность среди выживших пациентов достигает 70-75% [11]. Высокий уровень смертности и риска развития осложнений ГИ во многом определяются развитием отсроченных осложнений в системе гемодинамики, что определяют необходимость анализа существующих методов диагностики и разработки новых комбинированных подходов к выявлению расстройств кровообращения в целом, и, прежде всего, состояния мозгового кровотока. Изучение гемодинамических расстройств, являющихся одним из ведущих патогенетических звеньев развития ГИ, позволит найти новые подходы к предупреждению целого ряда осложнений и будет иметь существенное прогностическое значение, а также позволит оценивать эффективность проводимой терапии [21].

Цель исследования – систематизация данных литературы по вопросам патогенеза и диагностики церебральных гемодинамических расстройств, возникающих при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу.

### Методика

Анализ данных отечественных и зарубежных исследований, посвященных вопросам патогенеза и диагностики церебральных гемодинамических расстройств, возникающих при остром нарушении мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

### **Подходы к диагностике церебральной гемодинамики при нарушениях мозгового кровообращения**

В настоящее время в острейшем периоде формирования ГИ, на этапе оказания неотложной помощи, при невозможности использования хирургических методов лечения, основное внимание уделяется стабилизации артериального давления и остановке интрааксиального кровотечения, поддержанию жизнеобеспечения органов и систем. В клинической практике в условиях ургентного состояния при ГИ, церебральному кровотоку уделяется не всегда достаточное внимание, хотя именно нарушение мозгового кровотока во многом определяет дальнейшее прогрессирование инфаркта мозга, степень формирующегося неврологического дефицита и сам исход заболевания.

В последующие периоды развития заболевания, при необходимости оценки церебрального кровотока, проводят изучение гемодинамики в базальных артериях головного мозга методом транскраниальной доплерографии (ТКД), а также в артериях крупного и среднего калибра методом компьютерной томографии (КТ). Однако, известно, что транспортная функция крови реализуется в терминальном отделе сердечнососудистой системы, на уровне микроциркуляторного русла, где осуществляется транскапиллярный обмен. Патологические изменения на данном уровне, в конечном итоге, и определяет прогноз у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями (ВЧК) [13]. Существующая шкала Фишера [24], используемая врачом-нейрохирургом для оценки риска церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния основана на количестве крови при первичном проведении КТ головного мозга и контрольном исследовании спустя 5 суток от субарахноидального кровоизлияния. Однако, в 2006 году данная шкала была модифицирована благодаря исследованиям J. Claassen и коллег из медицинского центра Колумбийского университета. Билатеральное желудочковое кровоизлияние заменено на кровоизлияние в любой желудочек как предиктор симптоматического вазоспазма [28].

Модифицированная шкала Фишера (МШФ) служит критерием в назначении антиишемической терапии, однако она напрямую или косвенными методами не учитывает состояние церебральной микрогемодинамики. Возможность провести сопоставительный анализ показателей микроциркуляторного русла и результатов МШФ при развитии внутричерепных геморрагий позволит выявить новые закономерности возникновения вазоспазма и отсроченной ишемии ткани головного мозга.

Все сказанное делает особенно актуальной оценку состояния церебральной микроциркуляции, ее регуляции и реактивности, которые могут в течение определенного времени поддерживать тканевой гомеостаз в условиях патологии. Выявленные нарушения микрогемодинамики и функции эндотелия может стать мишенью терапевтических мероприятий, которые повысят эффективность терапии и будут препятствовать возникновению необратимых осложнений.

Мозговая гемодинамика обладает системой саморегуляции, которая реализуется как на уровне сосудов крупного и среднего калибра, так и на уровне микроциркуляции и имеет определенные особенности [3].

По данным Леоновой Е.В (2007), состояние мозгового кровообращения поддерживается не только с помощью афферентной импульсации с экстракраниальных и мозговых прессорецепторов, но и за счет местных факторов, регулирующих тонус сосудов. К ним принято относить гуморальный механизм, в основе которого лежит прямое действие биологически-активных веществ, циркулирующих в крови на гладкие миоциты сосудов-эффекторов [9].

Нейрогенный механизм опосредован импульсацией с различных типов рецепторов каротидного синуса, вен мозговых оболочек, других черепных и внечерепных структур головного мозга, который модулирует сосудистый тонус. Подчеркнем, что другие источники литературы связывают нейрогенный механизм регуляции тонуса, прежде всего, с симпатическими и парасимпатическими вегетативными влияниями на сосуды, имеющие различную плотность  $\alpha$ ,  $\beta$ -адренергических и холинэргических рецепторов [7].

Миогенный механизм саморегуляции реализуется непосредственно на уровне сосудов-эффекторов, за счет увеличения тонуса гладких миоцитов в ответ на растяжение стенки сосуда и его снижения при вазоспазме [8].

Комплексное функционирование механизмов саморегуляции церебрального микрокровоотока обеспечивает соответствие активности гемодинамики тем тканевым потребностям, которые

имеются в данный момент времени, в том числе и в условиях патологии, что в конечном итоге позволяет определенное время поддерживать гомеостаз.

Подчеркнем, что при нарушениях мозгового кровообращения оптимальная работа данной системы именно на уровне микроциркуляторного русла является основным фактором поддерживающем постоянство самой церебральной гемодинамики [8].

В зависимости от локализации гематомы относительно оболочек головного мозга ВЧК принято разделять на ГИ, субарахноидальные кровоизлияния (САК), эпидуральные и субдуральные гематомы [49].

Одной из форм ВЧК является субарахноидальное кровотечение (САК), которое характеризуется тяжелым течением и высокой (до 50%) летальностью. Одним из жизнеугрожающих осложнений этого заболевания является отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ), риск развития которой особенно высок на 4-10 сутки развития кровоизлияния. Имеются данные о том, что частота развития ОЦИ достигает 30% у пациентов, перенесших САК. В основе развития ОЦИ лежит сосудистый спазм, который клинически проявляется головной болью, спутанностью сознания, очаговым неврологическим дефицитом и снижением уровня сознания [16, 25, 46].

ОЦИ может прогрессировать и вызывать инфаркт мозга, что определяет последующую инвалидизацию и высокий уровень смертности, однако механизмы ее развития до конца не изучены [41]. Одним из последствий ОЦИ является развитие отсроченного ишемического неврологического дефицита (ОИНД) [18], который, в свою очередь, может приводить к целому ряду неблагоприятных последствий ВЧК [45]. Оценка реакции гемодинамики и, прежде всего, на уровне системы микроциркуляции, позволит найти подходы к пониманию патогенеза ОЦИ, а последующая разработка мероприятий, направленных на предотвращение ее развития, является актуальной задачей терапии ВЧК [7].

Отметим, что в настоящее время остается неуточненной связь интрацеребральных кровоизлияний и ОЦИ. В исследование Хитари И.А. было доложено о возможности проявлений вазоспазма на уровне верхних и нижних отделах средней мозговой артерии, но в данном исследовании не проводилась оценка состояния периферического кровотока. Учитывая многофакторную вероятность развития вазоспазма и общие закономерности в течение САК и интрацеребральных в случае разрыва аневризм, ответ на вопрос о закономерностях развития ОЦИ следует искать в диагностике состояния периферического кровотока [21, 31, 34].

Доказано, что при развитии внутрижелудочного расширения в следствии интрацеребрального кровоизлияния у 37% из 129 пациентов наблюдалось развитие вазоспазма зачастую ассоциированного с развитием ОЦИ [36]. Отметим, что в данной работе не проводилась ни косвенная, ни прямая оценка дистального церебрального кровотока.

Отдельные работы свидетельствуют, что в основе механизма ОЦИ лежит рефлекторный спазм церебральных магистральных артерий, который имеет протективное значение и предупреждает дальнейшее прогрессирование ВЧК. Однако, в ряде последних клинических и экспериментальных исследований было показано, что механизмы вазоспазма не всегда определяется рефлекторными механизмами, но могут быть связаны и со спазмом микрососудов, микротромбозом, нарушением механизмов церебральной саморегуляции [22].

Показано, что свой вклад в развитие поздних ишемических повреждений вносят ранние диффузные нейровоспалительные процессы, следствием которых является снижение эндотелиальной продукции, некроз и активизация апоптоза, что в свою очередь способствует распространению очага повреждения и отеку мозга.

Изменения макрогемодинамики при ОЦИ в клинической практике можно выявить с помощью методов однофотонной эмиссионной КТ и транскраниальной доплерографии (ТКД), однако достоверные диагностические критерии начальных этапов развития ишемии до настоящего времени отсутствуют. Особенно актуальной в условиях ОЦИ представляется выявление расстройств в системе церебральной микроциркуляции, которые могут послужить наиболее ранними достоверными диагностическими критериями начала развития сосудистых осложнений.

Имеется целый ряд работ, посвященных оценке вклада эндотелиальной дисфункции в патогенез возникающих расстройств при ВЧК как на уровне сосудов крупного и среднего калибра, так и в системе микроциркуляции. В исследовании М. Sabri (2012) показано, что изменение функционального состояния эндотелиоцитов артериол, в частности снижение продукции эндотелиальными клетками NO и повышение секреции Р-селектина, лежит в основе патогенеза

микротромбоза при САК [37, 47]. Влияние артериолярного спазма на развитие в них микротромбоза на начальных этапах церебральной ишемии доказано экспериментально. Морфологическое исследование подтвердило наличие микротромбоза при ГИ, который был наиболее выражен в зонах инфаркта [51].

С другой стороны, образование микротромбов, индуцированное повреждением сосудистой стенки при кровоизлиянии, усугубляют микрососудистые расстройства, так как агрегированные тромбоциты способны высвобождать вазоактивные вещества, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры и сужение артерий, что способствует прогрессированию ишемических нарушений [27, 48]. Подчеркнем, что дальнейшее нарастание ишемии в свою очередь, еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию и способствует повреждению интимы сосудов, то есть формируется порочный круг [32, 38, 43].

В условиях ГИ возможно возникновение феномена кортикально-распространяющейся деполаризации (КРД), которая представляет собой электрическую волну, которая направляется по серому веществу головного мозга со скоростью 2-5 мм/мин с последующим угнетением активности на ЭЭГ в течение 5-15 мин. По мере того, как расход энергии в нейронах достигает своего максимума, происходит парадоксальная вазоконстрикция, приводящая к гипоперфузии коры головного мозга с последующим развитием энергодефицита. КРД выявлена у 80% пациентов с низкой степенью тяжести САК и имеет двухфазное течение с максимальной выраженностью в день инсульта и на 7 сутки развития патологии [26].

Механизмы взаимосвязи КРД, сопутствующего ей вазоспазма крупных церебральных сосудов, и возникновения судорожной активности остаются до конца невыясненными [23]. Возможно, что изучение динамики вазомоторных реакций на уровне микроциркуляторного русла даст подходы к выявлению механизмов такой взаимосвязи.

Объем очага кровоизлияния, определяемый при первичной КТ головного мозга у пациентов с ГИ, позволяет прогнозировать риск развития ОИИД. На модели ВЧК у приматов было установлено, что начало развития ОИИД совпадает со временем пика субарахноидального гемолиза и именно продукты распада эритроцитов при ГИ способствуют усугублению неврологических расстройств [26]. При формировании гематомы гемоглобин из разрушенных эритроцитов переходит в форму оксигемоглобина, который токсичен по отношению к эндотелиальным клеткам и приводит к формированию вакуолей и уменьшению клеточной плотности в клеточной культуре [14]. Из различных форм распадающегося гемоглобина только оксигемоглобин способствует развитию вазоспазма, что установлено как при моделировании САК, так и *in vitro*. Другие продукты распада гемоглобина (метгемоглобин, билирубин) не обладают способностью вызывать сужение сосудов [19].

Механизм вазоконстрикторного эффекта оксигемоглобина связан с выделением супероксидного радикала при окислении его до метгемоглобина, который способствует не только сужению сосудов, но и активизации перекисного окисления липидов, угнетает эндотелийзависимую вазодилатацию, однако точные молекулярные механизмы этого процесса требуют дальнейших исследований.

В настоящее время принято считать, что развитие отсроченных осложнений при ГИ во многом обусловлено процессами, развивающимися в микроциркуляторном русле. В конечном итоге именно система микроциркуляции отвечает за транскапиллярный обмен, обеспечивающий постоянство гомеостаза. Большинство исследований состояния церебральной микроциркуляции выполнены с помощью таких инструментальных методов оценки мозгового кровотока, как ТКД и КТ, которые дают информацию о состоянии макрогемодинамики и кровенаполнения сосудистого русла. Однако, в работе Чурляева Ю.А. и др. (2008), показано, что у больных черепно-мозговой травмой при изменении системного артериального давления (АД) и церебрального перфузионного давления показатели, характеризующие состояние микроциркуляции, не изменялись [16]. Увеличение притока крови, регистрируемое на уровне базальных артерий, может не совпадать с реальными гемодинамическими процессами на уровне системы микроциркуляции и усилением интенсивности транскапиллярного обмена.

В других работах показано, что при проведении ортостатической пробы у неврологических больных реакция сосудов головного мозга, диаметром менее 1 мм была более чем в 5 раз более выраженной, чем ответ базальных артерий, что подчеркивает ключевую роль изменений микрогемодинамики в адаптации к возросшим потребностям тканей в условиях нарушения мозгового кровообращения [6]. Имеющиеся в литературе отдельные работы свидетельствуют о

возможном системном ответе периферического кровообращения на локальное поражение в отдельных органах и тканях, в том числе и в головном мозге [12].

### **Причины исследования церебрального кровотока**

До настоящего времени не представляется возможным делать обоснованные выводы о состоянии церебральной микроциркуляции, основываясь на результатах изучения состояния микрососудов кожных покровов. Во-первых, это определяется тем, что локальное повреждение тканей, сопутствующая очаговая симптоматика, связанная с развитием перифокального отека и расплавление ткани мозга в области повреждения при ГИ, а также возможное развитие таких его осложнений как ОЦИ в первую очередь оказывают прямое влияние на состояние регионарного кровотока. Во-вторых, не представляется возможным обоснованно судить о реакции различных отделов микроциркуляторного русла на повреждение ткани мозга, учитывая особенности механизмов регуляции сосудистого тонуса, определяемые различной плотностью распределения  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторов в стенке различных сосудов.

Таким образом, анализ современного состояния проблемы показал, что особенно актуальной является разработка новых подходов к изучению состояния церебральной микроциркуляции, состояние которой во многом определяется эффективностью системы саморегуляции мозгового кровообращения.

### **Возможные результаты**

Использование достоверных критериев расстройств церебральной микрогемодинамики и механизмов ее саморегуляции позволят выявить риск развития и первые этапы формирования ОЦИ, применить патогномоничные терапевтические мероприятия направленные на предотвращение ишемии, провести долгосрочный мониторинг эффективности терапии и реабилитации больных ГИ [29]. Исследование церебральной микроциркуляции у человека, при отсутствии показаний к хирургической операции, возможна только с использованием методов, отвечающих принципу неинвазивности.

Наиболее перспективными неинвазивными методами исследования микроциркуляции в настоящее время принято считать высокочастотную ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) и лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ), которые по информативности дополняют друг друга. Их использование позволяет получать данные об исходном состоянии сосудов микроциркуляторного русла, механизмах их регуляции, особенностях микрогемодинамики, выявить изменения периферического кровообращения при различной патологии, в том числе при ишемии, оценить эффективность применяемой терапии [4].

Метод ЛДФ дает возможность зарегистрировать не только перфузию тканей на уровне микроциркуляторного русла, но и состояние сосудистого тонуса, механизмов его регуляции, что может позволить оценить изменения состояния компонентов системы саморегуляции мозгового кровообращения [7]. В эксперименте методом ЛДФ была выявлена вазоконстрикция, которая усугубила ишемическое повреждение ткани мозга при экспериментальной окклюзии среднемозговой артерии у мышей и значительно ухудшила прогноз, а нейропротекторная активность ряда веществ, использованных в исследовании, определяла их способностью предотвращать явления КРД [42].

Выводы полученные в ходе исследования Анисимовой А.В. [2] подтверждают значимость проведения оценки состояния микрогемодинамики в бассейне артерии, находящейся в очаге острого нарушения мозгового кровообращения с помощью метода ЛДФ. Было доказано достоверное снижение показателей микрогемодинамики у пациентов с развитием острого цереброваскулярного события по ишемическому типу по сравнению с пациентами с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Предложенная область измерения (точка ближе к медиальному краю надбровных дуг, являющейся зоной кровоснабжения надглазничной артерии из бассейна внутренней сонной артерии) показателей активности системы микроциркуляции позволяет провести сопоставительный анализ с параметрами центральной гемодинамики, что позволит наилучшим образом проводить коррекцию сосудистых изменений.

Оценку состояния кровеносного русла головного мозга в условиях развития ВЧК в обычной практике позволяет дать КТ ангиография (КТА), цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) и транскраниальная доплерография (ТКДГ) [35]. Но, как отмечено в ряде публикаций, ни один из этих методов сам по себе не является эталонным стандартом, что создает необходимость

многокомплексной диагностики [50]. При оценке гемодинамики при ВЧК и риске развития ОЦИ КТ перфузия обладает большей чувствительностью к дефициту перфузии, но обладает меньшей чувствительностью к обнаружению вазоспазма, чем ЦСА [20]. Хотя ТКДГ исследование и КТА имеют более низкую чувствительность и специфичность для обнаружения ОЦИ, эти исследования также используются из-за ограниченной доступности ЦСА [30]. Отметим, что ТКДГ, КТА, ЦСА являясь высокоинформативными методами диагностики, по нашему мнению, не могут обнаружить умеренный спазм артериол, что говорит о низкой эффективности методов на ранних стадиях развития вазоспазма [33]. Ряд исследований доказал необходимость проведения исследования дистального кровотока при ВЧК. В проведенном анализе исследований с применением КТА и ТКДГ было значительное расхождение случаев клинического и инструментального наблюдения развивающейся ОЦИ [44], что еще раз подчеркивает необходимость проведения мультикомплексного исследования при развитии ВЧК. В процессе клинического введения цереброваскулярных заболеваний использование методов КТ и МРТ трудно переоценить, однако методы взаимодополняют друг друга. КТ используется в острый период заболевания, благодаря своим физическим и времязатратным (эргономическим) свойствам. МРТ является предпочтительным методом визуализации старых очагов кровоизлияний. КТ также используется в отсроченные периоды наблюдения за инфарктом, но с применением контрастных исследований [40].

Однако в настоящее время отсутствие соответствующих требованиям диагностических методик не позволяет определить пространственные и временные характеристики, развивающихся микроциркуляторных расстройств при отложенных ишемическим повреждении головного мозга.

Использование КТ перфузии в острой стадии очаговой ишемии позволяет в некоторых случаях статически оценить не только объем и локализацию очага, но и состояние перфузии ткани мозга. Однако, данные методы не дают информации о системе саморегуляции мозгового кровообращения, реализуемой на уровне микроциркуляторного русла [39].

С другой стороны, к недостаткам метода ЛДФ при его использовании для оценки церебральной перфузии в условиях нарушения мозгового кровообращения можно отнести отсутствие возможности дать топическую характеристику очага повреждения [41], что снижает его диагностический диапазон. Метод ЛДФ был использован и для изучения эффективности применения вазоактивных препаратов в острой фазе САК и оценке прогноза заболевания.

Метод высокочастотной УЗДГ позволяет оценить состояние кровотока в артериолах, может выявить нарастание вазоспазма на ранних стадиях его развития, нарушение ламинарного тока крови в сосуде при наличии пристеночных тромбов, микроциркуляторные изменения при развитии ишемии [1]. В то же время данный метод регистрации гемодинамики позволил еще раз подтвердить патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании и течении гемодинамических расстройств при транзиторных ишемических атаках и может быть использован для оценки влияния фармакотерапии на церебральный кровоток [5, 15, 17].

Изучение церебральной микрогемодинамики методом высокочастотной УЗДГ позволило выявить признаки наличия процессов тромбообразования в микрососудах головного мозга на фоне фибрилляции предсердий намного раньше [4], что свидетельствует о приоритетности расстройств гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла.

Однако, большинство работ по изучению микрогемодинамики методом высокочастотной УЗДГ при нарушениях мозгового кровообращения посвящено оценке состояния реакции микроциркуляции в кожных покровах. Так, расстройства периферического кровотока при неврологических нарушениях, выявленные методом УЗДГ, позволили определить тип нарушений и оценить степень адаптации микроциркуляторного русла к условиям патологии [10].

Учитывая реакцию системы саморегуляции мозгового кровотока и особенности реализации регуляторных влияний в различных участках периферического кровотока, еще раз подчеркнем необходимость поиска подходов к оценке состояния церебральной микрогемодинамики при ВЧК.

Подводя итог анализа литературы, следует заключить, что в современных условиях подходы к диагностике и лечению пациентов с ВЧК, в том числе и ГИ, не учитывают особенности гемодинамики, прежде всего, микроциркуляции мозга, состояние которой во многом определяет тканевой гомеостаз в условиях развития патологии.



## Заключение

Существующие в настоящее время методы изучения периферического кровообращения направлены в первую очередь на оценку состояния кожного микрокровотока и не позволяют неинвазивно исследовать состояние микрогемодинамики головного мозга, что требует разработки комплекса косвенных критериев, которые позволят дать достоверную информацию о церебральной микрогемодинамике. Кроме того, имеется острая необходимость разработки комбинированного метода диагностики включающего методы оценки структурных изменений в ткани мозга (КТ, МРТ), изменения показателей перфузии (КТ перфузия) и состояния микроциркуляции (ЛДФ, высокочастотная УЗДГ) для временной и пространственной оценки нарушений.

Учет состояния системы саморегуляции мозгового кровотока важен уже в острейшем периоде ГИ для предупреждения ОЦИ, предотвращения прогрессирования перифокального отека и развития ОИНД и подбора патогномических методов терапии. В дальнейшем диагностика состояния мозговой гемодинамики на уровне микроциркуляции при формировании внутричерепной гематомы, позволит оценить эффективность проводимой терапии, реабилитации и прогноз.

## Литература (references)

1. Андожская Ю.С., Гирина М.Б., Васина Е.Ю. Современные методы оценки микроциркуляции в эфферентной терапии при лечении больных с атеросклерозом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т.1, №1. – С. 52-59. [Andozhskaja Ju.S., Girina M.B., Vasina E.Ju. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2002. – V.1, N1. – P. 52-59. (in Russian)]
2. Анисимова А.В., Галкин С.С., Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Неинвазивная оценка микроциркуляторного русла при цереброваскулярной патологии с помощью лазерных технологий // Уральский медицинский журнал. – 2017. – Т.1, №9. – С. 5-8. [Anisimova A.V., Galkin S.S., Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. Ural medical journal. – 2017. – V.1, N9. – P. 5-8. (in Russian)]
3. Байтингер В.Ф., Селянинов К.В. Микроциркуляторное русло в реперфузируемых лоскутах: современные возможности коррекции гемодинамических расстройств (часть II) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2020. – Т.23. – №3. – С. 15-28. [Bajtinger V.F., Seljaninov K.V. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii*. Issues of reconstructive and plastic surgery. – 2020. – V.23, N3. – P. 15-28. (in Russian)]
4. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Салия Н.Т., Донаконян С.А., Биниашвили М.Б., Таскина В.Ю. Характеристика церебрального кровотока и системной микроциркуляции при идиопатической фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2013. – Т.10, №2. – С. 79-87. [Bokerija L.A., Bokerija O.L., Bazarsadaeva T.S., Salija N.T., Donakonjan S.A., Biniashvili M.B., Taskina V.Ju. *Annaly aritmologii*. Annals of arrhythmology. – 2013. – V.10, N2. – P. 79-87. (Russian)]
5. Василевская Л.А., Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д. Функциональное состояние эндотелия и оценка тканевой гипоксии на момент развития у пациентов транзиторной ишемической атаки // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т.17, №2. – С. 30-36. [Vasilevskaja L.A., Nechipurenko N.I., Pashkovskaja I.D. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2018. – V.17, N2. – P. 30-36 (in Russian)]
6. Корниенко В.Н. Функциональная церебральная ангиография. – М: Медицина, 1981. – 216 с. [Kornienko V.N. *Funkcional'naja cerebral'naja angiografij*. Functional cerebral angiography. – Moscow: Medicine, 1981. – 216 p. (in Russian)]
7. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М: Медицина, 2005. – 254 с. [Krupatkin A.I. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljicii krove*. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. – Moscow: Medicina, 2005. – 254 p. (in Russian)].
8. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevyh sistem: kolebanija, informacija, nelinejnost': rukovodstvo dlja vrachej*. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors. – Moscow: Librokom, 2013. – 496 p. (in Russian)].

9. Леонова Е.В. Патологическая физиология мозгового кровообращения. – Мн: БГМУ, 2007. – 43 с. [Leonova E.V. Patologicheskaja fiziologija mozgovogo krovoobrashhenija. Pathological physiology of cerebral circulation. – Minsk: BGMU. – 2007. – 43 p. (in Russian)]
10. Махкамов К.Э., Кузибаев Ж.М. Диагностика и лечение церебральных осложнений у больных с внутримозговыми кровоизлияниями // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т.12, №3. – С. 17-19. [Makhkamov K.E., Kuzibaev Zh.M. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. Bulletin of emergency medicine. – 2019. – V.12, N3. – P. 17-19 (in Russian)]
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Геморрагический инсульт». URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_434942/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_434942/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/). [Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj federacii. *Klinicheskie rekomendacii «Gemorragicheskij insul't»* // Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines “Hemorrhagic stroke”. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_434942/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_434942/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/). (in Russian)]
12. Петрищев Н.Н. Нарушения микроциркуляции: причины, механизмы, методы оценки // Методы исследования микроциркуляции в клинике: Материалы научно-практической конференции. – Санкт-Петербург. – С. 6-8. [Petrishhev N.N. *Metody issledovanija mikrocirkuljacii v klinike: Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii*. Methods for the study of microcirculation in the clinic: Materials of the scientific-practical conference. – Sankt-Peterburg, 2001. – P. 6-8. (in Russian)]
13. Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции // Нервные болезни. – 2021. – №1. [Romanenko A.V., Solov'eva E.Ju. *Mehanizmy gipoksicheski-ishemicheskogo povrezhdenija mozga pri insul'te, puti korrekcii* // *Nervnye bolezni* // Nervous diseases. – 2021. – №1. (in Russian)]
14. Скедина М.А., Ковалева А.А., Дегтеренкова Н.В. Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т.3, №17. – С. 115-119. [Skedina M.A., Kovaleva A.A., Degterenkova N.V. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2018. – V.3, N17. – P. 115-119. (in Russian)]
15. Хама-Мурад А.Х., Павлинова Л.И., Мокрушин А.А. Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т.39, №3. – С. 45-65 [Hama-Murad A.H., Pavlinova L.I., Mokrushin A.A. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. Advances in physiological sciences. – 2008. – V.39, N3. – P. 45-65. (in Russian)]
16. Чурляев Ю.А., Вереин М.Ю., Данцигер Д.Г. Нарушения микроциркуляции, внутримозгового и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. – 2008. – Т.4, №5. – С. 5-9. [Churljaev Ju.A., Verein M.Ju., Danciger D.G. *Obshhaja reanimatologija* // General resuscitation journal. – 2008. – V.4, N5. – P. 5-9. (in Russian)]
17. Шмонин А.А. Контроль качества эксперимента при моделировании фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс по методике Koidzumi // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т.3, №13. – С. 74-79. [Shmonin A.A. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2014. – V3, N13. – P. 74-79 (in Russian)]
18. Alksne J.F. Pathogenesis of cerebral vasospasm // *Neurological Research*. – 1980. – V.2, N3. – P. 273-282.
19. Arboix A., Alió J. Acute cardioembolic stroke: an update // *Expert review of cardiovascular therapy* – 2011. – V.9, N3. P. 367-379.
20. Broderick J.P. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality // *Stroke*. – 1993. – V.24, N7. – P. 987-993.
21. Buckell M. Demonstration of substances capable of contracting smooth muscle in the haematoma fluid from certain cases of ruptured cerebral aneurysm // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1964. – V.27, N3. – P. 198-199.
22. Budohoski K.P. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2014. – V.85, N12. – P. 1343-1353.
23. Dreier J.P. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations // *Brain*. – 2006. – V.129, N12. – P. 3224-3237.
24. Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning // *Neurosurgery*. – 1980. – V.6, N1. – P. 1-9.
25. Foreman P.M. External validation of the Practical Risk Chart for the prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Journal of neurosurgery*. – 2017. – V.126, N5. – P. 1530-1536.

26. Francoeur C.L., Mayer S.A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // *Critical Care*. – 2016. – V.20, N1. – P. 1-12.
27. Friedrich B.N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – V.32, N3. – P. 447-455.
28. Frontera J.A., Claassen J., Schmidt J.M., et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale // *Neurosurgery*. – 2006. – V.59, N1. – P. 21-27.
29. Göllitz P. Ultra-early detection of microcirculatory injury as predictor of developing delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Clinical neuroradiology*. – 2018. – T.28. – N.4. – C. 501-507.
30. Jung S.W., Lee C.Y., Yim M.B. The relationship between subarachnoid hemorrhage volume and development of cerebral vasospasm // *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery*. – 2012. – T.14. – N.3. – C. 186-191.
31. Khatri I.A. Cerebral vasospasm in intracerebral hemorrhage-case report // *Journal of vascular and interventional neurology*. – 2009. – T.2. – №1. – C. 139.
32. Lee H. Clinical prognosis of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neurosurgery*. – 2018. – V.43, N1. – P. 1-8.
33. McColl B.W. Extension of cerebral hypoperfusion and ischaemic pathology beyond MCA territory after intraluminal filament occlusion in C57Bl/6J mice // *Brain research*. – 2004. – V.997, N1. – P. 15-23.
34. Ohkuma H. Disruption of anti-aggregation activity of endothelial cell platelets after experimental subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. – 1993. – V.24, N10. – P.1541-1546.]
35. Ohta K. Calcium ion transients in peri-infarct depolarizations may deteriorate ion homeostasis and expand infarction in focal cerebral ischemia in cats // *Stroke*. – 2001. – V.32, N2. – P. 535-543.
36. Rabinstein A.A. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. – 2005. – V.36, N5. – P. 992-997.
37. Sabri M. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage // *Neuroscience*. – 2012. – V.224, N1 – P. 26-37.
38. Sanelli P.C. Outcomes-based assessment of a new reference standard for delayed cerebral ischemia related to vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Academic radiology*. – 2012. – V.19, N9. – P. 1066-1074.
39. Schubert G.A. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage // *Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm*. – 2011. – V.110, N1. – P. 35-38.
40. Seevinck P.R., Deddens L.H., Dijkhuizen R.M. Magnetic resonance imaging of brain angiogenesis after stroke // *Angiogenesis*. – 2010. – V.13, N2. – P. 101-111.
41. Sehba F.A. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage // *Progress in neurobiology*. – 2012. – V.97, N1. – P. 14-37.
42. Shih R.Y., Burns J. ACR Appropriateness Criteria Head Trauma // *Journal of the American College of Radiology*. – 2021. – V.18, N5. – P. 13-36.
43. Shin H.K. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2006. – V.26, N8. – P. 1018-1030.
44. Sloan M.A., Alexandrov A.V., Tegeler C.H. et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. – 2004. – V.62, N9. – P. 1468-1481.
45. Suarez J.I. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution // *Critical care medicine* – 2002. V.30, N6. – P. 1348-1355.
46. Toda N. Mechanisms of contracting action of oxyhemoglobin in isolated monkey and dog cerebral arteries // *The American journal of physiology*. – 1990. – V.258, N1. – P. 57-63.
47. Vergouwen M.D.I. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2008. – V.28, N11. – P. 1761-1770.
48. Washington C.W. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: review and evaluation of the literature // *Neurocrit Care*. – 2011. – V. 15, N2. – P. 312-317.
49. Wintermark M., Albers G.W., Alexandrov A.V. et al. Acute stroke imaging research roadmap // *Stroke* – 2008. V.39. – P. 1621-1628.
50. Yamaki V.N., Cavalcanti D.D., Figueiredo E.G. Delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Asian Journal of Neurosurgery*. – 2019. – V.14, N3. – P. 641-648.
51. Zhang H. Whole brain CT perfusion combined with CT angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2013. – V.115. – P. 2496-2501.

**Информация об авторах**

*Терехов Андрей Дмитриевич* – старший преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 204\_terehovandrei@mail.ru

*Кузнецов Алексей Артурович* – врач-рентгенолог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА. E-mail: rg.kuznetsov.a.a@gmail.ru

*Халепо Ольга Владиславовна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: halepo71@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.09.2024

Принята к печати 12.12.2024

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

УДК 615.011.5

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.22 EDN: RFUSOH

**3D ФАРМАКОФОРЫ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ЗАКРИСТАЛЛИЗОВАННЫХ ФЕРМЕНТ-ЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ**© Сауц А.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, 197022,

Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. проф. Попова, 14а

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, 190020, Россия,

Санкт-Петербург, Лермонтовский пр-т, 44а

*Резюме*

**Цель.** Получение 3D (пространственных) фармакофоров ингибиторов циклооксигеназы-2 на основе закристиллизованных лиганд-ферментных комплексов.

**Методика.** Для получения 3D фармакофоров были загружены с Protein Data Bank структуры, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа комплексов циклооксигеназы-2 с ибупрофеном, индометацином, мелоксикамом, напроксеном, флурбипрофеном и их производными, диклофенаком, лумиракоксибом, меклофенамовой, мефенамовой, толфенамовой, флуфенаминовой кислотой, рофекоксибом, цецекоксибом и соединениями N-{(Сукцинил-подофиллотоксинил) 4-бутил}-2-{1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил} ацетамидом, SC-558, S-ARN-2508, 5с-S, 23d-(R), 4,9-дигидро-3Н-пиридо[3,4-b]индолом. Для валидации фармакофоров использовался набор из структур ингибиторов и тестовых «лигандов-приманок», загруженных из химической базы данных DUD-E. Кластеризация выполнена методом МакКуитти. Валидация фармакофоров выполнена с помощью ROC анализа. Извлечение, кластеризация, выравнивание, объединение и валидация фармакофоров выполнялась в компьютерной программе Schrodinger Suite.

**Результаты.** Были получены и одобрены два перспективных 3D фармакофора, один из которых содержит два ароматических кольца, второй ароматическое кольцо и акцепторную связь. В наибольшей полученным фармакофорам структурно соответствует рофекоксиб, напроксен и его производные.

**Заключение.** Результаты работы имеют практическую значимость на этапе виртуального скрининга при разработке новых селективных нестероидных противовоспалительных препаратов, а также оценки потенциальной противовоспалительной активности уже существующих соединений.

**Ключевые слова:** фармакофор, циклооксигеназа-2, нестероидные противовоспалительные препараты

**3D PHARMACOPHORES OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS OBTAINED FROM CRYSTALLIZED ENZYME-LIGAND COMPLEXES**Sauts A.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, 14a, Prof. Popov St., ext.ter.g. municipal district Aptekarsky Island, 197022, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Petersburg University of Management and Economics Technologies, 44a, Lermontovsky Ave., 190020, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** Preparation of 3D (spatial) pharmacophores of cyclooxygenase-2 inhibitors based on crystallized ligand-enzyme complexes.

**Methods.** To obtain 3D pharmacophores, Protein Data Bank structures were loaded, obtained using X-ray diffraction analysis of cyclooxygenase-2 complexes with ibuprofen, indomethacin, meloxicam, naproxen, flurbiprofen and their derivatives, diclofenac, lumiracoxib, meclofenamic, mefenamic, tolfenamic, flufenamic acid, rofecoxib, coxib and compounds N-((Succinyl-podophyllotoxynyl) 4-butyl)-2-{1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl} acetamide, SC-558, S-ARN-2508, 5c-S, 23d-(R), 4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indole. To validate the pharmacophores, a set of inhibitor structures and test “bait ligands” downloaded from the DUD-E chemical databases was used. Clustering was performed using the McQuitty method. Validation of pharmacophores was performed using ROC analysis. Pharmacophore extraction, clustering, competition, pooling, and validation were performed in software Schrodinger Suite.

**Results.** Two promising 3D pharmacophores were obtained and approved, one of which contains two aromatic rings, the second an aromatic ring and an acceptor bond. The largest pharmacophores obtained are structurally similar to rofecoxib, naproxen and its derivatives.

**Conclusion.** The results of the work are of practical significance at the stage of virtual screening in the development of new selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as assessing the potential anti-inflammatory activity of existing compounds.

*Keywords:* pharmacophore, cyclooxygenase-2, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

## Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время являются одними из самых востребованных лекарственных средств. Механизм действия современных НПВП главным образом направлен на ингибирование фермента циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Разработка новых ингибиторов ЦОГ-2, в том числе на этапе виртуального скрининга, в связи с наличием серьёзных противопоказаний и побочных реакций, уже существующих является весьма актуальной задачей. Фармакофорное моделирование, как одна из разновидностей виртуального скрининга, позволяет выявить пространственные и электронные особенности молекулы, наличие которых объясняет её соответствующую биологическую активность и даёт объяснение, почему взаимодействие структурно разнородных молекул-лигандов с одним и тем же рецептором или ферментом будет приводить к одному и тому же биологическому эффекту [1]. Пространственные (3D) фармакофоры, извлечённые из экспериментальных структур лиганд-ферментных комплексов, несмотря на свою высокую специфичность, обладают неоспоримым преимуществом по сравнению с другими видами фармакофоров, т.к. наличие таких структур позволяет более достоверно выявить механизм межмолекулярного взаимодействия фермента и лиганда, а тем самым и определить соответствующие фармакофорные центры.

Цель работы – получение 3D фармакофоров ингибиторов ЦОГ-2 на основе лиганд-ферментных комплексов.

## Методика


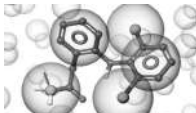
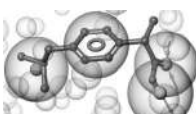
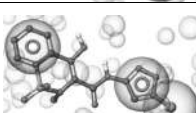

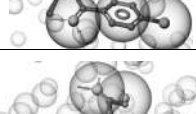


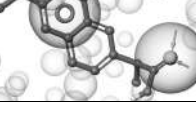
Для получения 3D фармакофоров были загружены с интернет-сайта Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) закристаллизованные структуры фермент-лигандных комплексов ЦОГ-2 с соответствующими ингибиторами, полученные с помощью рентгеноструктурного анализа. Для валидации фармакофоров использовался набор из структур 953 ингибиторов и 23135 тестовых «лигандов-приманок» ЦОГ-2, загруженных из химической базы данных DUD-E (<https://dude.docking.org/>). Лиганды-приманки представляют собой соединения, схожие по физическим свойствам с ингибиторами, но отличающиеся от них по химической структуре. Данные структуры были получены в работе [5] с целью оценки возможных ложноположительных результатов виртуального скрининга.

Для систематизации полученных результатов была выполнена их кластеризация и выравнивание. Кластеризация полученных фармакофоров выполнена сеточным методом МакКуитти с шагом сетки  $10^{-10}$  м. Кластеризация и выравнивание выполнялись периодически друг за другом с последовательным уменьшением количества кластеров по мере увеличения количества выравненных фармакофоров. Валидация объединённых фармакофоров выполнена с помощью ROC анализа. Извлечение, кластеризация, выравнивание, объединение и валидация фармакофоров выполнялась в компьютерной программе Schrodinger Suite (модули Phase и Ligand alignment).

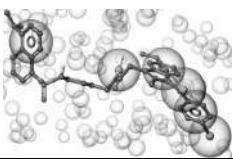
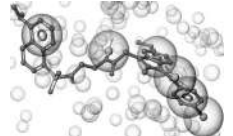

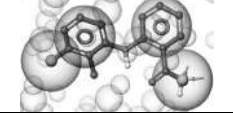


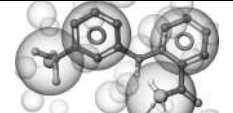
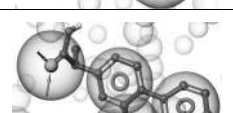
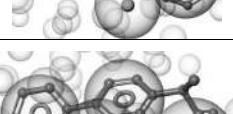
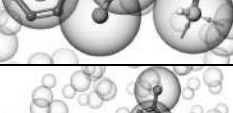

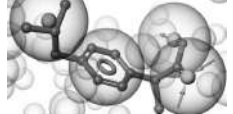
## Результаты исследования и их обсуждение

Лиганды и фармакофоры, извлечённые из лиганд-ферментных комплексов приведены в табл. 1, на изображениях в которой фармакофорные центры (далее центры) обозначены следующим образом: гидрофобные связи – в виде тёмно-серых шаров, донорные связи – в виде тёмно-серых шаров со стрелками, указывающими в направлениях к ним, акцепторные связи – в виде тёмно-серых шаров со стрелками, указывающими в направлениях от них, ароматические кольца – в виде тёмно-серых шаров, исключённые объёмы – полупрозрачными светло-серыми сферами на заднем фоне за молекулами.

Таблица 1. Структурная формула лигандов и 3D фармакофоры, извлечённые из лиганд-ферментных комплексов

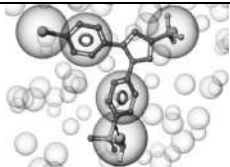
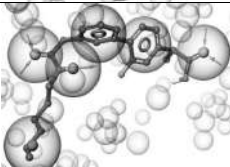
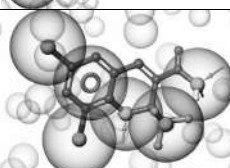
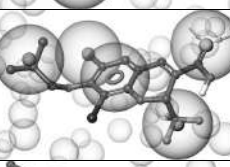

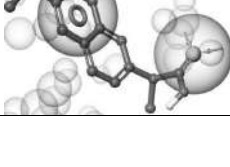
Лиганд, ингибирующий ЦОГ-2	Структурная формула и 3D фармакофор лиганда	Разрешение, $10^{-10}$ м	PDB код, литературный источник
1	2	3	4
Дезметилфлурбипрофен		2,81	4FM5 [12]
Диклофенак		2,90	1PXX [7]
Ибупрофен		1,81	4PH9 [11]
Изоксикам		2,01	4M10 [12]
Индометацин		2,90	4COX [4]
Лумиракоксиб		2,35	4OTY [16]
Меклофенамовая кислота		2,41	5IKQ [7]
Напроксен		1,73	3NT1 [2]
(R)-напроксен		2,40	3Q7D [2]

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Индометацин- бутилдиаминдансил		2,22	6BL3 [15]
<i>Индометацин- этилендиаминдансил</i>		2,22	<i>6BL4 [15]</i>
Мелоксикам		2,45	4M11 [12]
Мефенамовая кислота		2,34	5IKR [7]
Рофекоксиб		2,70	5KIR [8]
<i>Толфенамовая кислота</i>		2,45	<i>5IKT [7]</i>
Флуфенаминовая кислота		2,51	5IKV [7]
Флурбипрофен		2,50	3PGH [7]
(R)-Флурбипрофен		2,84	3RR3 [2]
Целекоксиб		2,40	3LNI [16]
S-ибупрофен		2,81	4RS0 [1]
N-{(Сукцинил- подофиллотокси-нил) 4- бутил}-2-{1-(4-хлорбензоил)- 5-метокси-2-метил-1H- индол-3-ил} ацетамид		2,11	4OTJ [12]



Окончание таблицы 1

1	2	3	4
SC-558		3,00	1CX2 [4]
S-ARN-2508		2,27	5W58 [18]
5c-S		2,20	3LN0 [16]
23d-(R)		2,19	3NTG [16]
4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол		2,66	6V3R [17]
6-метилтио-напроксен		2,27	3NTB [2]

Приведённые в табл. 1 фармакофоры могут включать в том числе неважные центры, описывающие взаимодействия лиганда с аминокислотными остатками фермента, не связанные с механизмом его ингибирования. В связи с этим в объединённые фармакофоры включаются только центры, встречающиеся сразу во всех выравненных фармакофорах в пределах каждого кластера и совпадающие друг с другом при наложении с точностью  $3,10^{-10}$  м. Заданная точность равна наихудшему разрешению результатов рентгеноструктурного анализа. Результаты кластеризации, выравнивания и объединения фармакофоров приведены в табл. 2.

В качестве результатов валидации в табл. 3 приведены значения процентов выявленных лиганд и площадей AUC, образуемых ROC-кривыми, а на рис. 1 а-г соответствующие ROC-кривые.

Результаты валидации фармакофоров можно считать положительными при  $0,6 \leq AUC \leq 1$  [5]. Данному требованию удовлетворяют фармакофоры №1 и №3 и их можно считать прошедшими валидацию. Фармакофору №1 в наибольшей степени соответствует рофекоксиб, а фармакофору №3 напроксен и его производные. В связи с данным фактом следует отметить, что рофекоксиб, более известный как Виокс™, несмотря на то, что был отозван с фармацевтического рынка во всём мире из-за серьёзных побочных действий, является весьма перспективным соединением и целесообразен детальный токсофорный анализ его химической структуры с последующей её молекулярной модификацией.

Высокий процент истинно положительных и отрицательных результатов валидации фармакофоров №1 и №2 делает их использование целесообразным при поиске новых ингибиторов ЦОГ-2. Фармакофор №2 не прошёл валидацию, но заслуживает отдельного внимания. Фактически он объединяет в себе центры фармакофоров №1 и №2 и тоже может быть использован при

поиске новых ингибиторов, если при проведении виртуального скрининга снизить требования совпадения в нём только для двух, а не для трёх центров.

Таблица 2. Результаты кластеризации, выравнивания и объединения полученных фармакофоров

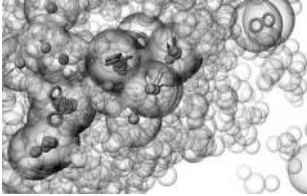
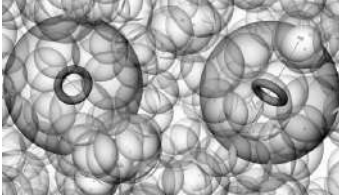
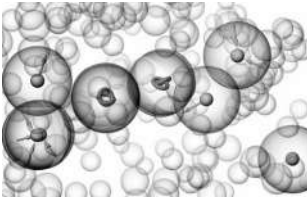
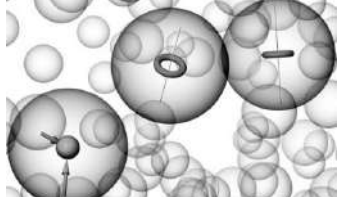
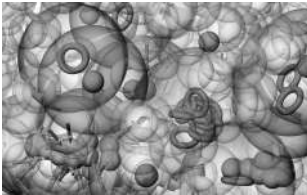
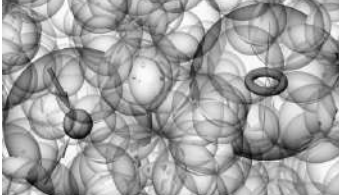
№ кластера	Выравнивание	Объединённый фармакофор	Лиганды, соответствующие объединённому фармакофору
1			Изоксикам; индометацин-бутилдиаминдансил; индометацин-этилендиаминдансил; лумиракоксиб; меклофенамовая, мефенамовая кислота; мелоксикам; рофекоксиб; целекоксиб; N-{(сукцинил-подофиллотоксинил) 4-бутил}-2-{1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил} ацетамид; SC-558; 4,9-дигидро-3H-пиридо [3,4-b] индол
2			Дезметилфлурбипрофен; S-ARN-2508
3			Диклофенак; ибупрофен; индометацин; напроксен; толфенамовая, флуфенаминовая кислота; флурбипрофен; S-ибупрофен; 5C-S; 6-метилтио-напроксен; 23d-(R); (R)-напроксен; (R)-флурбипрофен

Таблица 3. Результаты валидации полученных фармакофоров

№ кластера и объединённого фармакофора	Выявленный% лигандов				AUC
	Истинно положительных	Истинно отрицательных	Ложноположительных	Ложноотрицательных	
1	92,44	88,64	11,36	7,56	0,83
2	21,83	97,87	2,13	78,17	0,22
3	77,33	86,93	13,07	22,67	0,72
Совокупное значение по всем фармакофорам	93,49	63,26	36,74	6,51	0,84

## Заключение

В результате выполненного в настоящей работе исследования на основании структур лиганд-ферментных комплексов были получены и валидированы 3D фармакофоры ингибиторов ЦОГ-2. Результаты работы имеют практическую значимость на этапе виртуального скрининга при разработке новых НПВП, а также оценки потенциальной противовоспалительной активности уже существующих соединений.

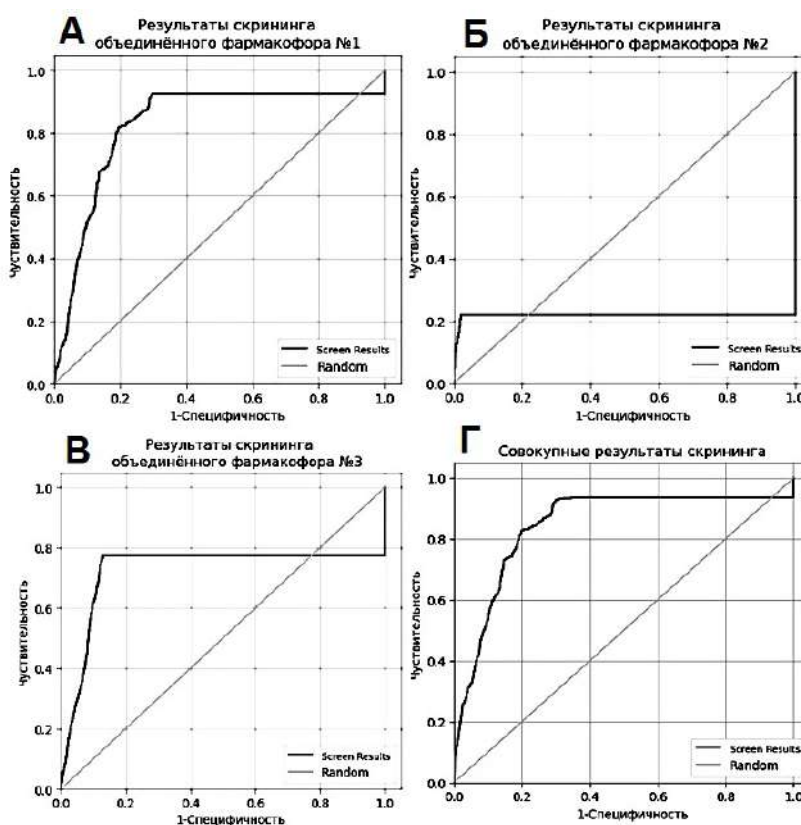


Рис.1. ROC-кривые, полученные по результатам объединенных фармакофоров: а) №1; б) №2; в) №3; г) совокупные результаты (по всем фармакофорам)

## Литература (references)

1. Blobaum A.L., Shu Xu, Scott W.R. et al. Action at a Distance: mutations of peripheral residues transform rapid reversible inhibitors to slow, tight binders of cyclooxygenase-2 // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – V.20, N 23. – P. 7159-7163.
2. Duggan K.C., Walters M.J., Musee J. et al. Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – V.285, N45. – P. 34950-34959.
3. Duggan K.C., Hermanson D.J., Musee J. et al. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2 // *Nature Chemical Biology*. – 2011. – V.7, N11. – P. 803-809.
4. Kurumbail, R.G. Stevens A.M., Gierse J.K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents // *Journal Nature*. – 1996. – V.384, N6610. – P. 644-648.
5. Metz C.E. Basic principles of ROC analysis / *Seminars in nuclear medicine*. – 1978. – V.8, N4. – P. 283-298.
6. Mysinger M.M., Carchia M., Irwin J.J. et al. Directory of Useful Decoys, Enhanced (DUD-E): Better Ligands and Decoys for Better Benchmarking // *Journal Medicinal Chemistry*. – 2012. V.55, N14. – P. 6582-6594.
7. Orlando B.J., Malkowski M.G. Substrate-selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Fenamic Acid Derivatives Is Dependent on Peroxide Tone // *Journal of Biological Chemistry*. – 2016. – V.291, N29. – P. 15069-15081.
8. Orlando B.J., Malkowski M.G. Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2 // *Acta Crystallographica Section F*. – 2016. – V.72, N10. – P. 772-776.
9. Rowlinson S.W., Kiefer J.R., Jeffery J.P. et al. A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385\* // *Enzyme Catalysis And Regulation*. – 2003. – V.278, N46. – P. 45763-45769.
10. Sy Y. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances // *Drug Discovery Today*. – 2010. – V.15, N11/12. – P. 444-450.

11. Orlando B.J., Lucido M.J., Malkowski M.G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2 // *Journal Structural Biology*. – 2015. – V.189, N1. – P. 62-66.
12. Uddin M.J., Crews B.C., Xu Shu et al. Antitumor Activity of Cytotoxic Cyclooxygenase-2 Inhibitors // *Antitumor Activity of Cytotoxic Cyclooxygenase-2 Inhibitors // ACS Chemical Biology*. – 2016. – V.18, N11. – P. 3052-3060.
13. Windsor M.A., Malkowski M.G. Substrate-Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2: Development and Evaluation of Achiral Profen Probes // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V.3, N9. – P. 759-763.
14. Xu S., Hermanson D.J., Banerjee S. et al. Oxicams Bind in a Novel Mode to the Cyclooxygenase Active Site via a Two-water-mediated H-bonding Network // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – V.289, N10. – P. 6799-6808.
15. Xu S., Uddin J.Md., Banerjee S. et al. Fluorescent indomethacin-dansyl conjugates utilize the membrane-binding domain of Cyclooxygenase-2 to block the opening to the active site // *Journal Biological Chemistry*. – 2019. – V.294, N22. – P. 8690-8698.
16. Wang J.L., Limburg D., Graneto M.J. et al. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – V.20, N23. – P. 7159-7163.
17. Xu S., Uddin M.J., Banerjee S. et al. Harmaline Analogs as Substrate-Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V.11, N10. – P. 1881-1885.
18. Xu S., Goodman M.C., Rouzer C.A. et al. Dual cyclooxygenase-fatty acid amide hydrolase inhibitor exploits novel binding interactions in the cyclooxygenase active site // *Enzymology*. – 2018. – V.293, N9. – P. 3028-3038.
19. Xu S. Windsor M.A., Valket P.L. et al. Exploring the molecular determinants of substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by lumiracoxib // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – V.23, N21. – P. 5860-5864.

### Информация об авторе

*Сауц Артур Валерьевич* – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, доцент кафедры медиакоммуникаций и рекламы ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики». E-mail: artur.sautc@pharminnotech.com

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.08.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.322:582.099:543.48

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.23 EDN: TOVENS

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ГРАНУЛАХ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЭКСТРАКТ АЛЬФРЕДИИ ПОНИКШЕЙ (ALFREDIA CERNUA L.)**© Шаталова Т.А.<sup>1</sup>, Семёнова Н.Н.<sup>1</sup>, Дуккардт Л.Н.<sup>1</sup>, Мичник Л.А.<sup>1</sup>, Крикова А.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ, Россия, 357500, Пятигорск, пр. Калинина, 11<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Проведение исследований по разработке и валидации методики количественного определения флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии поникшей.

**Методика.** В исследованиях использовали гранулы полиэкстракта альфредии поникшей (*Alfredia cernua* L.). Для количественного определения суммы флавоноидов нами был выбран метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на определении продуктов реакции комплексообразования с алюминия (III) хлоридом. За основу была взята методика количественного определения суммы флавоноидов в траве альфредии поникшей. Валидация методики проводилась по показателям, предусмотренным Государственной фармакопеей 15 издания.

**Результаты.** В качестве объекта исследования были использованы гранулы полиэкстракта из нижних листьев альфредии поникшей, обладающие ноотропным действием. При разработке методики количественного анализа был изучен флавоноидный комплекс полиэкстракта альфредии, выявлено преобладание в нем изокверцитрина, который обуславливает церебропротекторные и ноотропные эффекты препаратов из альфредии поникшей. В качестве методики количественного анализа была предложена дифференциальная спектрофотометрия при аналитической длине волны 410 нм. Расчеты количественного содержания суммы флавоноидов проводились в пересчете на изокверцитрин. Содержание суммы флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии составило (10,59±0,33) мг в 1 пакете саше. Была проведена валидация методики количественного анализа. Средняя величина приемлемости (средний процент открываемости, скорректированный на 100%) находится в пределах 97-102%, средний процент открываемости составил 99,93%, а относительное стандартное отклонение не превышает 3%, что соответствует величине RSD, оптимальной для данного метода анализа. Были проведены исследования внутри лабораторной повторяемости (прецизионности) и устойчивости методики при работе на приборах разных марок. При этом были получены сопоставимые результаты.

**Заключение.** Были разработаны методики качественного и количественного анализа гранул полиэкстракта альфредии поникшей. Для качественного анализа были предложены: цианидиновая проба и методика ТСХ. Для количественного анализа суммы флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии была предложена дифференциальная УФ-спектрофотометрия, основанная на определении продуктов реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия (III) хлоридом при аналитической длине волны 410 нм. Результаты проведенных исследований показали, что предложенная методика количественного определения флавоноидов в пересчете на изокверцитрин в препарате альфредии поникшей отвечает требованиям ГФ 15 издания.

*Ключевые слова:* альфредия поникшая, полиэкстракт, гранулы, флавоноиды, изокверцитрин, качественный и количественный анализ, дифференциальная УФ-спектофотометрия, валидация.

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHODOLOGY FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN NOOTROPIC GRANULES CONTAINING POLYEXTRACT OF ALFREDIA PONTICA (ALFREDIA CERNUA L.)**Shatalova T.A.<sup>1</sup>, Semenova N.N.<sup>1</sup>, Dukcardt L.N.<sup>1</sup>, Michnik L.A.<sup>1</sup>, Krikova A.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of Volgograd State Medical University 357532, Pyatigorsk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** Research on the development and validation of a technique for the quantitative determination of flavonoids in granules of *Alfredia cernua* L. polyextract.

**Methodology.** Granules of polyextract of *Alfredia cernua* L. were used in the studies. For the quantitative determination of the sum of flavonoids we chose the method of differential spectrophotometry based on the determination of the products of the complexation reaction with aluminum (III) chloride. The method for quantitative determination of the sum of flavonoids in the herb *Alfredia cernua* L. was taken as a basis. Validation of the method was carried out according to the indicators provided by the State Pharmacopoeia of the 15th edition.

**Results.** Granules of polyextract from the lower leaves of *Alfredia cernua* L., which have a nootropic effect, were used as an object of research. The flavonoid complex of *Alfredia* polyextract was studied and the predominance of isoquercitrin was revealed, which determines the cerebroprotective and nootropic effects of *Alfredia cernua* preparations. Differential spectrophotometry at an analytical wavelength of 410 nm was proposed as a technique for quantitative analysis. Calculations of the quantitative content of the sum of flavonoids were carried out in terms of isoquercitrin. The flavonoid sum content of *alfredia* polyextract granules was  $(10.59 \pm 0.33)$  mg in 1 sachet packet. Validation of the quantification methodology was carried out. The average acceptability value (the average percentage of openability adjusted by 100%) is in the range of 97-102%, the average percentage of openability was 99.93%, and the relative standard deviation does not exceed 3%, which corresponds to the RSD value optimal for this method of analysis. Studies were conducted on the internal laboratory repeatability (precision) and stability of the technique when working on devices of different brands. At the same time, comparable results were obtained. The mean acceptability value (mean opening percentage adjusted to 100%) ranged from 97-102%, the mean opening percentage was 99.93%, and the relative standard deviation did not exceed 3%, which corresponds to the RSD value optimal for this method of analysis. Intra-laboratory repeatability (precision) and stability of the methodology when operated on different brands of instruments were investigated. Comparable results were obtained.

**Conclusions.** We have developed techniques for qualitative and quantitative analysis of *Alfredia cernua* L. polyextract granules. For qualitative analysis of flavonoid complex and isoquercitrin, we propose to use cyanidin assay and TLC technique. Differential UV-spectrophotometry, based on the determination of the reaction products of complexation of flavonoids with aluminium (III) chloride at an analytical wavelength of 410 nm, was proposed for the quantitative analysis of the amount of flavonoids in the pellets of polyextract of *Alfredia cernua* L. The results of the studies showed that the developed methodology for the quantitative determination of flavonoids in terms of isoquercitrin in the preparation of *Alfredia cernua* L. meets the requirements of GF 15 edition.

**Keywords:** *Alfredia cernua* L., polyextract, granules, flavonoids, isoquercitrin, qualitative and quantitative analysis, differential UV spectrophotometry, validation.

### Введение

Одна из основных целей применения ноотропных средств в медицине – восстановление и улучшение нарушенных когнитивных способностей человека. В настоящее время большинство разновозрастных групп активного населения находятся в состоянии постоянного обучения. Это и школьники, и студенты, и специалисты, повышающие квалификацию, и даже пенсионеры, осваивающие компьютерные технологии, используемые в повседневной жизни. Активное познание продолжается постоянно. Неудивительно, что в современных условиях высокоскоростного ритма жизни, зачастую, происходят периодические сбои мозговой деятельности у людей даже сравнительно молодого возраста [1].

Ежедневное перенапряжение, хроническая усталость, постоянные стрессы, отсутствие полноценного отдыха вызывают: нарушения сна, плохое самочувствие, ухудшение памяти и другие отклонения. Снижение умственной и физической работоспособности, как правило, сопровождается головными болями, скачками артериального давления, шумом в ушах, общей рассеянностью, упадком сил, и, даже, депрессивными состояниями. Такие симптомы могут стать первыми показаниями к проведению серьёзного медицинского обследования на предмет изучения нарушения работы нервной и сосудистой систем: кровотока в мозге, гипертонии, гипоксии или атеросклероза. Если нарушения работоспособности происходят в результате описанных выше причин, то здесь как раз и могут помочь ноотропные препараты [1].

Ноотропные средства способны бороться с торможением передачи импульсов между нейронами, улучшают циркуляцию крови в сосудах, обеспечивают устойчивую связь между полушариями головного мозга. В результате заметно улучшается координация, концентрация внимания, общая обучаемость, функция запоминания, усиливается устойчивость нейронов к повреждающим факторам, влияющим на мозговую деятельность. Несколько классов ноотропов обладают широким спектром действия, и способны нормализовать кратковременные интеллектуальные нарушения. Здесь важны систематичность, комплексность применения совместно с назначаемым терапевтическим лечением [1]. Известные ноотропные препараты можно разделить на три группы: растительного, животного и синтетического происхождения. Ноотропы растительной природы хорошо переносятся человеком при приеме, имеют минимум побочных эффектов и доказали свою эффективность. Обычно устойчивый ноотропный эффект сохраняется довольно продолжительное время и после прекращения употребления препаратов данного класса [1].

Нами на основе сырья, нижних листьев травы альфредии поникшей, был разработан состав гранул ноотропного действия для приготовления напитка [1] в однодозовых саше-пакетах. В состав гранул входят: сахароза; мальтодекстрин; кальция глицерофосфат; крахмала гликолят натрия; натрия хлорид; полиэкстракт альфредии поникшей листьев сухой (в дальнейшем полиэкстракт альфредии [2]).

Требования к разработке нормативной документации на гранулы [3] включают проведение качественного и количественного анализа. Методика количественного анализа подлежит валидации с целью установления ее пригодности [4].

Целью работы явилось проведение исследований по разработке и валидации методики анализа гранул полиэкстракта альфредии.

## Методика

Оценка методик количественного анализа проводится по следующим показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость (сходимость) и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность) [4].

В связи с тем, что методика количественного анализа должна быть специфичной, то есть должна позволять определять количество вещества, отвечающего главному фармакологический эффект гранул в присутствии вспомогательных веществ, нами было проведено изучение литературных источников на предмет установления основного компонента фитокомплекса растения - альфредии поникшей (*Alfredia cernua* L.) листьев и его главных фармакологических эффектов [2].

Для качественного анализа полиэкстракта были выбраны 2 методики: методика для определения комплекса флавоноидов (в том числе изокверцитрина) – цианидиновая проба и специфическая – тонкослойная хроматография (ТСХ). При проведении цианидиновой пробы к 1,0 сухого полиэкстракта прибавляли 1 мл воды очищенной, 0,1 г порошка магния и 0,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной) [4]. При выполнении методики ТСХ на линию старта аналитической хроматографической пластинки со слоем силикагеля на алюминиевой подложке («Силуфол УФ 254» или «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ») размером 10×10 см наносили по 50 мкл испытуемых растворов экстрактов альфредии (растворы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), рядом наносили 50 мкл раствора стандартного образца (СО) изокверцитрина (Sigma Aldrich, чистота более 98,0% HPLC) и 50 мкл раствора стандартного образца (СО) рутина [5]. Пластинку с нанесенными пробами высушивали на воздухе, помещали в камеру, предварительно насыщенную смесью растворителей: хлороформ – метанол – вода (26:14:3), и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей проходил около 80-90% длины пластинки от линии старта, ее вынимали из камеры, высушивали до удаления следов растворителей, просматривали в УФ-свете при длинах волн 254 и 365 нм.). Затем пластинку обрабатывали 1% спиртовым раствором алюминия (III) хлорида, выдерживали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 2-3 мин. и просматривали УФ-свете при длинах волн 254 и 365 нм.

При разработке методики количественного анализа за основу был использован метод дифференциальной УФ-спектрофотометрии, основанный на определении продуктов реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия (III) хлоридом [6]. За основу была взята методика количественного определения суммы флавоноидов в траве альфредии поникшей, разработанная Шиловой И.В. с соавт. [7].



При получении безспиртовой лекарственной формы из полиэкстракта альфредии адсорбировали извлечения (спиртовые экстракты 1-6) на смесь крахмала и гликолята натрия (носитель) [8]. Поэтому предварительно необходимо было установить объемы спирта для элюирования флавоноидов с носителя и доказать, что при использовании выбранных объемов растворителя десорбция флавоноидов проходит полностью. Для этого проводили теоретические расчеты, которые подтверждали опытным путем.

Также с целью установления специфичности методики мы сравнивали дифференциальные спектры растворов полиэкстракта и фильтрата, полученного после смешивания модельной смеси вспомогательных веществ гранул (смесь крахмала и гликолята натрия) и этилового спирта 40%.

На следующем этапе исследований определяли: аналитическую область, линейность, правильность, прецизионность. Определение линейности устанавливали путем построения градуировочного графика зависимости оптической плотности растворов от их концентрации (7 уровней концентрации от теоретического содержания суммы флавоноидов в гранулах альфредии). Испытуемые растворы готовили путём разбавления аликвоты и увеличения аликвоты для получения концентраций 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, соответственно, и измеряли их оптическую плотность. Критерием приемлемости линейности является коэффициент корреляции. Если его величина близка к единице, то совокупность данных можно описать прямой линией. Нижний допустимый предел этой величины 0,99. Вычисление коэффициента корреляции проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Правильность аналитической методики представляет собой степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по разработанной методике. Для подтверждения правильности разработанной методики количественного определения суммы флавоноидов в гранулах проводили серию анализов исследуемых растворов методом добавок. В растворы из гранул вносили раствор стандартного образца с содержанием изокверцитрина 40%, 60% и 100% от номинальной концентрации флавоноидов в испытуемом растворе. Полученные растворы анализировали в трех повторностях каждый.

Прецизионность методики оценивали по первому уровню – повторяемости. Повторяемость методики определяли в 9 навесках препарата. Наиболее часто используемые оценки точности – это стандартное отклонение (SD) и относительное стандартное отклонение (RSD). RSD также известен как коэффициент вариации (CV). По определению стандартное отклонение – это величина, рассчитанная для обозначения степени отклонения для группы в целом [9, 10].

## Результаты исследования

Было установлено, что химический состав листьев альфредии поникшей представлен: простыми фенолами; флавоноидами: изокверцитрином, рутином, кверцетином, дигидрокверцетином, лютеолином, кемпферолом, лютеолин-7-глюкозидом; таксифолином, апигенином. Исследованиями Шиловой И.В. с соавторами [11] было показано, что среди флавоноидного комплекса преобладает изокверцитрин, который обуславливает церебропротекторные и ноотропные эффекты препаратов из альфредии поникшей. При разработке технологии полиэкстракта альфредии, выборе экстрагентов и условий экстрагирования, наши усилия были направлены на обеспечение максимального извлечения изокверцитрина из сырья [8].

В связи с тем, что при получении полиэкстракта альфредии были использованы семь видов извлечений из нижних листьев травы альфредии, полученных путем последовательного экстрагирования сырья 95%, 70%, 55%, 40%, 30%, 25% этанолом, водой очищенной (экстракты 1-7, соответственно), были проведены качественные реакции на присутствие флавоноидов (цианидиновая проба [12]) с каждым извлечением. В результате проведения пробы появлялось красное окрашивание, что свидетельствовало о наличии флавоноидов.

При просмотре в УФ-свете на хроматограмме (рис. 1) испытуемых растворов (растворы 1-7) обнаруживали зоны адсорбции: с флуоресценцией желтого цвета на уровне зоны адсорбции СО изокверцитрина, 1 зона адсорбции желтого цвета (флавоноиды) выше зоны адсорбции СО изокверцитрина, 1 зона адсорбции желто-коричневого цвета (рутин) ниже зоны адсорбции СО изокверцитрина и 2 зоны адсорбции фиолетового цвета (фенолкарбоновые кислоты) (рис. 1).



После обработки пластинки 1% спиртовым раствором алюминия (III) хлорида и детектировании в УФ-свете, на хроматограмме (рис. 1) раствора СО изокверцитрина обнаруживали одну зону адсорбции с флуоресценцией желто-зеленого цвета (при длине волны 365 нм), на хроматограмме раствора РО рутин – одну зону адсорбции желто-коричневого цвета (при длине волны 254 нм). На хроматограмме испытуемых растворов экстрактов (растворы 1-7) обнаруживали зону адсорбции с флуоресценцией желто-зеленого цвета на уровне СО изокверцитрина (при длине волны 365 нм), зону адсорбции желтого цвета (флавоноиды) выше зоны адсорбции СО изокверцитрина, и 1 зону адсорбции с флуоресценцией желто-коричневого цвета на уровне СО рутин (при длине волны 254 нм). По результатам анализа фенольных соединений в листьях альфредии поникшей методом ТСХ было установлено, что все извлечения содержали рутин и изокверцитрин.

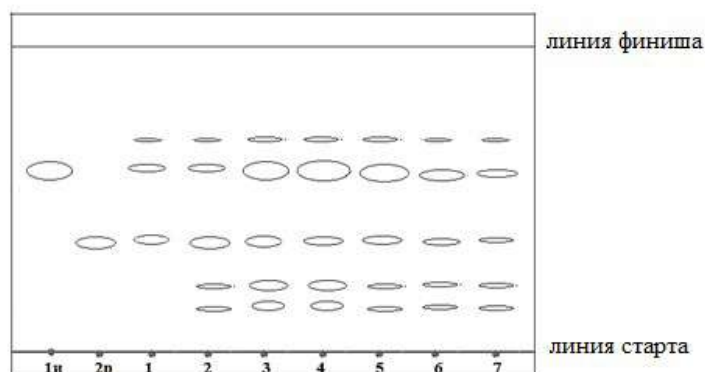


Рис. 1. Схема ТСХ – хроматограммы экстракта альфредии листьев: 1и – изокверцитрин, 2р – рутин, 1 – экстракт альфредии (95% этанол), 2 – экстракт альфредии (70% этанол), 3 – экстракт альфредии (55% этанол), 4 – экстракт альфредии (40% этанол), 5 – экстракт альфредии (30% этанол), 6 – экстракт альфредии (25% этанол), 7 – экстракт альфредии (вода очищенная)

На следующем этапе исследований были получены дифференциальные УФ-спектры каждого из компонентов (1-7) полиэкстракта. Было установлено, что дифференциальные спектры всех экстрактов альфредии поникшей (1-7) и полиэкстракта (рис. 2) с алюминия (III) хлоридом по положению максимума светопоглощения (410 нм) близки к дифференциальному спектру комплекса изокверцитрина 410 нм [2].

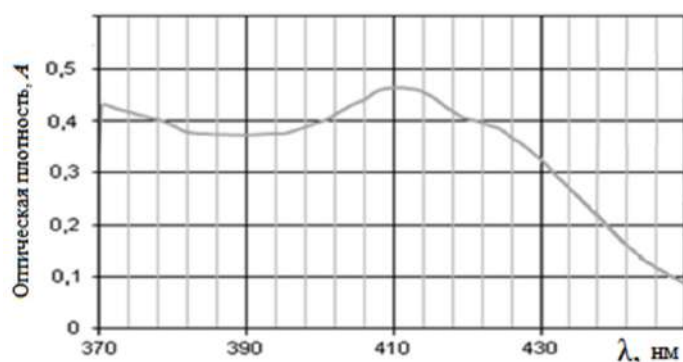


Рис. 2. Дифференциальный спектр полиэкстракта альфредии поникшей после добавления раствора алюминия хлорида

В связи с тем, что данные ТСХ подтвердили наличие изокверцитрина в экстрактах альфредии, дифференциальные УФ-спектры каждого из семи экстрактов, входящих в состав полиэкстракта, близки к дифференциальному спектру комплекса изокверцитрина 410 нм, а исследования Шиловой И.В. [7] связывают ноотропный эффект альфредии поникшей с изокверцитрином, мы сочли целесообразным проводить анализ при аналитической длине волны 410 нм и расчеты количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на изокверцитрин. Результаты

теоретических расчетов, проведенных для установления объема спирта, необходимого для элюирования суммы флавоноидов с носителя, и экспериментальные данные анализа элюатов в зависимости от концентрации этанола, использованного для получения растворов, представлены на рис. 2.

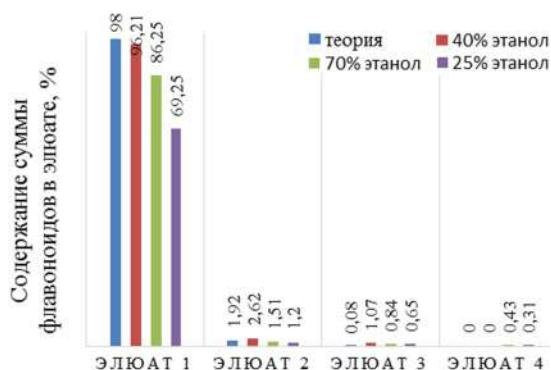


Рис. 3. Содержание флавоноидов, в пересчете на изокверцитрин (%), в порциях элюата при экстрагировании флавоноидов из гранул

Исследования показали, что объемы 40% спирта (1-я порция 50 мл, 2-я – 30 мл, 3-я – 20 мл), предложенные для проведения анализа, позволяют извлекать флавоноидный комплекс полностью. Это подтверждают результаты эксперимента – дифференциальный спектр 4-й порции элюата (рис. 4), который демонстрирует отсутствие флавоноидов в растворе.

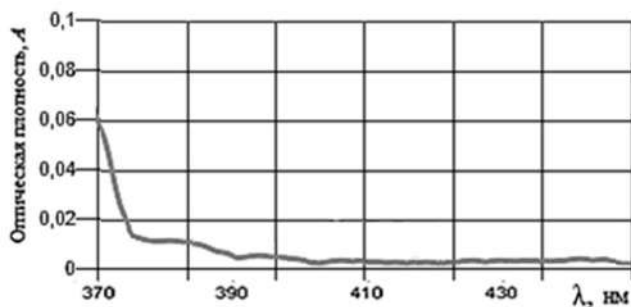


Рис. 4. Дифференциальный спектр раствора полиэкстракта альфредии поникшей после добавления раствора алюминия хлорида (4-я порция элюата)

Дифференциальный спектр модельной смеси вспомогательных веществ после добавления раствора алюминия хлорида (рис. 5) подтвердил, что вспомогательные вещества не мешают достоверно определять сумму флавоноидов, в пересчете на изокверцитрин.

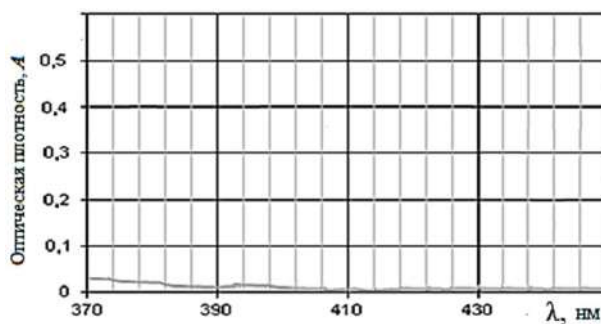


Рис. 5. Дифференциальный спектр раствора модельной смеси вспомогательных веществ после добавления раствора алюминия хлорида

Таким образом, была разработана следующая методика количественного определения суммы флавоноидов, в пересчете на изокверцитрин.

Около 2 г (точная навеска) измельченного гранулированного порошка обрабатывали 50 мл 40% спирта, перемешивали 10 минут. Раствор сливали с осадка и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. К осадку прибавляли 30 мл 40% спирта, перемешивали 10 минут. Раствор сливали с осадка и фильтровали через тот же бумажный фильтр в тот же мерную колбу вместимостью 100 мл. Фильтр промывали 20 мл 40% спирта в тот же мерную колбу вместимостью 100 мл. При необходимости раствор в цилиндре доводили до метки 100 мл 40% спиртом (раствор А).

Раствор А (8 мл) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл 5% раствора алюминия хлорида в 70% спирте, 1 каплю кислоты соляной разведенной 10% и доводили объем раствора 40% спиртом до метки; через 40 мин. измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм (раствор Б испытуемого раствора). В качестве раствора сравнения использовали следующий раствор: 8 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1 каплю кислоты соляной разведенной 10% и доводили объем раствора 40% спиртом до метки. Содержание флавоноидов должно составлять не менее 10,0 мг в 1 саше пакете. Для расчета содержания суммы флавоноидов в пересчете на изокверцитрин в 1 саше пакете альфредии полиэкстракта в миллиграммах (X) предложена формула:

$$x = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot a_1 \cdot 1000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot a_2 \cdot V \cdot (100 - W)}$$

, где А – оптическая плотность раствор испытуемого раствора;  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения комплекса изокверцитрина с алюминия хлоридом при длине волны 410 нм, равный 295; W – потеря в массе при высушивании экстракта в процентах;  $a_1$  – масса экстракта в саше пакете, г;  $a_2$  – масса экстракта, взятого на анализ, г; V- объем раствора А, взятого на анализ, мл. Результаты количественного определения флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии представлены в таб. 1.

Таблица 1. Результаты количественного определения флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии (в пересчете на 1 пакет саше)

Навеска, г	Оптическая плотность, А	Найдено x, мг	Метрологические характеристики
2,0002	0,501	10,43	$\bar{x}=10,59$ $S=0,318$ $S_x=0,1298$ $\Delta x=0,33$ $\varepsilon=3,15\%$
1,9441	0,487	10,16	
2,0008	0,503	10,49	
2,0361	0,510	10,62	
2,0600	0,516	10,74	
2,1239	0,532	11,08	
-	-	$\bar{x}=10,59$	

Таким образом, содержание суммы флавоноидов (в пересчете на изокверцитрин) в гранулах полиэкстракта альфредии составило  $(10,59 \pm 0,33)$  мг в 1 пакете саше. Результаты определения линейности разработанной методики представлены в табл. 2.

Таблица 2. Определение линейности разработанной методики

Навеска препарата, г	Навеска, % от заявленной	Оптическая плотность, А	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на изокверцитрин, мг
1,0000	50	0,287	5,21
1,5000	75	0,385	7,86
2,0000	100	0,502	10,43
2,5000	125	0,594	13,03
3,0000	150	0,729	15,68
3,5000	175	0,813	18,24
4,0000	200	0,929	20,84

Данные и результаты расчета коэффициента корреляции представлены на рис. 6.

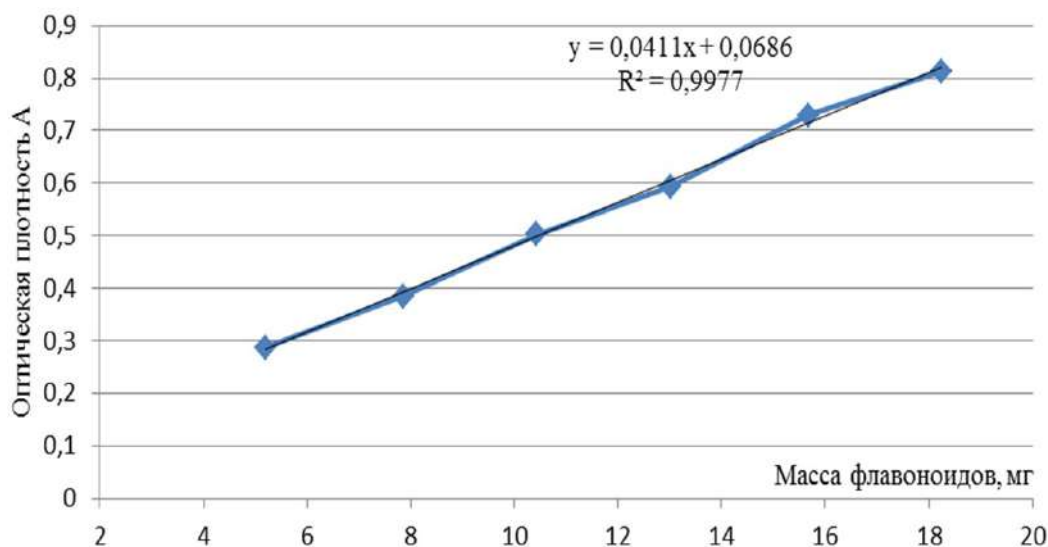


Рис. 6. Зависимость оптической плотности от концентрации изокверцитрина

Результаты, представленные на рис. 5 показывают, что практически все экспериментальные точки находятся на линии тренда, график имеет линейный характер и выражается уравнением:  $y=0,0411x+0,0686$ . Коэффициент корреляции составил 0,9988, что свидетельствует о достаточно жесткой линейной зависимости оптической плотности от концентрации. Методика линейна при содержании флавоноидов в растворе от 5 до 18 мг. Данные о повторяемости методики представлены в табл. 3.

Таблица 3. Определение повторяемости разработанной методики анализа суммы флавоноидов альфредии в пересчете на изокверцитрин

Уровень	Расчитанное количество флавоноидов, мг	Получено флавоноидов в пересчете на изокверцитрин, мг	Открываемость, R, %	Метрологические характеристики
1:0,5	5,25	5,21	99,31	$\bar{R} = 99,93$ SD=1,49 RSD=0,01491
	5,25	5,31	101,09	
	5,25	5,36	102,18	
1:1	10,5	10,59	100,89	
	10,5	10,40	99,06	
	10,5	10,63	101,27	
1:1,5	15,75	15,61	99,15	
	15,75	15,58	98,97	
	15,75	15,35	97,46	

Результаты, представленные в табл. 3, показывают, что средняя величина приемлемости (средний процент открываемости, скорректированный на 100%) находится в пределах 97-102%. В разработанной методике средний процент открываемости составил 99,93%, а относительное стандартное отклонение не превышает 3%, что соответствует величине RSD, оптимальной для данного метода анализа.

Были проведены исследования внутри лабораторной повторяемости (прецизионности) методики. Данные представлены в табл. 4. Показателем приемлемости выступал коэффициент вариации, его значение, согласно требованиям НД, не должно превышать 3% [9]. Для 10 параллельных измерений в двух сериях он составил менее 2%, что не выходит за пределы допустимого показателя критерия приемлемости. Данные об устойчивости методики приведены в табл. 5.

Таблица 4. Данные о воспроизводимости методики анализа суммы флавоноидов альфредии в пересчете на изокверцитрин (прибор СФ-2000)

Первая серия измерений					
№ образца	1	2	3	4	5
Аналитик № 1	0,497	0,501	0,495	0,502	0,505
Аналитик № 2	0,501	0,496	0,503	0,494	0,504
Вторая серия измерений					
№ образца	1	2	3	4	5
Аналитик № 1	0,502	0,505	0,497	0,502	0,500
Аналитик № 2	0,499	0,503	0,508	0,504	0,506

Таблица 5. Данные об устойчивости методики анализа суммы флавоноидов альфредии в пересчете на изокверцитрин (приборы СФ-2000, LEKI SS-2108, LEKI SS-2107 UV)

Приборы	Оптическая плотность	
	Аналитики	
	1	2
Спектрофотометр СФ-2000	0,505	0,509
	0,493	0,511
	0,509	0,487
Спектрофотометр LEKI SS-2108	0,485	0,495
	0,486	0,508
	0,510	0,502
Спектрофотометр LEKI SS-2107 UV	0,506	0,512
	0,491	0,513
	0,486	0,507

Анализ результатов исследований, представленных в табл. 5, показал, что на приборах разных марок были получены сопоставимые результаты.

Для количественного анализа суммы флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии была предложена дифференциальная УФ-спектрофотометрия, основанная на определении продуктов реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия (III) хлоридом при аналитической длине волны 410 нм. В соответствии с требованиями ГФ РФ 15 издания была проведена валидация методики количественного анализа [4] и проведена ее валидация. Данные по валидации методики представлены в табл. 6.

Таблица 6. Данные по валидации методики количественного определения анализа суммы флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии в пересчете на изокверцитрин

Параметр	Результат
Диапазон линейности (мг/мл)	0,05-0,18
Коэффициент корреляции (r)	0,9988
Средний процент открываемости составил	99,93%
RSD% для повторяемости	1,491

### Обсуждение результатов исследования

Ассортимент ноотропных средств растительного происхождения недостаточен. В настоящее время Шиловой И.В. с соавторами (Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия) проведены работы по изучению химического состава, фармакологического действия, введению в культуру альфредии поникшей (эндемичного растения Сибири). В их работах предлагалось использовать в качестве растительного сырья верхнюю часть (размер 25-50

см) травы альфредии в фазе цветения [13]. В результате исследований коллектива на рынке РФ появился продукт – высушенная трава альфредии поникшей в виде сбора для приготовления настоев и чаев в домашних условиях. Это потребует от пациента готовить скоропортящийся напиток ежедневно в течение всего курса лечения. Трудоемкость процесса и затраченное время часто вынуждают пациентов отказываться от лечения эти лекарственным средством.

Ранее лекарственным сырьем альфредии поникшей (высота растения до 3 м) считалась только верхняя часть с мелкими верхушечными листиками (длиной до 2 см), в то время как крупные нижние листья не заготавливались (имеют длину до 10 см) и не использовались в качестве сырья. От такого способа заготовки растения теряют свою жизнеспособность, его популяция вырождается. Нами было предложено использовать щадящую заготовку сырья, т.е. собирать только нижние листья растения, сохраняя верхушку с цветами и будущими семенами. В процессе проведенных исследований установлено, что нижние и верхние листья имеют идентичный качественный и количественный состав, а использование нижних листьев позволяеткратно по массе увеличить заготовку ценного сырья и увеличить популяцию растения.

Известно, что экстракты содержат биологически активные вещества в большей концентрации, чем настои. Поэтому нами ранее был разработан полиэкстракт альфредии, полученный с использованием спирта этилового различных концентраций, доказано его ноотропное действие. Для того, чтобы исключить токсическое влияние экстрагента на центральную нервную систему, нами на основе сырья, нижних листьев травы альфредии поникшей, был разработан состав быстрорастворимых гранул ноотропного действия для приготовления чая в однодозовых саше-пакетах. Гранулы имеют длительный срок годности, их состав стандартизирован.

Нормативная документация на гранулы с полиэкстрактом альфредии предусматривает наличие методик качественного и количественного анализа. Поэтому нами были разработаны методики контроля качества гранул и проведена их валидация. Оценка методик количественного анализа проводится по следующим показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость (сходимость) и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность). Данные по валидации представлены в табл. 7.

Таблица 7. Данные по валидации методики количественного определения анализа суммы флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии в пересчете на изокверцитрин

Параметр	Результат
Диапазон линейности (мг/мл)	0,05-0,18
Коэффициент корреляции (r)	0,9988
Средний процент открываемости составил	99,93%
RSD% для повторяемости	1,491

На основании проведенных исследований были разработаны проекты фармакопейных статей на «Альфредии поникшей листья нижние», «Альфредии поникшей листьев полиэкстракт сухой в саше пакетах по 3,86 г», которые прошли апробацию в производственных условиях.

## Заключение

В ходе эксперимента были разработаны методики качественного и количественного анализа гранул полиэкстракта альфредии поникшей. Для качественного анализа были предложены: цианидиновая проба и методика ТСХ. Для количественного анализа суммы флавоноидов в гранулах полиэкстракта альфредии была предложена дифференциальная УФ-спектрофотометрия, основанная на определении продуктов реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия (III) хлоридом при аналитической длине волны 410 нм. Результаты проведенных исследований показали, что предложенная методика количественного определения флавоноидов в пересчете на изокверцитрин в препарате альфредии поникшей отвечает требованиям ГФ 15 издания.

## Литература (references)

1. Семёнова Н.Н., Компанцев Д.В., Шаталова Т.А. и др. Разработка технологии гранул на основе полифракционного экстракта листьев альфредии поникшей (*Alfredia cernua* L.) // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т.4, №2. – С. 47-55. [Semenova N.N., Kompantsev D.V., Shatalova T.A. i dr. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. – 2022. – V.24, N2. – P. 47-55. (in Russian)]
2. Семёнова Н.Н., Компанцев Д.В., Шаталова Т.А. и др. Разработка технологии сухого полифракционного экстракта листьев альфредии поникшей (*Alfredia cernua* L.) // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т.24, №3. – С. 68-78. [Semenova N.N., Kompantsev D.V., Shatalova T.A. i dr. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. – 2022. – V.24, N3. – P. 68-78. (in Russian)]
3. Гранулы ОФС. 1.4.1.0004 Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. - 08.10.2024. URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/granuly/>. [Granules OFS 1.4.1.0004 *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XV izdaniya*. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. (in Russian)].
4. Валидация аналитических методик ОФС.1.1.0012.15. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. [электронный ресурс]/ URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik> (дата обращения 08.10.2024). [Validation of analytical techniques. OFS.1.1.0012.15. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XV izdaniya*. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. 08.10.2024. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik>. (in Russian)]
5. Рутозида тригидрат ФС.2.1.0175.18. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – 08.10.2024. URL:[https://e-ecolog.ru/docs/60k\\_sjdFm-NmKfUsRLKPV?utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2F](https://e-ecolog.ru/docs/60k_sjdFm-NmKfUsRLKPV?utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2F) [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XV izdaniya*. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. (in Russian)]
6. Коновалов Д.А., Коновалова Д.С. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве пиретрума девичьего и её валидация // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – №16(135). – С. 156-159. [Konovalov D.A., Konovalova D.S. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. - *Seriya: Medicina. Farmaciya*. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. – 2012. – N16 (135). – P. 156-159. (in Russian)]
7. Шилова И.В. Химический состав растений Сибири и разработка ноотропных средств на их основе: Автореферат дисс. ... докт. фармац. наук. Пятигорск, 2011. – 49 с. [Shilova I.V. *Himicheskij sostav rastenij Sibiri i razrabotka nootropnyh sredstv na ih osnove (doktoral dis.)*. Chemical composition of Siberian plants and development of nootropic drugs based on them (Author's Abstract of Doctoral Thesis). - Pyatigorsk, 2011. – 49 p. (in Russian)]
8. Семёнова Н.Н., Компанцев Д.В., Шаталова Т.А. и др. Разработка технологии экстрагирования листьев альфредии поникшей (*Alfredia cernua*) // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №12. – С. 149-154. [Semenova N.N., Kompantsev D.V., Shatalova T.A. i dr. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. – 2018. – V.20, N12. – P. 149-154. (in Russian)]
9. Сорокоумова М.В., Благоразумная Н.В., Компанцев В.А. и др. Оптимизация способа получения наночастиц, разработка методов определения степени включения циннаризина в лекарственную форму пролонгированного действия на основе поли-d, l-лактид-ко-гликолида и их валидация. // Фармация и фармакология. – 2019. – Т.7, №3. – С. 138-147. [Sorokoumova M.V., Blagorazumnaya N.V., Kompantsev V.A. i dr. Optimization of the method for obtaining nanocapsules, development of the methods of determining the degree of cinnarizine inclusion in a prolonged dosage form based on poly-d, l-lactid-co-glicolide, and its validation. *Farmaciya i farmakologiya* Pharmacy & Pharmacology. – 2019. – V.7, N3. – P. 138-147. (in English, in Russian)].
10. Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний ОФС.1.1.0013. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – 08.10.2024. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-fizicheskikh-fiziko-khimicheskikh-i-khimicheskikh-ispytaniy/> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XV izdaniya*. General pharmacopoeia statistics. (in Russian)]
11. Суслов Н.И., Шилова И.В. Церебропротекторное средство // Патент РФ на изобретение № 2648451. Опубликовано 26.03.2018. [Suslov N.I., Shilova I.V. *Cerebroprotektornoe sredstvo*. Cerebroprotective agent. // (in Russian)]

12. Шилова И.В., Самылина И.А., Суслов Н.И. Разработка ноотропных средств на основе растений Сибири. – Томск: Печатная мануфактура, 2013. – 267 с. [Shilova I.V., Samylina I.A., Suslov N.I. *Razrabotka nootropnyh sredstv na osnove rastenij Sibiri*. Shilova I.V., Development of nootropic drugs based on Siberian plants. – Tomsk: *Pechatnaya manufaktura*, 2013. – 267 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Шаталова Татьяна Анатольевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ВолгГМУ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shata61@bk.ru

*Семёнова Наталья Николаевна* – старший преподаватель кафедры физики и математики ПМФИ – филиала ВолгГМУ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nata68agel@mail.ru

*Дуккардт Людмила Николаевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shata61@bk.ru

*Мичник Людмила Андреевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ВолгГМУ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shata61@bk.ru

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.11.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 615.322 : 574.2

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.24 EDN: TQWSVH

**ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ УРБАНИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЙ СРЕДНЕЙ ПОЛОСЫ РОССИИ НА ПРИМЕРЕ ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО ТРАВЫ**

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

**Цель.** Изучение особенностей накопления в лекарственном растительном сырье на примере пустырника пятилопастного травы синантропной флоры средней полосы России наиболее значимых токсичных элементов и биологически активных веществ, а также анализ взаимосвязи между данными процессами.

**Методика.** Проанализировано свыше 50 образцов пустырника пятилопастного травы, заготовленной в различных урбоценозах средней полосы России, в которых определено содержание токсичных элементов и основных групп биологически активных веществ.

**Результаты.** Выявлено наличие значительных физиологических барьеров, препятствующих накоплению экотоксикантов в пустырнике пятилопастного траве, что особенно заметно для таких элементов, как свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, кобальт и хром. Пустырника пятилопастного трава также способна избирательно концентрировать некоторые тяжелые металлы, входящие в активные центры ферментных систем (медь и цинк). Сырье пустырника пятилопастного, собранного в ряде урбоценозов, отличается повышенным содержанием флавоноидов в пересчете на рутин, что, вероятно, объясняется тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов – фенилаланинаммиаклиаза – имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность. Однако, вблизи некоторых производственных предприятий и вдоль автомобильных дорог с высокой интенсивностью движения, нами были отобраны образцы со сниженным относительно других образцов сырья содержанием флавоноидов в пересчете на рутин. В этих же образцах отмечено наименьшее содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, что позволяет предположить, что при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов возможно также угнетение вторичного синтеза метаболитов в растениях.

**Заключение.** Умеренное положительное влияние на накопление флавоноидов в пустырнике пятилопастного траве отмечено для ртути и цинка. На содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, умеренное отрицательное влияние оказывал никель.

**Ключевые слова:** пустырник пятилопастной, тяжелые металлы, мышьяк, флавоноиды, экстрактивные вещества.

**ECOLOGICAL AND HYGIENIC STUDIES OF THE QUALITY OF HERBAL MEDICINAL RAW MATERIALS IN THE URBANIZED TERRITORIES OF THE MIDDLE STRIP OF RUSSIA ON THE EXAMPLE OF THE WASTELAND OF FIVE-LEAF GRASS**

Dyakova N.A.

*Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** Studying the peculiarities of accumulation of the most significant toxic elements and biologically active substances in medicinal plant raw materials using the example of a wasteland of five-lobed grass of the synanthropic flora of the middle strip of Russia, as well as analyzing the relationship between these processes.

**Methods.** More than 50 samples of five-lobed grass pustyrnik harvested in various urbocenoses of the middle strip of Russia were analyzed, in which the content of toxic elements and main groups of biologically active substances was determined.

**Results.** The presence of significant physiological barriers preventing the accumulation of ecotoxicants in the motherwort of five-lobed grass has been identified, which is especially noticeable for elements such

as lead, mercury, arsenic, cadmium, cobalt and chromium. The motherwort of five-leaf grass is also able to selectively concentrate some heavy metals included in the active centers of enzyme systems (copper and zinc). The raw material of five-lobed motherwort collected in a number of urbocenoses is characterized by an increased content of flavonoids in terms of rutin, which is probably explained by the fact that the key enzyme for the synthesis of flavonoids - phenylalanine ammonia-lyase - has a pronounced stress inducibility. However, near some production plants and along high-traffic roads, we took samples with a content of flavonoids reduced relative to other samples of raw materials in terms of rutin. In the same samples, the lowest content of extractives extracted by 70% alcohol was noted, which suggests that with excessive toxic influence of pollutants, it is also possible to inhibit the secondary synthesis of metabolites in plants.

**Conclusion.** A moderate positive effect on the accumulation of flavonoids in the pustyrnik of five-lobed grass was noted for mercury and zinc. Nickel had a moderate negative effect on the content of extractives extracted by 70% alcohol.

*Keywords:* *Leonurus quinquelobatus*, heavy metals, arsenic, flavonoids, extractives.

## Введение

Интерес к препаратам на основе растительного сырья возрастает с каждым годом. Это объясняется высокой терапевтической эффективностью таких лекарственных средств, а также, что наиболее важно, безвредностью и отсутствием побочных эффектов. При этом значительная доля заготовок лекарственных растений осуществляется в средней полосе России, отличающейся высокой плотностью населения, активной хозяйственной деятельностью, развитой сетью транспортных магистралей, большим количеством промышленных производств, интенсивными технологиями ведения сельского хозяйства. В данных условиях нарастает угроза заготовки растительного сырья в экологически неблагоприятных районах, а потому актуальным становится выявление влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [4, 5, 7].

Одним из синантропных видов, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей является пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) – многолетнее, повсеместно встречающееся, травянистое растение, широко используемое в медицине и фармации в качестве седативного, гипотензивного, спазмолитического, кровоостанавливающего, мочегонного средства [12, 14, 16]. Такое широкое применение обусловлено богатым химическим составом пустырника пятилопастной травы, основу которого составляют флавоноиды, иридоиды, алкалоиды (до 0,4%), эфирное масло (до 0,9%), дубильные вещества (до 2,5%), горечи, витамин С, каротин, макро- и микроэлементы [13, 15]. Пустырник пятилопастной используется в ряде лекарственных препаратов и более чем 40 БАДов, в виде растительного сырья, настойки, жидкого экстракта, сухого экстракта. Пустырник пятилопастной представляет собой рудеральный синантропный евро-азиатский вид, сырье которого заготавливается в дикорастущих особей. Повсеместно встречается в средней полосе России [3, 6, 9, 11].

Малоисследованным аспектом влияния хозяйственной деятельности человека на лекарственные растения является то, что в ответ на увеличение антропогенной нагрузки индуцируется дополнительный синтез вторичных метаболитов, которые играют важную роль в адаптации растений к изменяющимся условиям. Известно, что лигандами для хелатирования токсичных веществ являются органические кислоты, аминокислоты, пептиды, при этом некоторые вторичные метаболиты, например, фенольные соединения, в частности флавоноиды, могут являться хелаторами и принимать участие в детоксикации экотоксикантов, в частности, тяжелых металлов, в растительном организме, в результате чего возможно повышение содержания полифенолов в ответ на стрессовое воздействие окружающей среды [8-10].

Цель исследования – изучение особенностей накопления в лекарственном растительном сырье на примере пустырника пятилопастной травы синантропной флоры средней полосы России наиболее значимых токсичных элементов и биологически активных веществ, а также анализ взаимосвязи между данными процессами.

## Методика

Выбор территорий для заготовки пустырника пятилопастной травы объясняется особенностями антропогенного воздействия (табл. 1) заповедная зона (контроль): Воронежский биосферный заповедник (1); Хоперский заповедник (Новохоперский район); (2), Хоперский заповедник

(Борисоглебский район) (3); территория разработки медно-никелевых месторождений (4); зоны, подвергшиеся радионуклидному загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС (Нижедевицкий (5), Острогжский (6), Семилукский (7) районы); Нововоронежская атомная электростанция (АЭС) (8); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (9); зоны с активной сельскохозяйственной деятельностью (Лискинский (10), Ольховатский (11), Подгоренский (12), Петропавловский (13), Грибановский (14), Хохольский (15), Новохоперский (16), Репьевский (17), Воробьевский (18), Панинский (19), Эртильский (20), Верхнехавский (21), Россошанский (22) районы); химические предприятия ОАО «Минудобрения» (23), ООО «Бормаш» (24); города с развитой легкой промышленностью (Борисоглебск (25), Калач (26)); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (27); предприятие по выпуску синтетического каучука ООО «Сибур» (28); Воронежское водохранилище (29); аэропорт (30); улица Воронежа (31); территории вдоль дорог разной степени загруженности – трасса М4 «Дон» (32-35, 40-43), трасса А144 (36-39), нескоростная автомобильная дорога (44-47) и железная дорога (48-51) [8, 10].

Пустырника пятилопастного траву заготавливали в соответствии с требованиями ФС.2.5.0034.15 «Пустырника трава», в конце июня – начале июля, в фазу начала цветения от дикорастущих растений, в сухую погоду, срезая верхушки стеблей и ветвей длиной до 40 см. Сушили растительное сырье естественным теневым способом при хорошей вентиляции. [1].

В заготовленных образцах пустырника пятилопастного травы определяли концентрацию нормируемых элементов – свинца, ртути, кадмия, мышьяка, а также наиболее токсичных металлов, содержание которых в лекарственном растительном сырье в настоящее время не нормируется – никель, хром, кобальт, медь, цинк. Исследования образцов проводили с использованием аналитического комплекса на базе атомно-абсорбционного спектрометра с электротермической атомизацией «МГА-915МД» в соответствии с ОФС.1.5.3.0009 [2]. Изучение содержания в сырье суммы флавоноидов в пересчете на рутин, эфирного масла, экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом вели по фармакопейным методикам [1, 2]. Каждое определение проводили трижды, полученные результаты статистически обрабатывали при доверительной вероятности 0,95.

Изучение взаимосвязи между количественным содержанием тяжелых металлов и мышьяка, и биологически активных веществ в изучаемых образцах пустырника пятилопастного травы вели методом параметрической статистики по критерию корреляции Пирсона. При расшифровке рассчитанных коэффициентов использовали шкалу Чеддока [7, 9].

## Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация свинца (табл. 1) во всех образцах пустырника пятилопастного травы не превышала установленный ГФ XV числовой показатель [2]. Концентрация свинца в сырье, собранном на контрольных территориях, варьировала от 0,17 мг/кг до 0,34 мг/кг, при этом в остальных образцах, заготовленных в условиях антропогенного воздействия, содержание металла колебалось от 0,17 мг/кг до 2,59 мг/кг. Для агроценозов отмечены менее значительные концентрации свинца в пустырнике пятилопастного траве (0,17-0,42 мг/кг).

Содержание ртути варьировало от 0,002 мг/кг до 0,006 мг/кг. Концентрация металла в образцах, собранных в заповедных зонах, практически не отличалась от его концентрации в образцах растений, произраставших в урбоценозах.

Концентрация кадмия колебалась от 0,02 мг/кг до 0,48 мг/кг при среднем содержании 0,11 мг/кг, что в 9 раз меньше его ПДК. Концентрация металла в сырье заповедных зон находилась на уровне 0,02-0,03 мг/кг. Более высокие концентрации вновь отмечены в образцах пустырника пятилопастного, произраставшего в урбоценозах – вблизи крупных химических предприятий, в городах, вблизи автотрасс и железной дороги.

Концентрация мышьяка в образце, собранном вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС», превышала фармакопейные нормы. Средняя же концентрация элемента в пустырнике пятилопастного траве составила 0,21 мг/кг и варьировала от 0,11 мг/кг до 0,53 мг/кг.

Средний уровень содержания никеля в пустырнике пятилопастного траве оценивается в 3,89 мг/кг (при колебании от 1,04 мг/кг до 8,46 мг/кг). Для сырья заповедных зон отмечено накопление металла на уровне 1,31-3,19 мг/кг, агроценозов - 1,04-4,01 мг/кг. Более высокое содержание никеля (более 5 мг/кг) выявлено в образцах, собранных вблизи ОАО «Минудобрения», ООО «БорМаш», ОАО «Воронежсинтезкаучук», на улице городов, вблизи автотрасс (М4, А144) и железной дороги.

Таблица 1. Средние значения содержания тяжелых металлов и мышьяка и биологически активных веществ в пустырника пятилопастного траве

№ п/п	Территория заготовки образцов	Содержание элемента, мг/ кг									Содержание биологически активных веществ, %	
		Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn	Сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Экстрактные вещества извлекаемые 70% спиртом
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	Территория Воронежского биосферного заповедника	0,20	0,004	0,03	0,16	1,45	0,29	0,55	6,23	22,98	0,35	28,21
2	Территория Хоперского заповедника	0,34	0,003	0,02	0,11	3,19	0,44	0,62	8,32	27,92	0,37	26,17
3	Террит. Теллермановского леса (Борисоглебский р-н)	0,17	0,002	0,03	0,10	1,31	0,26	0,48	7,67	32,65	0,48	31,40
4	Село Елань-Колено Новохоперского района	0,28	0,003	0,02	0,12	2,81	0,52	0,52	9,45	28,07	0,41	19,53
5	Село Нижнедевицк Нижнедевицкого района	0,53	0,004	0,07	0,11	1,27	0,72	0,61	11,23	30,80	0,89	26,90
6	Улица города Острогожск	0,52	0,004	0,03	0,17	3,85	1,08	0,59	12,04	39,63	0,95	31,18
7	Улица города Семилуки	0,47	0,004	0,04	0,20	3,25	1,20	0,63	12,15	41,85	0,78	28,53
8	Улица города Нововоронеж	0,23	0,002	0,02	0,15	1,74	0,57	0,56	7,30	27,10	0,85	22,25
9	ВЛЭ (Каширский район)	0,40	0,003	0,06	0,23	4,27	1,15	0,67	12,74	47,47	0,84	17,06
10	Агробиоценоз Лискинского района	0,32	0,003	0,08	0,12	1,04	0,61	0,72	10,53	21,97	0,44	27,90
11	Агробиоценоз Ольховатского района	0,17	0,003	0,02	0,17	3,62	0,89	0,54	9,62	32,64	0,98	29,33
12	Агробиоценоз Подгоренского района	0,23	0,005	0,04	0,18	4,01	0,53	0,65	15,04	29,85	0,42	19,06
13	Агробиоценоз Петропавловского района	0,38	0,003	0,03	0,12	1,16	0,72	0,83	11,96	34,70	0,53	23,18
14	Агробиоценоз Грибановского района	0,32	0,004	0,02	0,25	3,61	0,59	0,43	14,04	38,20	0,65	25,92
15	Агробиоценоз Хохольского района	0,28	0,003	0,06	0,15	2,83	0,31	0,60	13,29	38,25	0,5	18,94
16	Агробиоценоз Новохоперского района	0,30	0,003	0,03	0,21	3,18	0,27	0,57	11,05	29,00	0,77	24,98
17	Агробиоценоз Репьевского района	0,36	0,003	0,05	0,19	3,74	0,57	0,84	12,28	35,17	0,44	20,48
18	Агробиоценоз Воробьевского района	0,26	0,004	0,02	0,11	3,85	0,40	0,67	9,17	27,15	0,42	20,16
19	Агробиоценоз Панинского района	0,30	0,005	0,08	0,21	3,97	0,66	0,58	12,27	43,09	0,68	23,03
20	Агробиоценоз Верхнехавского района	0,42	0,005	0,07	0,23	2,56	0,85	0,54	15,85	34,52	0,74	25,00
21	Агробиоценоз Эртильского района	0,28	0,003	0,04	0,13	3,41	0,61	0,76	12,00	42,80	0,55	21,05
22	Агробиоценоз Россошанского района	0,25	0,004	0,06	0,25	3,28	0,77	0,80	16,75	40,50	0,51	22,16
23	Вблизи ОАО «Минудобрения» (Россошанский район)	1,45	0,005	0,35	0,37	4,58	3,52	1,36	19,63	87,87	1,11	28,57
24	Вблизи ООО «Бормаш» (Поворинский район)	1,05	0,005	0,41	0,46	8,46	2,78	1,52	21,50	65,75	0,3	17,42
25	Улица города Борисоглебск	0,87	0,004	0,29	0,23	5,22	2,13	0,85	18,42	62,03	0,9	27,70
26	Улица города Калач	0,72	0,005	0,10	0,20	5,45	4,05	0,78	14,80	57,20	1,08	31,24
27	Вблизи ТЭЦ-1 «ВОГРЭС» (г. Воронеж)	1,24	0,005	0,13	0,53	3,56	3,16	0,95	17,52	63,18	0,75	23,70
28	Вблизи ОАО «Воронежсинтезкаучук» (г. Воронеж)	1,56	0,005	0,16	0,26	5,20	3,68	1,03	18,35	80,27	0,93	25,61
29	0-100 м от низовья Воронежского водохранилища	0,27	0,004	0,07	0,24	4,17	0,71	0,77	9,53	35,48	0,67	23,51
30	Вблизи междунардн. аэропорта Воронеж им. Петра I	0,83	0,004	0,04	0,39	5,50	1,06	0,65	12,08	30,07	0,67	19,07
31	Улица города Воронеж	2,59	0,006	0,36	0,32	5,91	4,51	2,29	22,07	89,42	1,04	32,85
32	0 м от автомагистрали М4 «Дон» в Рамонском районе	2,15	0,005	0,48	0,32	6,43	3,61	1,84	25,86	78,01	0,57	15,70
33	100 м от автомагистрали М4 «Дон» в Рамонском р-не	1,75	0,005	0,35	0,24	5,12	1,41	1,02	18,21	57,21	0,66	20,02
34	200 м от автомагистрали М4 «Дон» в Рамонском р-не	0,98	0,005	0,11	0,20	4,42	0,81	0,83	14,28	39,53	0,87	27,90
35	300 м от автомагистрали М4 «Дон» в Рамонском р-не	0,40	0,004	0,07	0,20	3,10	0,64	0,67	13,08	35,05	1,17	29,64
36	0 м от автомагистрали А144 в Аннинском районе	1,89	0,003	0,27	0,23	6,65	2,55	1,69	23,09	63,06	0,38	14,18
37	100 м от автомагистрали А144 в Аннинском районе	1,63	0,004	0,14	0,20	6,08	1,82	1,42	19,57	53,37	0,64	19,30
38	200 м от автомагистрали А144 в Аннинском районе	1,06	0,004	0,09	0,15	4,35	1,91	0,74	14,11	52,81	0,67	22,67
39	300 м от автомагистрали А144 в Аннинском районе	0,33	0,004	0,10	0,14	3,28	0,85	0,54	12,65	41,07	0,8	24,02
40	0 м от автомагистрали М4 «Дон» в Павловском р-е	2,24	0,005	0,21	0,17	6,35	2,21	1,43	24,16	59,35	0,28	13,21
41	100 м от автомагистрали М4 «Дон» в Павловском р-не	1,84	0,005	0,16	0,15	4,08	1,95	1,20	20,55	52,17	0,51	24,52
42	200 м от автомагистрали М4 «Дон» в Павловском р-не	1,32	0,005	0,08	0,12	3,32	1,36	0,98	18,39	49,28	0,76	22,45
43	300 м от автомагистрали М4 «Дон» в Павловском р-не	0,90	0,005	0,08	0,11	3,08	0,97	0,71	12,91	35,17	0,84	25,08
44	0 м от дороги обычного типа в Богучарском районе	0,92	0,005	0,07	0,26	3,86	0,91	0,83	15,53	58,38	1,38	30,45
45	100 м от дороги обычного типа в Богучарском районе	0,57	0,004	0,05	0,20	3,45	0,72	0,64	12,05	41,85	0,83	26,89
46	200 м от дороги обычного типа в Богучарском районе	0,39	0,003	0,02	0,16	3,05	0,69	0,63	10,49	36,14	0,84	27,45
47	300 м от дороги обычного типа в Богучарском районе	0,41	0,004	0,02	0,11	2,45	0,52	0,67	11,59	39,18	0,57	25,17
48	0 м от железнодорожных путей	1,76	0,005	0,15	0,34	5,45	1,53	0,91	27,37	67,30	1,28	33,79
49	100 м от железнодорожных путей	0,64	0,005	0,06	0,27	4,65	1,31	0,73	23,90	51,34	0,83	27,56
50	200 м от железнодорожных путей дороги	0,50	0,004	0,05	0,23	4,25	0,83	0,65	12,21	44,75	0,82	25,80
51	300 м от железнодорожных путей дороги	0,50	0,004	0,06	0,19	3,36	0,65	0,67	14,25	38,39	0,64	23,06
	ПДК	6,0	0,1	1,0	0,5	-	-	-	-	-	Не менее 0,2	Не менее 15

Содержание хрома в изучаемых образцах пустырника пятилопастного травы варьировало от 0,29 мг/кг до 4,51 мг/кг. Отмечены значительно более низкие концентрации элемента в сырье, собранном на контрольных зонах – 0,26-0,44 мг/кг и в агроценозах – 0,31 0,89 мг/кг. В урбоценозах концентрация хрома в надземной части пустырника пятилопастно оказалась значительнее (0,65-4,51 мг/кг).

Уровень накопления кобальта в пустырнике пятилопастного траве ниже, чем для хрома. Его содержание варьировало от 0,52 мг/кг до 2,29 мг/кг. В образцах контрольных территорий и агроценозов также отмечены более низкие уровни концентраций данного металла.

Пустырника пятилопастного трава в значительной степени накапливает медь и цинк. Концентрация меди варьировала от 6,23 мг/кг до 25,86 мг/кг при среднем содержании в регионе 14,69 мг/кг. Концентрация цинка в изучаемых образцах пустырника пятилопастного травы принимала значения от 21,97 мг/кг до 89,42 мг/кг и в среднем составляла 45,31 мг/кг.

Вся заготовленная пустырника пятилопастного трава по результатам исследований признана доброкачественной по содержанию флавоноидов в пересчете на рутин. Образцы, собранные на контрольных территориях, содержали флавоноиды в среднем в 2 раза больше допустимого числового значения. В агроценозах региона содержание флавоноидов варьировало от 0,42% до 0,98%, что в среднем почти в 3 раза превышало установленный нормативной документацией числовой показатель и в 1,5 раза превышало содержание флавоноидов в образцах контрольных зон. Для образцов пустырника пятилопастного травы, собранных в условиях ряда урбоценозов области (вблизи ОАО «Минудобрения», ООО «Воронежсинтезкаучук», на улицах г. Борисоглебска, Калача, Воронежа, вдоль дороги обычного типа и железной дороги, а также на расстоянии 300 м от автотрасс М4 и А144), наблюдали также очень высокие концентрации флавоноидов (от 0,80% до 1,38%), что в 2-3,5 раза превышало содержание флавоноидов в образцах заповедных зон. Это можно объяснить биохимическим приспособлением растения к значительным окислительным стрессам, в ответ на которые происходит индукция синтеза полифенольных веществ [8, 9]. Однако можно выделить образцы, также собранные в условиях значительного антропогенного воздействия, отличавшиеся значительно меньшим содержанием флавоноидных соединений, на уровне 0,28-0,38% (вблизи ООО «Бормаш», вдоль трасс М4 и А144). Вероятно, при чрезмерном токсическом влиянии экотоксикантов происходит угнетение антиоксидантной системы растения, проявляющееся сниженным содержанием флавоноидов [8, 9]. При этом, при удалении от автомагистрали уже на 100 м происходило резкое, почти двукратное, увеличение содержание флавоноидов.

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, в пустырнике пятилопастного траве варьировало от 13,21% до 33,79% и не соответствовало фармакопейным требованиям для двух образцов – заготовленных вдоль трасс А144 и М4. Для этих же двух образцов выявлены самые низкие значения содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин. Данный факт может указывать на то, что значительная антропогенная нагрузка, которой подвержены растения, произрастающие вдоль дорог с интенсивным движением, вызвала подавление биосинтеза не только флавоноидов, но и других биологически активных веществ, извлекаемых 70% спиртом этиловым (флавоноиды составляют в данном случае не более 5% экстрактивных веществ).

Для изучения влияния токсичных элементов на накопление биологически активных веществ в пустырнике пятилопастного траве анализировали коэффициенты корреляции (табл. 2).

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между содержанием токсичных элементов и биологически активных веществ в пустырнике пятилопастного траве

Группа биологически активных веществ	Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
Сумма флавоноидов в пересчете на рутин	0,13	0,30	0,02	0,24	-0,01	0,24	-0,03	0,14	0,34
Экстрактивные вещества, извлекаемые 70% спиртом	-0,15	0,11	-0,28	-0,04	-0,36	0,00	-0,24	-0,18	0,01

Умеренное положительное влияние на накопление флавоноидов в пустырнике пятилопастного травы отмечено для ртути и цинка. На содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, умеренное отрицательное влияние оказывал никель.

## Заключение

Проанализировано свыше 50 образцов пустырника пятилопастного травы, заготовленной в различных урбаноценозах средней полосы России, в которых определено содержание токсичных элементов и основных групп биологически активных веществ. Анализируя данные по содержанию тяжелых металлов в верхних слоях почв региона, можно утверждать о наличии значительных физиологических барьеров, препятствующих накоплению экотоксикантов в растении, что особенно заметно для таких элементов, как свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, кобальт и хром. Пустырника пятилопастного трава также способна избирательно концентрировать некоторые тяжелые металлы, входящие в активные центры ферментных систем (например, такие как медь и цинк). Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, не соответствует требованиям фармакопейной статьи для двух образцов пустырника пятилопастного травы – для образцов, заготовленных вдоль трасс А144 в Аннинском районе и М4 в Павловском районе.

Сырье пустырника пятилопастного, собранного в ряде урбаноценозов, отличается повышенным содержанием флавоноидов в пересчете на рутин, что, вероятно, объясняется тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов – фенилаланинаммиаклиаза, имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность. Однако, вблизи некоторых производственных предприятий и вдоль автомобильных дорог с высокой интенсивностью движения, нами были отобраны образцы со сниженным относительно других образцов сырья содержанием флавоноидов в пересчете на рутин. В этих же образцах отмечено наименьшее содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, что позволяет предположить, что при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов возможно также угнетение вторичного синтеза метаболитов в растениях. Умеренное положительное влияние на накопление флавоноидов в пустырнике пятилопастного травы отмечено для ртути и цинка. На содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, умеренное отрицательное влияние оказывал никель.

## Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1543 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 2.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1543 p. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XV. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XV.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XV. Moscow: FEMB, 2023. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15> (in Russian)]
3. Дьякова Н.А. Анализ накопления тяжелых металлов и мышьяка травой *Leonurus quinquelobatus* Gilib. // Вестник Нижневартковского государственного университета. – 2021. – №2(54). – с. 48-56. [D'yakova N.A. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta.* Bulletin of Nizhnevartovsk State University. – 2021. – N2(54). – P. 48-56 (in Russian)]
4. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2022. – №1. – С. 175-180. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2022. – N1. – P. 175-180. (in Russian)]
5. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней одуванчика лекарственного // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 171-186. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 171-176. (in Russian)]
6. Дьякова Н.А. Изучение накопления естественных и искусственных радионуклидов лекарственным растительным сырьем на примере травы пустырника пятилопастного // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №1. – С. 167-174. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V.22, N1. – P. 167-174. (in Russian)]

7. Дьякова Н.А. Изучение накопления радионуклидов лекарственным растительным сырьем Центрального Черноземья. – 2022. – Т.21, №3. – С. 170-175. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 170-175. (in Russian)]
8. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. – №4. – с. 152-157. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii. – 2020. – N4. – P. 158-163. (in Russian)]
9. Дьякова Н.А. Эколого-фармакогностическая оценка качества травы пустырника пятилопастного, произрастающего в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Традиционная медицина. – 2022. – №4. – с. 44-48. [D'yakova N.A. *Tradicionnaya medicina*. Traditional medicine. – 2022. – N4. – P. 44-48 (in Russian)]
10. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного синантропной флоры Воронежской области // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. – Т.19, №4. – С. 158-163. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii. – 2020. – V.19, N4. – P. 152-157. (in Russian)]
11. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya*. Farmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
12. Buzogani T., Cucu V. Dinamika de acumulare repartizarea si conservarea iridoidelor in planta Leonurus cardiaca L. // *Farmacia*. – V.34, N3. – P. 173-176.
13. Rastogi S., Pandey M.M., Rawat A.K.S. Traditional herbs: A remedy for cardiovascular disorders // *Phytomedicine*. – 2016. – V23, N11. – P. 1082-1089.
14. Ritter M., Melichar K., Strahler S. et al. Cardiac and electrophysiological effects of primary and refined extracts from Leonurus cardiaca L. (Ph.Eur.) // *Planta Medica*. – 2010. – V76, N6. – P. 572-582.
15. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. Leonurus cardiaca L. (Motherwort): A review of its phytochemistry and pharmacology // *Phytotherapy Research*. – 2012. – V27, N8. – P. 1115-1120.
16. Zhou Y., Gao X., Wu Ch., Wu Y. Bioaccessibility and safety assessment of trace elements from decoction of “Zhebawei” herbal medicines by in vitro digestion method // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2014. – V.28, N2. – P. 173-178.

### Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минздрава России. E-mail: Ninochka\_V89@mail.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.25 EDN: UMWAOS

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ГРЕЧИХИ КРАСНОСТЕБЕЛЬНОЙ (*FAGOPYRUM RUBRICAULIS*)**© Митишев А.В.<sup>1</sup>, Феднина А.С.<sup>1</sup>, Родина О.П.<sup>1</sup>, Елистратов Д.Г.<sup>2</sup>, Макарецва М.Г.<sup>1</sup>, Курдюков Е.Е.<sup>1</sup><sup>1</sup>Пензенский государственный университет, Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40<sup>2</sup>ООО «Парафарм», Россия, 198334, Санкт-Петербург, ул. Добровольцев, 62А*Резюме*

**Цель.** Разработать методики количественного определения суммы флаваноидов в траве гречихи красностебельной. Провести исследования по выбору оптимальных параметров экстрагирования сырья изучаемого растения с целью получения экстрактов с высоким содержанием биологически активных соединений.

**Методика.** Объектом исследования являлась трава гречихи красностебельной. В процессе извлечения были использованы различные экстрагенты (вода очищенная и этиловый спирт 40%, 70% и 95%). Подтверждение наличия флаваноидов в сырье проводили согласно ГФ XV. Для определения количественного содержания суммы флаваноидов применялся метод спектрофотометрии.

**Результаты.** Проведенные качественные реакции показали, что все экстракты гречихи красностебельной содержат флаваноиды. Было установлено, что в присутствии алюминия хлорида наблюдался bathochromный сдвиг электронного спектра поглощения экстрактов сырья с максимумом поглощения, аналогичным раствору СО рутин (410 нм). Поэтому, при проведении количественного определения суммы флаваноидов в экстрактах из гречихи красностебельной, в качестве стандартного образца нами был выбран рутин. При исследовании извлечения флаваноидов было обнаружено, что наиболее эффективным экстрагентом является этиловый спирт 40%. Затем были определены временные параметры экстракции, обнаружено, что в течение 30 минут происходит максимальное извлечение флаваноидов из сырья. В ходе статистической обработки данных пяти параллельных измерений выявлено, что содержание суммы флаваноидов, в пересчете на рутин, составляет 9,32-10,71%.

**Заключение.** Доказано наличие флаваноидов в траве гречихи красностебельной с использованием качественных реакций. Выявлено, что содержание флаваноидов в сырье, при использовании различных экстрагентов, варьируется в интервале от 1,72 до 10,71%. Установлены оптимальные условия (экстрагент – спирт этиловый 40%, соотношение «сырье-экстрагент» – 1:25; время экстракции 30 минут) максимальной экстракции флаваноидов из травы гречихи красностебельной. Разработана методика количественного определения суммы флаваноидов в пересчете на рутин.

**Ключевые слова:** трава, *Fagopyrum rubricaulis*, гречиха красностебельная, спектрофотометрия, флаваноиды.

**DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN RED-STEMMED BUCKWHEAT GRASS (*FAGOPYRUM RUBRICAULIS*)**Mitishev A.V.<sup>1</sup>, Fednina A.S.<sup>1</sup>, Rodina O.P.<sup>1</sup>, Elistratov D.G.<sup>2</sup>, Makartseva M.G.<sup>1</sup>, Kurdyukov E.E.<sup>1</sup><sup>1</sup>Penza State University, 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia<sup>2</sup>LLC "Parafarm", 62A, Volontov St., 198334, St.-Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** It is to develop methods of quantifying the amount of flavanoids in red-stemmed buckwheat grass. To make research for the selection of optimal parameters for the extraction of the ground part of



raw materials in order to obtain extracts with a high content of biologically active substances.

**Methods.** The object of the study is the red-stemmed buckwheat grass. Various extractants were used in the extraction process (purified water and ethyl alcohol 40%, 70% and 95%). Confirmation of the presence of flavonoids in the raw materials was carried out according to State Pharmacopoeia XV.

**Results.** Qualitative reactions have shown that all extracts of red-stem buckwheat contain flavonoids. It was found that aluminum chloride leads to a bathochromic shift in the electronic absorption spectrum of red-stem buckwheat extracts with an absorption maximum similar to a solution of SS rutin (410 nm). Therefore, we selected rutin as the standard sample. It was found that the most effective extractant is ethyl alcohol with a concentration of 40%. Also it was found that the maximum extraction of flavonoids from the raw material takes place within 30 minutes. After statistical processing of data from five parallel measurements, it was revealed that the content of the sum of flavonoids, in terms of rutin, is 9.32-10.71%.

**Conclusion.** The presence of flavonoids in red-stem buckwheat grass has been proven using qualitative reactions. It was revealed that the content of flavonoids in the raw materials of raw materials, when using various extractants, varies in the range from 1.72 to 10.71%. Optimal parameters have been established (extractant – ethyl alcohol 40%, the ratio of "raw material – extractant" is 1:25; extraction time is 30 minutes) for maximum extraction of flavonoids from the red-stemmed buckwheat herb. A method for quantifying the sum of flavonoids in terms of rutin has been developed.

**Keywords:** grass, *Fagopyrum rubricaulis*, red-stemmed buckwheat, spectrophotometry, flavonoids.

## Введение

В последние десятилетия внимание исследователей сосредоточено на исследовании растений, которые проявляют высокую способность образования вторичных веществ, включая полифенольные соединения, в том числе флавоноиды. Флавоноиды представляют собой класс химических соединений, которые широко распространены в растениях. Многочисленные исследования, проведенные зарубежными и отечественными учеными, показывают, что флавоноиды обладают антимикробными, противовоспалительными, противоаллергическими, антикарциногенными и антигипертензивными эффектами [5, 8, 12].

Одним из перспективных растительных источников, способных накапливать данные соединения, является гречиха красностебельная (*Fagopyrum rubricaulis*) [4]. Согласно данным исследования Ф.Ф. Магафуровой и соавт. (2022), наибольшее содержание флавоноидов наблюдается в цветках и листьях, поэтому в качестве лекарственного сырья целесообразно заготавливать траву [3]. Основным флавоноидом сырья является рутин (витамин Р), содержание его в надземной части варьирует в пределах от 5,39% до 11,2%, в отличие от гречихи посевной (до 4,01%) [6]. В траве гречихи красностебельной также присутствуют кверцетин, изокверцетин, ориентин, витексин и другие [9]. Помимо флавоноидов в надземной части обнаружены фенилпропаноиды (хлорогеновая и кофейная кислоты) и фенолкарбоновые кислоты (протокатеховая, галловая) [10]. Плоды гречихи красностебельной характеризуются высоким содержанием белков, углеводов, жирных и органических кислот [7]. Также, следует отметить, что, согласно данным авторов Т. Sonam и соавт. (2023), сырье богато витаминами группы В и каротиноидами [11]. Минеральный состав представлен солями кальция, меди, железа, фосфора.

Несмотря на значительное количество исследований в области изучения флавоноидов растений, разработка метода количественного определения данных веществ является актуальным. Одним из наиболее простых, точных, быстрых и дешевых методов определения суммы флавоноидов является спектрофотометрия [2]. В связи со сложившейся ситуацией в стране и мире, поиск новых отечественных, экономически выгодных источников рутина и разработка методов количественного определения является перспективным направлением исследований.

Целью настоящего исследования является разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве гречихи красностебельной.

## Методика

Материалом для исследования служила собранная в фазу массового цветения и начала плодоношения трава гречихи красностебельной собранная на территории Пензенской области в

Камешкирском районе в августе 2023 г. Траву гречихи красностебельной сушили в сушильных шкафах (ШС-80-02 СПУ) при температуре не выше 40°C, измельчение сырья проводили в лабораторных мельницах (ML-08B, Китай). Извлечение из травы гречихи красностебельной проводилось с помощью экстрагентов: вода и спирт этиловый различных концентраций 40%, 70% и 95%. Для подтверждения наличия флавоноидов были выполнены качественные реакции с экстрактами травы гречихи красностебельной. Экстракты были получены с помощью метода мацерации, в соотношении «сырье-экстрагент» 1:25, в течение 30 мин. при температуре 90°C. Основной специфической реакцией на флавоноиды, является цианидиновая проба: к 1 мл спиртового извлечения травы гречихи красностебельной добавляли порошок магния и концентрированной HCl, появление красного окрашивания свидетельствует о наличии флавоноидов. Реакция с гидроксидом натрия: 1 мл спиртового экстракта травы гречихи красностебельной растворяли в 1 мл 10% NaOH и добавляли несколько капель концентрированной HCl. На присутствие флавоноидов указывало появление желтого окрашивания. Реакция с хлоридом алюминия: к 1 мл спиртового извлечения травы гречихи красностебельной добавляли 2-3 капли 3% спиртового раствора хлорида алюминия, наблюдается реакция комплексообразования и появление желтого окрашивания с яркой зеленой флуоресценцией в УФ-лучах.

Количественное содержание суммы флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-102 (ЗАО «НПКФ Аквилон», Россия). Для количественного определения суммы флавоноидов аналитическую навеску сырья, примерно 1 г травы гречихи красностебельной, помещали в колбу со шлифом, вместимостью 100 мл и заливали 50 мл экстрагента. Колбу закрывали пробкой и взвешивали на лабораторных весах, с точностью до 10 мг. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане 30 мин. Затем колбу охлаждали в течение 30 мин., закрывали той же пробкой, снова взвешивали и восполняли недостающий экстрагент до первоначальной массы колбы. Извлечения фильтровали через бумажный беззольный фильтр (красный). 2 мл извлечения (раствор А) количественно переносили в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 2 мл раствора алюминия хлорида 3% в спирте 95% и через 10 мин – 2 капли разведенной уксусной кислоты. Объем раствора доводили до метки экстрагентом и оставляли на 30 мин (раствор Б). В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный при тех же условиях, но без алюминия хлорида.

Приготовление раствора СО (Стандартный образец) рутина: 20 мг (точная навеска) рутин, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, взвешивали и растворяли при нагревании на водяной бане в 50 мл спирта 95%, охлаждали, взвешивали, недостающий объем раствора восполняли спиртом этиловым 95% и перемешивали (раствор А СО рутин). 2 мл раствора СО рутин (раствора) количественно переносили в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 2% и через 10 мин. – 1 каплю разведенной уксусной кислоты 30%. Объем раствора доводили до метки спиртом этиловым 95% и оставляли на 30 мин (раствор Б СО рутин). В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный при тех же условиях, но без алюминия хлорида.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (X), вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2 \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 2 \cdot 50 \cdot 25 \cdot (100 - W)}$$

где: А – оптическая плотность испытуемого раствора; А<sub>0</sub> – оптическая плотность раствора СО рутин; m<sub>0</sub> – масса СО рутин, г; m – масса сырья, г; W – потеря в массе при высушивании, %. Валидация методики проведена в соответствии с ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» ГФ РФ XV издания [1].

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования, трава гречихи красностебельной подвергалась экстрагированию с использованием четырех различных растворителей. Все экстракты данного растения в своем составе содержали флавоноиды (табл. 1).

Известно, что реакции на флавоноиды основаны на образовании окрашенных комплексных соединений. В качестве основной специфической реакции на флавоноиды использовалась цианидиновая проба. При добавлении порошка магния и концентрированной соляной кислоты к

экстрактам травы гречихи красностебельной, появлялось красное окрашивание, свидетельствующее о наличии флавоноидов. При добавлении гидроксида натрия к экстрактам исследуемого растения наблюдали появление желтого окрашивания. В реакции с хлоридом алюминия: наблюдалась реакция комплексообразования и появление желтого окрашивания с яркой зеленой флуоресценцией в УФ-лучах. Таким образом, все тесты дали положительные результаты, следовательно, все экстракты гречихи красностебельной содержат флавоноиды.

Таблица 1. Результаты качественных реакций на флавоноиды с экстрактами из травы гречихи

Экстракт	Проба Шинода Mg + HCl	NaOH	AlCl <sub>3</sub>
Вода	+	+	+
Спирт этиловый 40%	+++	+++	+++
Спирт этиловый 70%	++	++	++
Спирт этиловый 95%	++	++	++

Примечание: высокая интенсивность окраски (+++), Умеренная интенсивность окраски (++) , Низкая интенсивность окраски (+) и отсутствие (-)

Так как на сегодняшний день состав фенольных соединений травы гречихи красностебельной недостаточно изучен, при разработке методов определяли сумму веществ (флавоноидов) в полученных экстрактах. Разработку методики количественного определения флавоноидов в сырье травы гречихи красностебельной проводили в несколько этапов.

На первом этапе было показано, что спектры поглощения извлечений исследуемого растения имеют максимумы поглощения спектральных кривых при 352 нм, характерных для веществ флавоноидной природы. Следует отметить, что при использовании различных экстрагентов, данные параметры были неизменны. Было установлено, что в присутствии алюминия хлорида наблюдался bathochromный сдвиг электронного спектра поглощения экстрактов травы гречихи красностебельной с максимумом поглощения, аналогичным раствору СО рутин (410 нм) (рис. 1). Поэтому, при проведении количественного определения суммы флавоноидов в экстрактах из травы гречихи красностебельной, в качестве стандартного образца нами был выбран рутин.

Следующим этапом было проведение эксперимента по определению оптимального экстрагента. При проведении исследования о выделении флавоноидов, было обнаружено, что наиболее полное извлечение данных соединений наблюдалось при использовании этилового спирта с концентрацией 40%. На третьем этапе было определено оптимальное соотношение «сырье-экстрагент» (1:25). Затем были определены временные параметры экстракции, обнаружено, что в течение 30 минут происходит максимальное извлечение флавоноидов из сырья (табл. 2).

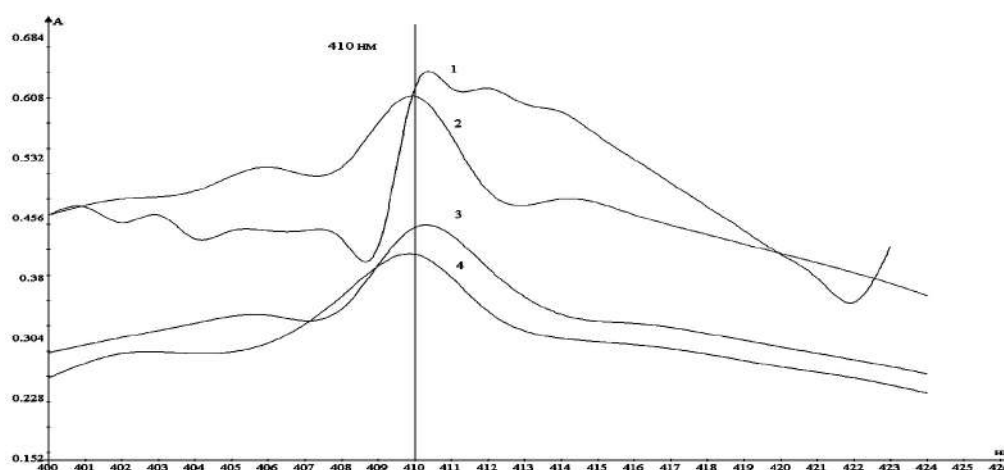


Рис. 1. Спектры поглощения извлечений с добавлением алюминия хлорида (1 – спиртовой раствор рутин; 2 – 40% спиртовое извлечение; 3 – 70% спиртовое извлечение; 4 – 95% спиртовое извлечение)

В ходе статистической обработки данных пяти параллельных измерений выявлено, что содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, составляет 9,32-10,71%. Прецизионность методики (уровень повторяемости) оценивали путем анализа исследуемого образца гречихи красностебельной в 5-кратной повторности (табл. 3).

Таблица 2. Оптимальные показатели экстрагирования суммы флавоноидов из надземной части гречихи красностебельной

Экстрагент	Соотношение «сырье: экстрагент»	Время экстракции, мин	Степень измельчения, мм	Значение оптической плотности, D	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
Степень измельчения					
Спирт этиловый 40%	1:25	30	1	0,38	4,95±0,09
Спирт этиловый 40%	1:25	30	2	0,43	5,78±0,10
Спирт этиловый 40%	1:25	30	5	0,31	4,25±0,13
Тип экстрагента					
Вода	1:25	60	2	0,18	1,72±0,01
Спирт этиловый 40%	1:25	60	2	0,61	7,82±0,35
Спирт этиловый 70%	1:25	60	2	0,45	5,71±0,23
Спирт этиловый 95%	1:25	60	2	0,41	5,26±0,31
Время экстракции					
Спирт этиловый 40%	1:25	30	2	0,84	10,71±0,10
Спирт этиловый 40%	1:25	60	2	0,72	9,23±0,25
Спирт этиловый 40%	1:25	90	2	0,75	9,61±0,12
Спирт этиловый 40%	1:25	120	2	0,76	9,67±0,11
Сырье: экстрагент					
Спирт этиловый 40%	1:25	30	2	0,73	9,29±0,32
Спирт этиловый 40%	1:50	30	2	0,49	6,22±0,28
Спирт этиловый 40%	1:100	30	2	0,19	2,44±0,33

Таблица 3. Результаты оценки прецизионности методики количественного определения суммы флавоноидов в надземной части гречихи красностебельной

Метрологические характеристики							
f	X, %	S <sup>2</sup>	S	P, %	t (табл.)	ΔX, %	ε, %
5	0,56	0,00017	0,0131	95	2,776	0,079	2,9

Для оценки внутрилабораторной прецизионности количественный анализ спиртового экстракта проводился другим аналитиком в другие дни с использованием того же оборудования пятикратно (табл. 4). Выявлено, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет не более 7,06% при определении суммы флавоноидов методом прямой спектрофотометрии в пересчете на рутин. Следовательно, дисперсии результатов анализа обоих химиков статистически эквивалентны и различия между полученными значениями являются случайными.

Таблица 4. Валидационная оценка внутрилабораторной прецизионности методики определения суммы флавоноидов в надземной части гречихи красностебельной

Аналитик 1		Аналитик 2		Метрологические характеристики	
X, %		X, %		Аналитик 1	Аналитик 2
10,02		9,77		X, % = 9,89	X, % = 9,79
10,17		10,52		S <sup>2</sup> = 0,2317	S <sup>2</sup> = 0,1990
9,1		9,81		S = 0,4814	S = 0,4461
9,82		9,47		ΔX, % = 0,5977	ΔX, % = 0,5539
10,34		9,39		ε, % = 6,04	ε, % = 5,66

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии систематической ошибки разработанной нами методики и позволяют предложить ее для количественного определения суммарного содержания флавоноидов в траве гречихи красностебельной в пересчете на рутин.

## Заключение

Таким образом, в результате проведенных качественных реакций, было доказано наличие флавоноидов в экстрактах травы гречихи красностебельной. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в экстрактах исследуемого растения методом спектрофотометрии, с использованием стандартного образца рутина при аналитической длине волны 410 нм. Определено содержание флавоноидов в пересчете на рутин, в водных и водно-спиртовых экстрактах травы гречихи красностебельной, которое варьировало от 1,72-10,71%. Установлены оптимальные параметры экстракции флавоноидов из травы гречихи красностебельной: экстрагент-спирт этиловый 40%, соотношение «сырье-экстрагент» 1:25 и продолжительность 30 мин. при температуре 90°C.

Проведена валидационная оценка разработанной методики по показателям прецизионность (уровень повторяемости), внутрилабораторная прецизионность, правильность в соответствии с ГФ РФ XV издания [1]. На основе результатов валидационной оценки эксперимента можно сделать вывод о возможности использования данной методики для количественного определения содержания флавоноидов в пересчете на рутин, в сырье гречихи красностебельной. Полученные результаты имеют важное значение для дальнейших исследований гречихи красностебельной в качестве потенциального источника биологически активных соединений.

## Литература (references)

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15> [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XV izdaniya. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15> (in Russian)]
2. Лабковская М.В., Куркин В.А., Шмыгарева А.А. и др. Разработка методики количественного определения травы астрагала перепончатого *Astragalus membranaceus* L. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 225-229. [Labkovskaja M.V., Kurkin V.A., Shmygareva A.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 225-229. (in Russian)]
3. Магафурова Ф.Ф., Хуснутдинов В.В. Предварительные результаты селекции на повышение урожайности у гибридных комбинаций гречихи с высоким содержанием рутина // Вестник КрасГАУ. – 2022. – №9. – С. 27-32. [Magafurova F.F., Husnutdinov V.V. *Vestnik KrasGAU*. Bulletin of KrasSAU. – 2022. – N9. – P. 27-32. (in Russian)]
4. Феднина А.С., Макарецва М.Г., Курдюков Е.Е. и др. Современное состояние исследований химического состава некоторых представителей рода *Fagopyrum* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, №9. – С. 3-11. – DOI 10.29296/25877313-2023-09-00. [Fednina A.S., Makarceva M.G., Kurdyukov E.E. i dr. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry – 2023. – V.26, N9. – P. 3-11. (in Russian)]
5. Bao T., Wang Y., Sun C., et al. Optimization of flavonoids extraction from Tartary buckwheat rice and analysis of its hypoglycemic activity // Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering. – 2016. V.32, N2. – P. 383-389.
6. Borovaya S.A., Klykov A.G. Some aspects of flavonoid biosynthesis and accumulation in buckwheat plants // Plant Biotechnol. Rep. – 2020. – V.14. – P. 213-225.
7. Hacı Y., Yabancı N., Çağdaş M. Buckwheat: A Useful Food and Its Effects on Human Health // Current Nutrition & Food Science. – 2020. – V.16. – P. 29-34.
8. He Wei-Ping, Li Jin-Cheng, Wang Gao-Ming. Effect of total flavonoids of buckwheat flower and leaf on myocardial cell apoptosis and Wnt/ $\beta$ -catenin/PPAR $\gamma$  pathway in arrhythmic rats // China journal of Chinese materia medica. – 2023. – N48. – P. 220-225.

9. Li J., Yang P., Yang Q., et al. Analysis of flavonoid metabolites in buckwheat leaves using UPLC-ESI-MS/MS // *Molecules*. – 2019. – V.24. – P. 1310.
10. Rui J., Hua-Qiang L., Chang-Ling H. et al. Phytochemical and Pharmacological Profiles of Three *Fagopyrum* Buckweats // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17. – P. 589.
11. Sonam T., Talat A., Sanjay S. An incisive review on Buckwheat – A potential underutilized millet // *Journal of Drug Research in Ayurvedic Sciences*. – 2023. – V.8. – P. 64-75.
12. Zhong L., Yuji L., Can W. et al. Chemical Profile, Antimicrobial and Antioxidant Activity Assessment of the Crude Extract and Its Main Flavonoids from Tartary Buckwheat Sprouts // *Molecules*. – 2022. – N27. – P. 374.

### Информация об авторах

*Митишев Александр Владимирович* – старший преподаватель кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: span2361@rambler.ru

*Феднина Анастасия Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: fedninaa@mail.ru

*Родина Олеся Петровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru

*Елистратов Дмитрий Геннадьевич* – директор ООО «Парафарм». E-mail: DGE117@mail.ru

*Макартеца Марина Геннадьевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: makartsevamm@mail.ru

*Курдюков Евгений Евгеньевич* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.322:582.962

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.26 EDN: VFEWHD

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ТРАВЫ ПОДОРОЖНИКА ПЕСЧАНОГО (PLANTAGO ARENARIA WALDST. & KIT.)**

© Землянская И.В., Яницкая А.В., Саркисян И.К., Бескрылова Д.В., Гасанова Э.Г.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400066, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1**Резюме*

**Цель.** Целью работы является фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья «Подорожника песчаного трава», проведение макро- и микроскопического анализа, определение содержания в нем полисахаридов и флавоноидов.

**Методика.** Изучение морфологических и анатомических признаков проводили, руководствуясь ОФС.1.5.1.0002 и ОФС.1.5.3.0003 Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания. Определение содержания флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии, определение содержания полисахаридов – гравиметрически.

**Результаты.** Составлено подробное описание внешних и микроскопических признаков сырья «Подорожника песчаного трава». Определено содержание основных действующих веществ в сырье «Подорожника песчаного трава», содержание полисахаридов составило 10,7%, флавоноидов 1,04%.

**Заключение.** Сырье «Подорожника песчаного трава», произрастающее в Волгоградской области, накапливает достаточное количество действующих веществ, что не уступает по показателям подорожника блошного, и может рассматриваться как источник лекарственного растительного сырья.

*Ключевые слова:* подорожник песчаный, подорожник индийский, подорожник блошный, полисахариды, флавоноиды, лекарственное растительное сырье

**PHARMACOGNOSTIC STUDY OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL PLANTAGINIS ARENARIAE HERBA (PLANTAGO ARENARIA WALDST. & KIT.)**

Zemlyanskaya I.V., Yanitskaya A.V., Sarkisyan I.K., Beskrylova D.V., Gasanova E.G.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., 400066, Volgograd, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the work is pharmacognostic study of medicinal plant raw material "Plantaginis arenariae herba", carrying out macro- and microscopic analysis, determination of its content of polysaccharides and flavonoids.

**Methods.** The study of morphological and anatomical features was performed in accordance with OFS.1.5.1.0002 and OFS.1.5.3.0003 of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. Flavonoids content was determined by differential spectrophotometry, polysaccharides content was determined gravimetrically.

**Results.** A detailed description of morphological and microscopic features of raw materials of "Plantaginis arenariae herba" was made. The content of the main active substances in the raw material of "Plantaginis arenariae herba" was determined, the content of polysaccharides was 10.7%, flavonoids 1.04%.

**Conclusion.** Raw material "Plantaginis arenariae herba", growing in the Volgograd region accumulates a sufficient amount of active substances, which is not inferior to the indicators of plantain fleabane, and can be considered as a source of medicinal plant raw materials.

*Keywords:* Plantago arenaria, Plantago indica, Plantago psyllium, polysaccharides, flavonoids, medicinal plant raw material



## Введение

*Plantago arenaria* Waldst. & Kit. или Подорожник песчаный – растение из семейства Подорожниковых (Plantaginaceae) [6], произрастающее на юго-востоке России [плантариум]. В ряде источников подорожник песчаный считается синонимом подорожника индийского (*Plantago indica* L.) [7, 14, 20]. В фармацевтической практике традиционно подорожник индийский называют Подорожником блошным (*Plantago psyllium* L.) [4]. В российской ботанической литературе *Plantago arenaria* Waldst. & Kit. и некоторых зарубежных статьях принято считать самостоятельным таксоном [5, 8, 19] и мы в нашей работе будем следовать этому правилу. Несмотря на то, что в отношении названия растения до сих пор ведутся дискуссии, сырье этого растения издавна используется в медицине. В его составе обнаружены слизи, флавоноиды, иридоиды [18]. Его семена содержат слизи, жирные кислоты, большое количество альбуминовых веществ, плантиозу, тритерпеноид  $\beta$ -олеаноловая кислота, иридоидный гликозид плантареналозид и фенилпропаноидный гликозид вербаскозид [15].

Трава подорожника блошного является официальным, импортируемым из Туркменистана, лекарственным растительным сырьем [2]. Стандартизация его проводится по ФС 42-567-86, в числовых показателях приводятся требования только к содержанию сухого остатка в соке [4]. Трава подорожника блошного содержит полисахариды, флавоноиды, каротиноиды и дубильные вещества [1, 2, 20], используется как слабительное, гипогликемическое, гиполипидемическое, жаропонижающее, ранозаживляющее, противостудное, кровоостанавливающее средство [1, 2, 21]. Порошок семян используют как легкое слабительное. Слизь семян используют наружно, при лечении термических ожогов. Успешно семена подорожника блошного используются при лечении разных видов гастритов, свойства растения связывают с пищевыми волокнами [2, 3, 16, 21]. Из подорожника блошного получают препарат «Плантаглюцид», который применяется для лечения заболеваний ЖКТ и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов [9]. В последнее время всё больше усилий направляется на решение вопроса импортозамещения, одной из основных задач которого, является сокращение зависимости от импорта для снижения политических и валютных рисков. Поскольку сырье «Подорожника блошного трава» является импортируемым, поиск отечественного аналога его является актуальным.

Целью исследования явилась оценка возможности использования подорожника песчаного, произрастающего в Волгоградской области, как источника лекарственного растительного сырья, способного заменить траву подорожника блошного.

## Методика

Объектом изучения является сырье «Подорожника песчаного трава», собранное в Городищенском районе Волгоградской области. Заготовка сырья была осуществлена в фазу массового цветения растения в июне 2023 г. Изучение морфологических и анатомических признаков осуществлялось в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания: ОФС.1.5.1.0002 «Травы» [11], ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» [12]. Анализ проводили при помощи микроскопа «Zeiss Primo Star», микрофотографии делали с помощью цифровой камеры «Zeiss AxioCam 105 color», с соответствующим программным обеспечением. Количественное определение содержания действующих веществ в сырье «Подорожника песчаного трава» проводили, используя методики ФС.2.5.0032.15 «Подорожника большого листа» [15], так как данный вид сырья имеет сходный химический состав и также используется для изготовления препарата «Плантаглюцид». Определение влажности сырья проводили согласно ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» [10].

## Результаты исследования

Исследуемое сырье «Подорожника песчаного трава» представляет собой верхушки растений с прямыми, маловетвистыми обильно железисто опушенными стеблями, супротивными листьями и соцветиями. Стебли до 30 см. Листья длиной от 2 до 7 см, простые, цельные, линейные, с клиновидным основанием, опушенные железистыми и простыми волосками. Цветки мелкие, собраны в густые головчатые соцветия, расположенные на длинных цветоносах. Прицветники



заостренные, с пленчатыми краями, чашелистики тупые, реже с заостренной верхушкой, по краю пленчатые. Венчик трубчатый, с четырехлопастным отгибом, буроватый, пленчатый, зев венчика волосистый, тычинок 4, завязь верхняя. Запах слабый, вкус водного извлечения слабогорьковатый.

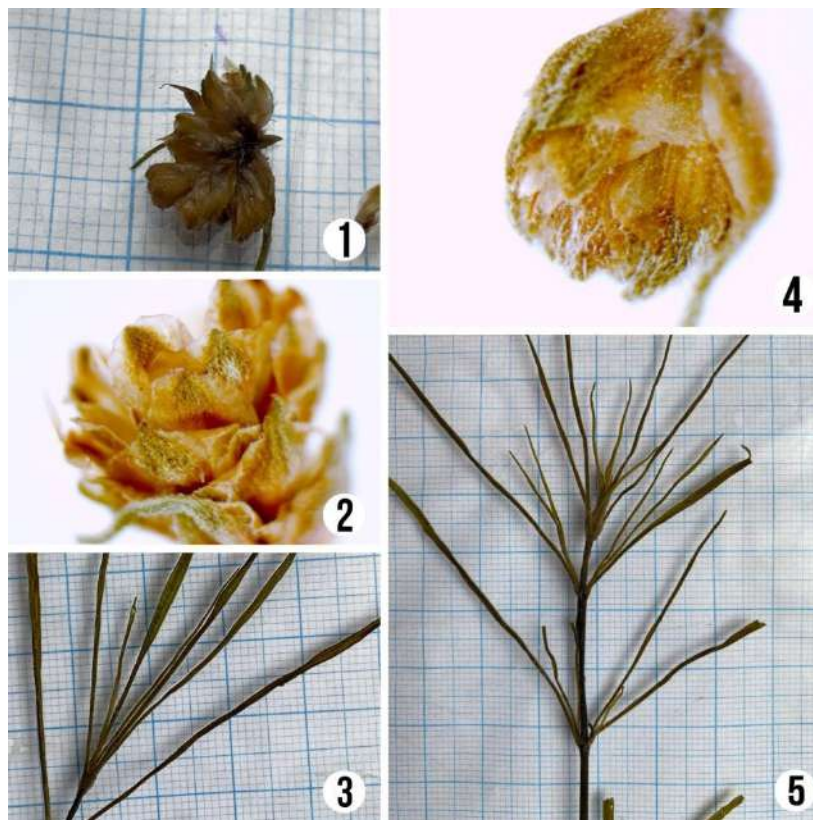


Рис. 1. Внешние признаки лекарственного растительного сырья «Подорожника песчаного трава». 1 – общий вид соцветия, 2 – прицветники, 3 – листья, 4 – верхушка соцветия, 5 – верхушка побега с листьями

При рассмотрении тотального поверхностного микропрепарата листа наблюдаются изодиаметрические клетки эпидермиса, которые с обеих сторон одинаковые, слегка вытянутые по длине листа, с почти прямыми стенками. Устьица расположены равномерно на обеих сторонах листа. Устьичный аппарат аномотный, число побочных клеток от 2 до 4, причем, если околоустьичных клеток 2 – тип устьичного аппарата приближен к диацитному, если 4 – к тетрацитному. При рассмотрении листа с поверхности диагностическое значение имеют волоски. Простые волоски, конусовидные с расширенным основанием, с толстой оболочкой, многоклеточные. Средняя длина волосков варьирует от 220 до 320 мкм. Головчатые волоски трех типов крупные с многоклеточной ножкой и одноклеточной головкой размером около 200 мкм, с одноклеточной ножкой и двуклеточной головкой, длина около 40 мкм в среднем, и многоклеточные, которые состоят из 3-5 секретирующих клеток, расположенных друг над другом, размером около 70 мкм.

На тотальном поверхностном микропрепарате чашечки и прицветника на пленчатой части видны сильно извилистые клетки эпидермиса с утолщенными стенками, вытянутые параллельно центральной жилке. В центральной части чашелистиков и прицветников клетки эпидермиса с почти прямыми стенками, также вытянутыми вдоль центральной жилки. Устьица расположены на обеих сторонах, такого же типа, как и на листьях.

На пленчатой части чашечки и прицветника волосков несколько меньше. Эпидермис лепестков очень тонкий, состоит из клеток с прямыми стенками, вытянутых вдоль лепестка. Устьица здесь встречаются крайне редко, а волоски всех типов сосредоточены в зеве трубки венчика.

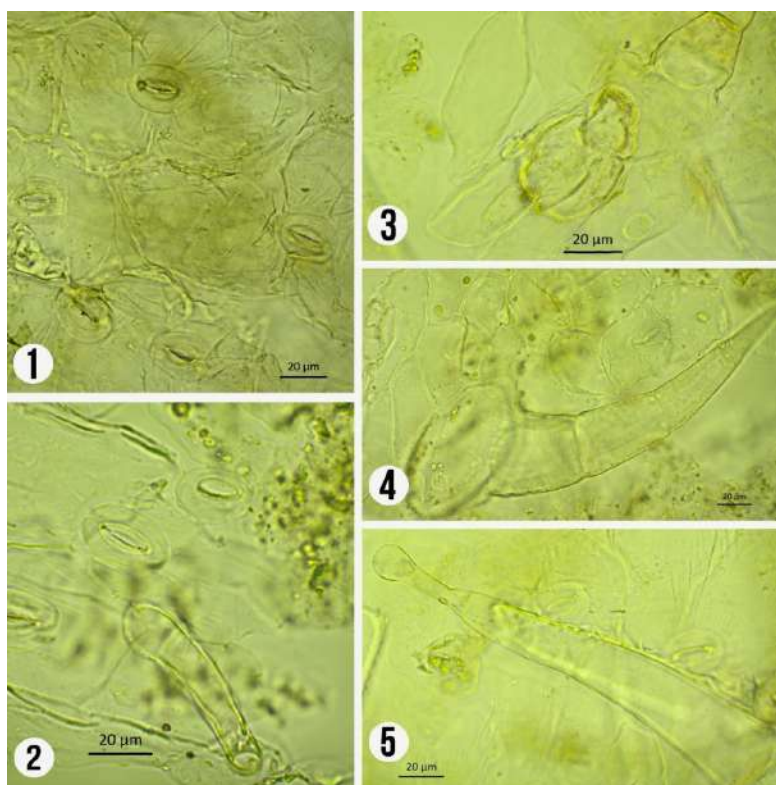


Рис. 2. Фрагменты тотального поверхностного микропрепарата листа подорожника песчаного. 1 – эпидермис с устьицами, 2 – многоклеточный головчатый волосок, 3 – головчатый волосок с одноклеточной ножкой и двуклеточной головкой, 4 – простой волосок, 5 – головчатый волосок с многоклеточной ножкой и одноклеточной головкой

На микропрепарате поперечного среза листа подорожника песчаного хорошо видны изодиаметрические клетки эпидермиса. Под эпидермисом находятся клетки мезофилла, более мелкие ближе к эпидермису, более крупные ближе к жилкам. В жилках располагаются коллатеральные проводящие пучки, окруженные с обеих сторон склеренхимными волокнами. Пучок центральной жилки крупный, остальные значительно мельче. Все пучки расположены в одной плоскости (жилки параллельны друг другу). В мелких проводящих пучках со стороны ксилемы склеренхимных волокон относительно мало, а в некоторых они могут отсутствовать.

На микропрепарате поперечного среза стебля подорожника песчаного наблюдается классическая картина вторичного строения, характерная для двудольных растений. Покровная ткань представлена однослойной эпидермой, покрытой толстым слоем кутикулы с утолщенными стенками. Под эпидермой находятся ткани первичной коры. Колленхима отсутствует. Ассимилирующая паренхима состоит из нескольких слоев крупных округлых и эллиптических клеток с небольшими межклетниками. Эндодерма двухслойная, состоит из крупных, вытянутых вдоль центрального осевого цилиндра клеток. Перицикл представлен прерывистым склеренхимным кольцом. Флоэма и ксилема образуют сплошные слои. Во флоэме отсутствуют лубяные волокна. В ксилеме сосредоточено большое количество древесных волокон, паренхимные клетки практически не заметны. Протоксилема состоит из мелких сосудов, которые тяжами вдаются в сердцевину. Клетки сердцевины постепенно увеличиваются к центру и имеют утолщенные стенки.

Содержание основных действующих веществ в исследуемом сырье «Подорожника песчаного трава» проводили, используя методики ФС.2.5.0032.15 «Подорожника большого листья» [13]. Определение содержания полисахаридов проводили гравиметрически. Точную навеску (10 г) измельченного сырья поместили в колбу со шлифом вместимостью 500 мл, прибавили 200 мл воды очищенной, нагретой до кипения. Колбу присоединили к обратному холодильнику и кипятили при перемешивании на электрической плитке в течение 30 мин. Экстракцию повторили дважды, добавляя 200 и 100 мл воды.

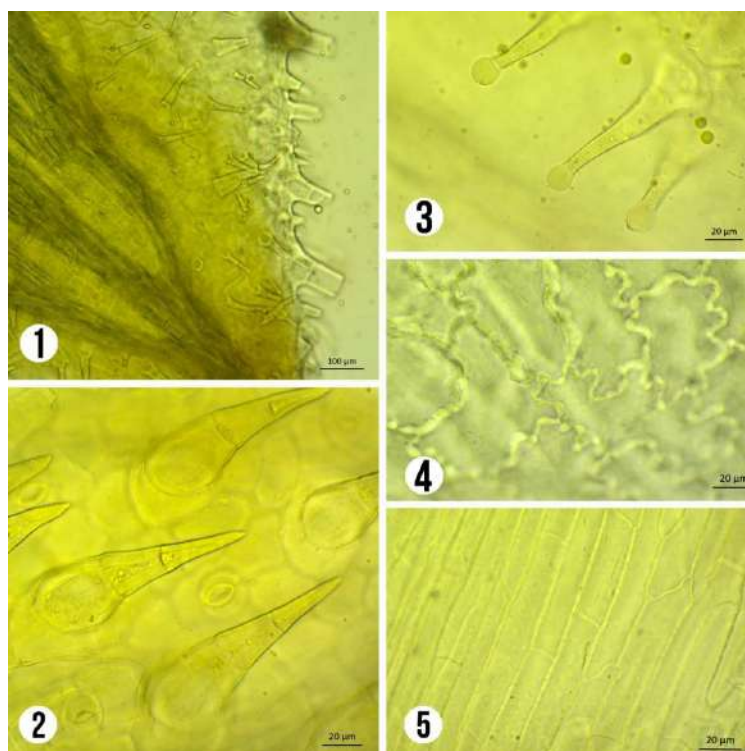


Рис. 3. Фрагменты тотального поверхностного микропрепарата цветка подорожника песчаного. 1 – край прицветника, 2 – простые волоски на чашелистике, 3 – головчатые волоски на чашелистике, 4 – клетки эпидермиса на пленчатой части чашелистика, 5 – эпидермис лепестка

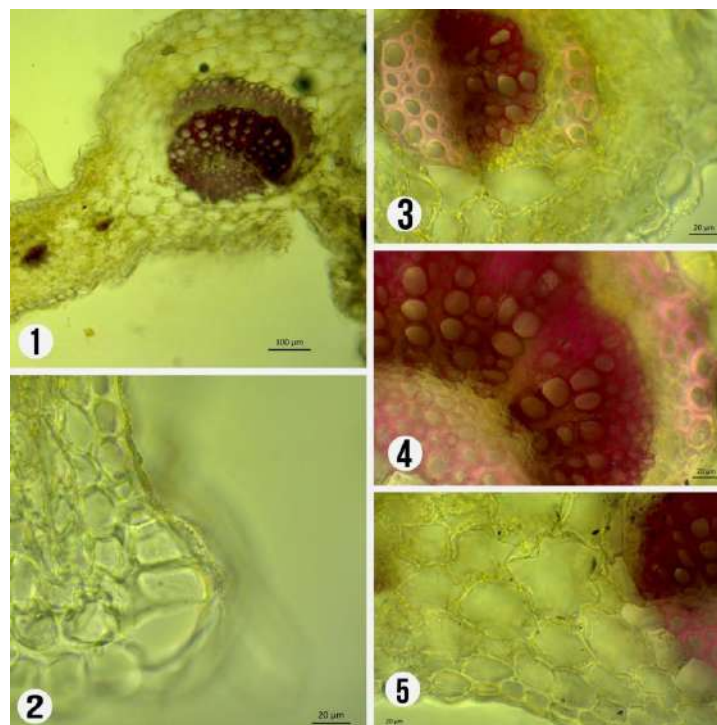


Рис. 4. Фрагменты тотального поверхностного микропрепарата поперечного среза листа подорожника песчаного. 1 – центральная жилка, 2 – нижний эпидермис, 3 – проводящий пучок второстепенной жилки, 4 – проводящий пучок центральной жилки, 5 – верхний эпидермис и клетки мезофилла



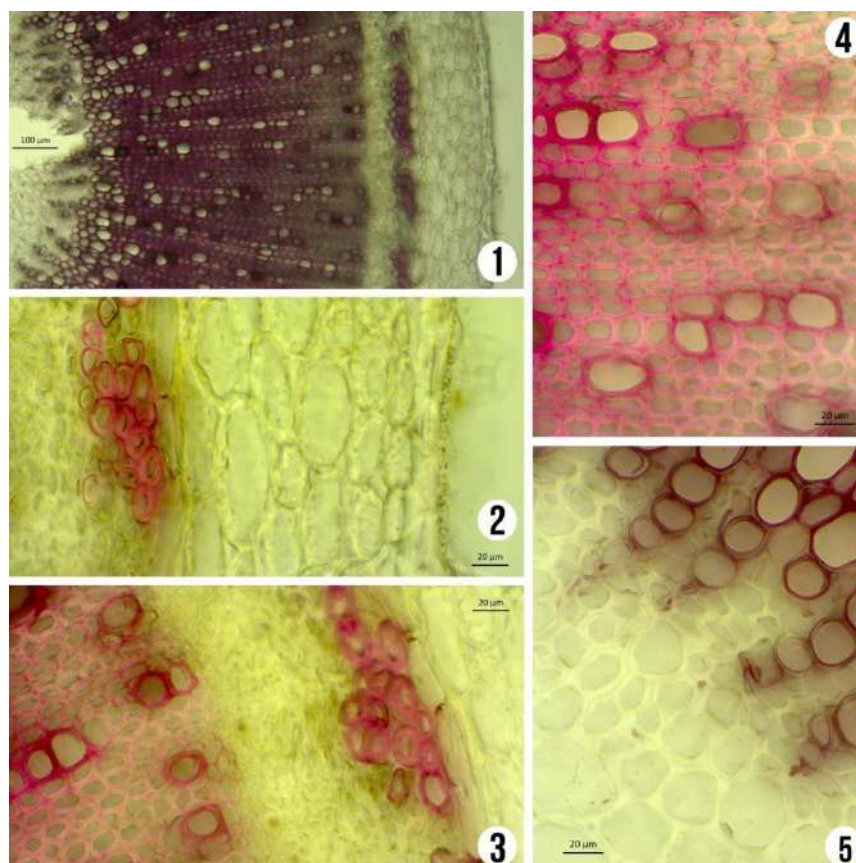


Рис. 5. Фрагменты микропрепарата поперечного среза стебля подорожника песчаного. 1 – поперечный срез стебля, 2 – первичная кора, 3 – граница коры и центрального осевого цилиндра, 4 – вторичная ксилема, 5 – первичная ксилема и сердцевина

Водные извлечения объединили и профильтровали в мерную колбу вместимостью 500 мл через 5 слоев марли, вложенной в стеклянную воронку и предварительно промытой водой очищенной. Фильтр промыли водой и довели объём раствора до метки (раствор А). 25 мл раствора А помещают в коническую колбу на 100 мл, прибавили 75 мл спирта 95%, перемешали, подогрели на водяной бане в течение 30 мин. Содержимое колбы профильтровали через предварительно высушенный и взвешенный беззольный бумажный фильтр. Осадок на фильтре последовательно промыли 15 мл раствора спирта 95% в воде очищенной (3:1), 10 мл смеси этилацетата и спирта 95% (1:1). Фильтр с осадком высушили постоянной массы. Содержание полисахаридов (X) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{(m_2 - m_1) * 500 * 100 * 100}{m * 25 * (100 - W)},$$

где  $m_1$  – масса фильтра, г;  $m_2$  – масса фильтра с осадком, г;  $m$  – навеска сырья, г;  $W$  – влажность, %.

Расчеты:

$$x = \frac{(1,27 - 1,22) * 500 * 100 * 100}{10 * 25 * (100 - 6,8)} = 10,7\%$$

Содержание полисахаридов составило 10,7%.

Содержание суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии [13]. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья или порошка поместили в колбу со шлифом

вместимостью 150 мл, прибавили 80 мл спирта 70%. Колбу присоединили к обратному холодильнику и нагрели на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Горячее извлечение профильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл. К содержимому колбы добавили спирт 70% дважды по 10 мл и фильтруем в ту же мерную колбу. Извлечение охлаждаем, доводим до метки спиртом 70% и перемешиваем (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещаем 2 мл раствора А и 2 мл алюминия хлорида раствора спиртового 2% в 95% спирте этиловом.

Доводим объем раствора спиртом 95% до метки. Через 40 мин. измеряем оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 385 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используем раствор, состоящий из 2 мл извлечения, 1 капли кислоты уксусной разведенной и доведенный спиртом 95% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{361 \cdot a \cdot 2 \cdot (100 - W)},$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора, а – масса сырья, г; W – влажность, %; 361 – удельный показатель поглощения комплекса стандартного образца цинарозида с алюминия хлоридом при длине волны 385 нм. Расчеты:

$$X = \frac{0,2796 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{361 \cdot 1 \cdot 2 \cdot (100 - 93,2)} = 1,04$$

В результате сумма флавоноидов в пересчете на цинарозид составила 1,04%.

### Обсуждение результатов исследования

В результате фармакогностического анализа лекарственного растительного сырья «Подорожника песчаного трава» были изучены морфологические и анатомические, макро- и микроскопические признаки данного сырья. В целом картина микроскопии сходна с картиной микроскопии сырья Подорожника блошного трава [11], однако есть несколько отличий: на листьях, чашечке и прицветниках имеется несколько типов волосков, один из которых не приводится в качестве диагностического признака для сырья Подорожника блошного. Это многоклеточные железистые волоски, которые состоят из 3-5 секреторирующих клеток, расположенных друг над другом. В других работах наличие этих волосков не указывается [17], однако на листьях растений из популяций, произрастающих в Волгоградской области, эти волоски отмечаются из года в год.

Описание поперечных срезов стеблей и листьев, может дополнять картину микроскопии сырья «Подорожника песчаного трава». Особое значение это имеет для измельченного сырья, поскольку стебли составляют до половины массы сырья и при измельчении сохраняют свою внутреннюю структуру. Картина микроскопии поперечных срезов листьев и стеблей подорожника песчаного полностью совпадает с описанием таковой у подорожника песчаного, произрастающего в Румынии [17], это говорит о стабильности данных признаков для сырья «Подорожника песчаного трава».

В подорожнике большом, сырье которого также используется для получения препарата «Плантаглоцид», содержание полисахаридов должно быть не менее 12%, а сумма флавоноидов в пересчете на цинарозид не менее 0,6% [13]. В результате исследования сырья «Подорожника песчаного трава» содержание полисахаридов составило 10,7%, сумма флавоноидов в пересчете на цинарозид составила 1,04%. В сырье «Подорожника песчаного трава» содержание действующих веществ сопоставимо с таковым в официальном лекарственном сырье. Все это говорит о перспективности дальнейшего изучения данного сырья.

## Заключение

Сырье «Подорожника песчаного трава», произрастающего в Волгоградской области накапливает достаточное количество действующих веществ, что не уступает по показателям подорожника блошного, и может рассматриваться как источник лекарственного растительного сырья, что особенно важно при поиске аналогов импортируемых продуктов и субстанций.

## Литература (references)

1. Кароматов И.Д., Саидова К.О. Лекарственное растение подорожник блошный // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №11. – С. 226-235. [Karomatov I.D., Saidova K.O. Biologija i integrativnaja medicina. – 2018. – N11. – P. 226-235. (in Russian)]
2. Оразова Э.А. Биологическая характеристика подорожника блошного произрастающего на территории Туркменистана // Динамика взаимоотношений различных областей науки в современных условиях. – 2017. – С. 11-12. [Orazova Je.A. Dinamika vzaimootnoshenij razlichnyh oblastej nauki v sovremennyh uslovijah. – 2017. – P. 11-12. (in Russian)]
3. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Роль пищевых волокон в коррекции зрения и запоров различной этиологии – 2019. – №14. – С. 290-291. [Plotnikova E.Ju., Gracheva T.Ju., Sin'kova M.N., Isakov L.K. – 2019. – N14. – P. 290-291. (in Russian)]
4. Самылина И.А. Фармакогнозия: учебник / И. А. Самылина, Г. П. Яковлев - Москва: ГЭОТАР-Медиа – 2016. – С. 102-104 [Samylina, I. A. Farmakognozija: uchebnik / I.A. Samylina, G.P. Jakovlev A. Moskva: GJeOTAR-Media – 2016. – P. 102-104. (in Russian)]
5. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР) // С.К.Черепанов - СПб.: Мир и семья. – 2017. – 992 с. [Cherepanov S.K. Sosudistye rastenija Rossii i sopredel'nyh gosudarstv (v predelah byvshego SSSR) // S.K.Cherepanov - SPb.: Mir i sem'ja. – 2017. – 992 p. (in Russian)]
6. *Plantago arenaria* Waldst. & Kit., Descr. Icon. Pl. Hung. 1: 51, t. 51. // International Plant Names index. [Электронный ресурс] URL: <https://www.ipni.org/n/684878-1> (дата обращения: 09.04.2024)
7. *Plantago arenaria* Waldst. & Kit. First published in Descr. Icon. Pl. Hung. 1: 51 (1801) // Royal Botanic Gardens, Kew. Plants of the World Online. [Электронный ресурс] URL: [https://powo.science.kew.org/taxon/684878-1?\\_gl=1\\*pec4ki\\*\\_ga\\*MzMxNDI4MDE0LjE3MTEwOTU4NzY.\\*\\_ga\\_ZVV2HHW7P6\\*MTcxMjE2NzU1Ni4zLjEuMTcxMjE2NzU3Ni4wLjAuMA](https://powo.science.kew.org/taxon/684878-1?_gl=1*pec4ki*_ga*MzMxNDI4MDE0LjE3MTEwOTU4NzY.*_ga_ZVV2HHW7P6*MTcxMjE2NzU1Ni4zLjEuMTcxMjE2NzU3Ni4wLjAuMA) (дата обращения: 07.04.2024)
8. *Plantago arenaria* Waldst. & Kit. // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. [Электронный ресурс] URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/28527.html> (дата обращения: 07.04.2024)
9. Плантаглюцид // Vidal [Электронный ресурс] URL: [https://www.vidal.ru/drugs/plantaglucid\\_\\_21410](https://www.vidal.ru/drugs/plantaglucid__21410) (дата обращения: 07.04.2024)
10. ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» // Государственная фармакопея РФ. 15-е изд. - М.: МЗ РФ. – 2023. [электронный ресурс] URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-vlazhnosti-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sredstv-rastitelnogo-prois/> (дата обращения 08.04.2024)
11. ОФС.1.5.1.0002 «Травы» //Государственная фармакопея РФ. 15-е изд. – М.: МЗ РФ – 2023. [Электронный ресурс] URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/travy/> (дата обращения 08.04.2024)
12. ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» //Государственная фармакопея РФ. 15-е изд. - М.: МЗ РФ – 2023. [Электронный ресурс] URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/mikroskopicheskiy-i-mikrokhimicheskiy-analiz-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sred/> (дата обращения 09.04.2024)
13. ФС.2.5.0032.15 «Подорожника большого листа» // Государственная фармакопея РФ. 15-е изд. - М.: МЗ РФ – 2018. [Электронный ресурс] URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/2/2-5/podorozhnika-bolshogo-listya-plantaginis-majoris-fovia/> (дата обращения 09.04.2024)
14. *Species Plantago indica* L. // The World Flora Online (WFO) Plant List. [Электронный ресурс] URL:[https://wfoplantlist.org/taxon/wfo-0000478468-2023-12?matched\\_id=wfo-0000487715&page=1](https://wfoplantlist.org/taxon/wfo-0000478468-2023-12?matched_id=wfo-0000487715&page=1) (дата обращения: 07.04.2024)

15. El Sayeda Ramadan M.G., ElShamy M.M., Abdel-Mogib M. Phytochemical and Biological Evaluation of *Plantago arenaria* // Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences. – 2018. – P. 849-857.
16. Hirst E.L., Percival E. G.V., Wylam C.B. Studies on seed mucilages. Part VI. The seed mucilage of *Plantago arenaria* // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1954. – P. 189-198.
17. Ianovici N., Sinitean A., Faur A.. Anatomical properties of *Plantago arenaria* // Annals of West University of Timișoara, ser. Biology. – 2017. – V.XIV – P. 23-34.
18. Nelson W.A.G., Percival E.G.V. 15. Studies on seed mucilages. Part II. The seed mucilage of *Plantago arenaria* // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1942. – P. 58-61.
19. Parnell J. An account of the Plantaginaceae of Thailand // Thai Forest Bulletin (Botany). – 2003. – N31. – P. 53-64.
20. Shenata A.A., Loutfy M.H.A. On the taxonomy of Plantaginaceae Juss. sensu lato: Evidence from SEM of the seed coat // Turkish journal of botany. – 2006. – V.30. – N2. – P. 71-84.
21. Verma A.K., Gautam N., Bharti K.A. Macro-and micro-morphological characteristics of *Plantago* seeds and its implication for species identification // Current Botany. – 2017. – N8. – P. 159-163.

### Информация об авторах

*Землянская Инна Владимировна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: ignis@list.ru

*Яницкая Алла Владимировна* – кандидат биологических наук, заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: a.yanitskaya@yandex.ru

*Саркисян Инна Камоевна* – ассистент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: sarkisyan.inna9@mail.ru

*Бескрылова Дарья Владимировна* – студентка ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: kitin222@mail.ru

*Гасанова Эмина Гафиловна* – студентка ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: gafil69@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.04.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.32

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.27 EDN: VLQGSE

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВИДОВ РОДА ТРАВЫ ТЫСЯЧЕЛИСТНИК (*ACHILLEA* L.)**© Васькова А.И.<sup>1</sup>, Рыжов В.М.<sup>1</sup>, Куркин В.А.<sup>1</sup>, Корчиков Е.С.<sup>2</sup>, Тарасенко Л.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ), Россия, Самара, 443099, ул. Чапаевская, 89<sup>2</sup>Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева (Самарский университет), Россия, Самара, 443086, Московское шоссе, 34*Резюме*

**Цель.** Изучение морфолого-анатомических особенностей видов рода Тысячелистник (*Achillea* L.) с использованием современных микроскопических и статистических методов, для включения в ФС.2.5.0101.18 «Тысячелистника обыкновенного трава» Государственной фармакопеи Российской Федерации.

**Методика.** Исследована надземная часть (трава) видов рода Тысячелистник, произрастающих на территории Самарской области и других регионов РФ – тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.), тысячелистник хрящеватый (*Achillea cartilaginea* Ledeb. ex Rchb.), тысячелистник благородный (*Achillea nobilis* L.). Сбор сырья осуществлён в период массового цветения растения 2021-2023 гг. В качестве методов исследования выбраны световая и поляризационная микроскопия.

**Результаты.** В результате проведенного морфолого-анатомического анализа проведена статистическая обработка и определены параметры следующих признаков: «Количество цветков в элементарном соцветии корзинка»: среднее количество цветков в элементарном соцветии корзинка должно – не менее 12 и не более 15; «Длина и ширина шипиков листьев»: длина от центра основания до вершины шипика варьирует от 62,9±0,1 мкм до 63,4±0,1 мкм, ширина в основании шипика варьирует от 54,6±0,2 мкм до 55,0±0,2 мкм, форма клиновидная.

**Заключение.** Научно обоснована целесообразность определения диагностически значимых признаков травы видов рода Тысячелистник с применением статистических методов.

**Ключевые слова:** тысячелистник, *Achillea* L., трава, морфолого-анатомический анализ

**MODERN ASPECTS OF COMPARATIVE ANATOMO-MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE HERBS OF SPECIES OF THE GENUS YARROW (*ACHILLEA* L.)**Vaskova A.I.<sup>1</sup>, Ryzhov V.M.<sup>1</sup>, Kurkin V.A.<sup>1</sup>, Korchikov E.S.<sup>2</sup>, Tarasenko L.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., 443099, Samara, Russia<sup>2</sup>Samara National Research University named after academician S.P. Korolev (Samara University), 34, Moskovskoe shosse, 443086, Samara, Russia*Abstract*

**Objective.** Study of morphological and anatomical features of species of the genus Yarrow (*Achillea* L.) using modern microscopic and statistical methods for inclusion in pharmacopoeial article 2.5.0101.18 'Yarrow herb' of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

**Methods.** The above-ground part (herb) of species of the genus Yarrow growing in the Samara region and other regions of the Russian Federation – common yarrow (*Achillea millefolium* L.), cartilaginous yarrow (*Achillea cartilaginea* Ledeb. ex Rchb.), noble yarrow (*Achillea nobilis* L.) – was studied. Raw materials were collected during the period of mass flowering of the plant 2021-2023. Light and polarising microscopy were chosen as research methods.



**Conclusion.** As a result of the morphological-anatomical analysis, statistical processing was carried out and parameters of the following traits were determined: Number of flowers in the elementary inflorescence basket: the average number of flowers in the elementary inflorescence basket should be not less than 12 and not more than 15; Length and width of leaf spikes: length from the centre of the base to the apex of the spike varies from  $62.9 \pm 0.1 \mu\text{m}$  to  $63.4 \pm 0.1 \mu\text{m}$ , width at the base of the spike varies from  $54.6 \pm 0.2 \mu\text{m}$  to  $55.0 \pm 0.2 \mu\text{m}$ , shape wedge-shaped.

**Keywords:** Yarrow, *Achillea* L., herb, morphological and anatomical analysis.

## Введение

Проблема контроля подлинности травы тысячелистника обыкновенного продиктована наличием в природе близкородственных видов, имеющих схожие ареалы обитания. В частности, к таким видам можно отнести тысячелистник хрящеватый и тысячелистник благородный, произрастающие на территории Самарской области и РФ в целом. Классическая ботаника при определении видовой специфичности руководствуется рядом признаков, входящих в ключ определения, таких как: тип листа и степень его изрезанности, наличие или отсутствие кончиков сегментов листа (так называемых «шипики»), тип соцветия, тип цветков в соцветии, размеры листочков обёртки и другие. При этом многие селективные признаки из определителей растений России по неизвестной причине не применяются в фармакопейном анализе сырья тысячелистника обыкновенного [1, 6, 8]. В настоящей работе приводятся результаты изучения морфолого-анатомических особенностей видов рода Тысячелистник (*Achillea* L.) с использованием современных микроскопических и статистических методов.

Целью работы явилось изучение морфолого-анатомических особенностей видов рода Тысячелистник (*Achillea* L.) с использованием современных микроскопических и статистических методов для включения в ФС.2.5.0101.18 «Тысячелистника обыкновенного трава» Государственной фармакопеи Российской Федерации.

## Методика

В рамках выполнения настоящей работы была исследована надземная часть (трава) видов рода *Achillea* L., произрастающих на территории Самарской области и других регионов РФ, а именно – тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.), тысячелистник хрящеватый (*Achillea cartilaginea* Ledeb. ex Rchb.), тысячелистник благородный (*Achillea nobilis* L.). Сбор сырья осуществлён в период массового цветения растения (июнь-август 2021-2023 гг.). Видовая специфичность определялась с использованием справочной литературы [1, 6, 8], а также при помощи Гербарного фонда Самарского университета и Цифрового Гербарного фонда Московского государственного университета [7]. Для проведения исследований задействованы следующие микроскопы: световой микроскоп «Motic DM-1802» (кратность увеличения:  $4 \times 10$ ,  $10 \times 10$ ;  $40 \times 10$ ,  $100 \times 10$ ); световой микроскоп «Motic DM-39C- N9GO-A»; микроскоп поляризационный учебный ПЛМ-213 (кратность увеличения  $40-630 \times$ , компенсаторы пластинки  $\lambda$ , источник света лампа галогеновая 6В, 20 Вт). Оцифровка результатов микроскопического анализа и определение размерности проводились с помощью программного обеспечения «Motic Images Plus 2.0 ML» (PC&Mac)1301100100224/001 20111017; DM1 102-10250-00-09820.

Приготовление и окраска микропрепаратов осуществлялись в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания [4].

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания [4] с помощью программы Microsoft Excel 2016. Все признаки апробированы согласно ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания [4] по показателям, применимым для морфолого-анатомического анализа, а именно – «Правильность», «Прецизионность», «Устойчивость».

## Результаты исследования

Для отличия близкородственных видов семейства *Asteraceae* в ряде случаев в фундаментальной ботанике используют значение числа трубчатых и ложноязычковых цветков в элементарных соцветиях корзинка. Данный признак не используется для диагностики видов рода *Achillea* в фармакопейном анализе, однако применяется в процессе таксономического определения вида в общей ботанике [1, 6, 8].

В целях изучения диагностичности указанного признака с достоверно известных особей трёх видов – тысячелистника обыкновенного, тысячелистника хрящеватого и тысячелистника благородного – отбирались соцветия корзинка каждого вида в числе 10 штук. Каждое соцветие препарировалось. Число трубчатых и ложноязычковых цветков подсчитывалось вручную. На рис. 1 показана выборка из 5 наиболее диагностичных примеров каждого вида.

В целом встречаемость цветков в элементарном соцветии нестабильна и может колебаться на одной особи тысячелистника обыкновенного от 10 до 15 цветков в корзинке. Поэтому среднее значение количества цветков в элементарном соцветии корзинка является более устойчивым признаком, чем номинальная совокупность цветков в элементарном соцветии.

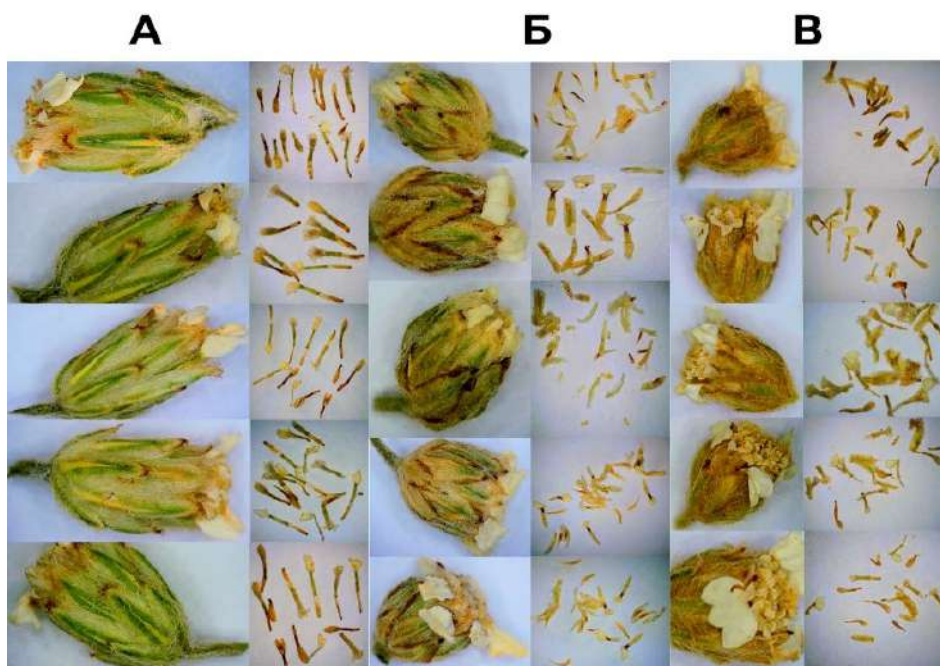


Рис. 1. Статистическая обработка признака «Количество цветков в элементарном соцветии корзинка» (слева – корзинка, справа – цветки из неё): А – тысячелистник обыкновенный; Б – тысячелистник хрящеватый; В – тысячелистник благородный

Полученные данные выборки по каждому виду подвергали статистической обработке с определением среднего числа цветков и стандартного отклонения выборки. Результаты определения средних чисел встречаемости представлены в гистограмме (рис. 2) и других показателях корреляции (табл. 1-3).

Таблица 1. Метрологические характеристики признака «Количество цветков в элементарном соцветии корзинка» в траве тысячелистника обыкновенного

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	15	10	12	14	12	10	15	13	11	12
Образец	f	Хср	S	P, %	t (P,f)	ΔX	E, %			
Количество цветков в элементарном соцветии корзинка	10	12,40	1,84	95	2,23	±1,3135	±10,59			

Таблица 2. Метрологические характеристики признака «Количество цветков в элементарном соцветии корзинка» в траве тысячелистника хрящеватого

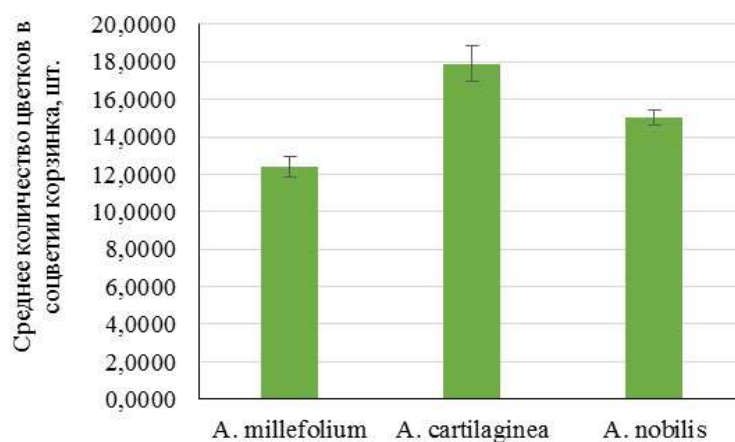
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	18	11	20	21	19	15	18	20	17	20
Образец	f	X <sub>ср</sub>	S	P, %	t (P,f)		ΔX		E, %	
Количество цветков в элементарном соцветии корзинка	10	17,90	3,00	95	2,23		±2,1427		±11,97	

Таблица 3. Метрологические характеристики признака «Количество цветков в элементарном соцветии корзинка» в траве тысячелистника благородного

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	14	15	16	13	14	17	15	16	14	16
Образец	f	X <sub>ср</sub>	S	P, %	t (P,f)		ΔX		E, %	
Количество цветков в элементарном соцветии корзинка	10	15,00	1,25	95	2,23		±0,8913		±5,94	

### Обсуждение результатов исследования

На гистограмме видно (рис. 2), что среднее число цветков в элементарном соцветии корзинка у сравниваемых видов отличается. При этом наименьшее значение среднего числа отмечено у фармакопейного вида – тысячелистника обыкновенного. Выявлена значительная разница между показателями средних величин количества цветков тысячелистника обыкновенного от тысячелистника хрящеватого на 5 и тысячелистника благородного на 3, что позволяет использовать данный признак в качестве одного из диагностически значимых.

Рис. 2. Гистограмма сравнения признака «Среднее количество цветков в соцветии корзинка» некоторых видов рода *Achillea*

Отдельно необходимо выделить особенность строения листовой пластинки, характерную для большинства видов рода *Achillea* и заключающуюся в наличии «хрящевидных остроконечий» на сегментах перисторассечённого листа (тысячелистник обыкновенный, тысячелистник благородный) или на дважды пальчатом крае цельной листовой пластинки (тысячелистник хрящеватый). Указанная особенность используется в фармакопеях разных стран как один из отличительных признаков некоторых видов тысячелистников [2, 3, 5, 9-11]. Однако в отечественной фармакопее данный признак не представлен [4]. Необходимо отметить, что в ряде зарубежных фармакопей, в частности, Американской травяной фармакопее, хрящевидное остроконечие (шипик) описан как в морфологическом, так и в гистологическом анализе сырья [9].

В эксперименте нами проанализировано диагностическое значение хрящевидного остроконечия (шипика) для выбранных видов – тысячелистника обыкновенного, тысячелистника хрящеватого и тысячелистника благородного. В целях анализа структуры и морфологии шпиков сравниваемых

видов использовалась поляризационная микроскопия. Для детального сравнения шипиков изучали их длину и ширину (табл. 4), а также форму или очертание.

Поляризация через волновую пластинку  $\lambda$  позволила выявить неоднородную плотность шипиков сравниваемых видов. Более плотные клетки расположены по центру шипика. Обработка микропрепаратов 10% раствором сернокислого анилина не позволила выявить лигнификацию клеток шипика (рис. 3).

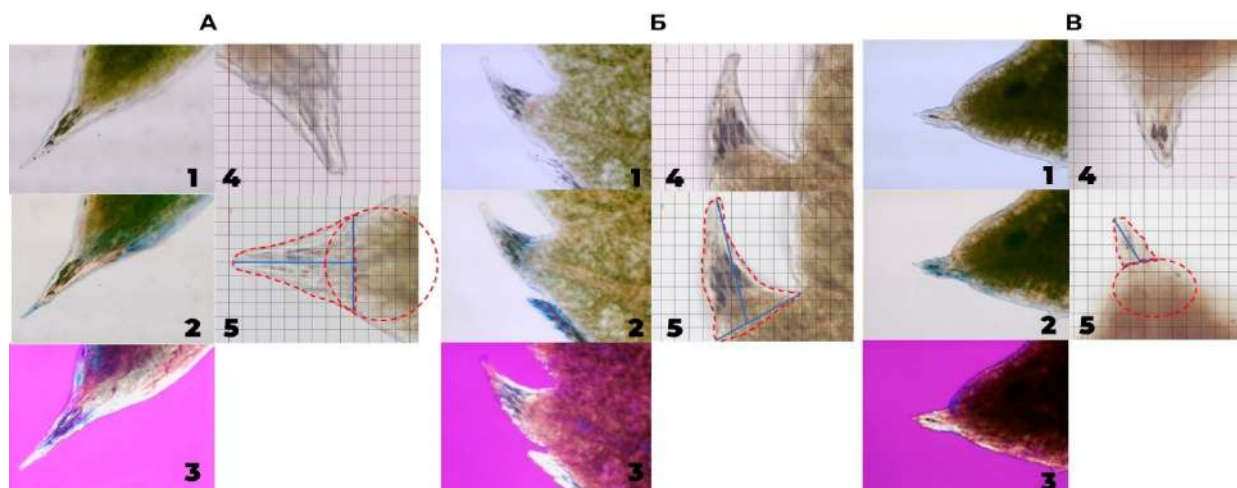


Рис. 3. Статистическая обработка признака «Длина и ширина шипика листа»: А – тысячелистник обыкновенный; Б – тысячелистник хрящеватый; В – тысячелистник благородный. 1 – шипик листа ( $\times 100$ ); 2 – шипик листа при изменении угла поворота на  $180^\circ$  ( $\times 100$ ); 3 – шипик листа при рассмотрении через волновую пластинку  $\lambda$  ( $\times 100$ ); 4 – шипик листа ( $\times 400$ ); 5 – определение формы, длины и ширины шипика листа ( $\times 400$ ).

Сравнительные данные очертания и размеров шипиков сравниваемых видов представлены в табл. 4, а также на гистограмме сравнения размеров шипиков (рис. 4). Из анализа гистограммы сравнения длины и ширины шипиков становится очевидно, что в основной массе шипики у тысячелистника обыкновенного крупнее прочих видов как по длине, так и по ширине. Наименьший размер шипика в группе видов сравнения имеет тысячелистник благородный.

Рассматривая форму и размер шипика, нам представляется, что диагностическим признаком может служить скорее форма шипика, нежели его размер, так как последний в значительной степени привязан к экологическим условиям обитания.

Шипик тысячелистника обыкновенного треугольной или клиновидной формы, является прямым продолжением сегмента перистого листа, как правило, без видимых отступов.

Тысячелистник благородный, наиболее схожий с тысячелистником обыкновенным по габитусу, имеет иную структуру шипика. Сам шипик имеет остротрапециевидную форму. Его основание уже сегмента листа, что визуально похоже на «прищипнутый» край.

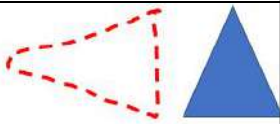
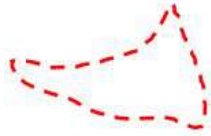

Тысячелистник хрящеватый в сравнительном плане имеет цельную листовую пластинку, ввиду чего менее вероятен как примесный вид, однако в измельчённом сырье возможен и диагностируется по особой когтевидной (изогнутой) форме шипика, расположенного на дважды пальчатом крае листовой пластинки. Гистологически он схож с шипиками сравниваемых видов, но имеет загнутую, напоминающую коготь форму.

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного морфолого-анатомического анализа проведена статистическая обработка и определены параметры следующих признаков: «Количество цветков в элементарном соцветии корзинка»: среднее количество цветков в элементарном соцветии

корзинка должно – не менее 12 и не более 15; «Длина и ширина шипиков листьев»: длина от центра основания до вершины шипика варьирует от  $62,9 \pm 0,1$  мкм до  $63,4 \pm 0,1$  мкм, ширина в основании шипика варьирует от  $54,6 \pm 0,2$  мкм до  $55,0 \pm 0,2$  мкм, форма клиновидная. Научно обоснована целесообразность определения диагностически значимых признаков травы видов рода Тысячелистник с применением статистических методов.

Таблица 4. Общая таблица сравнения форм, ширины и длины шипиков листьев некоторых видов рода *Achillea*

Вид	Длина от центра основания до вершины шипика, мкм	Ширина в основании шипика, мкм	Форма-схема	Описание формы
Тысячелистник обыкновенный	$66,1 \pm 0,1$	$52,8 \pm 0,19$		Клиновидная
Тысячелистник хрящеватый	$40,8 \pm 0,13$	$30,6 \pm 0,12$		Когтевидная
Тысячелистник благородный	$19,4 \pm 0,13$	$15,8 \pm 0,16$		Остротрапецевидная

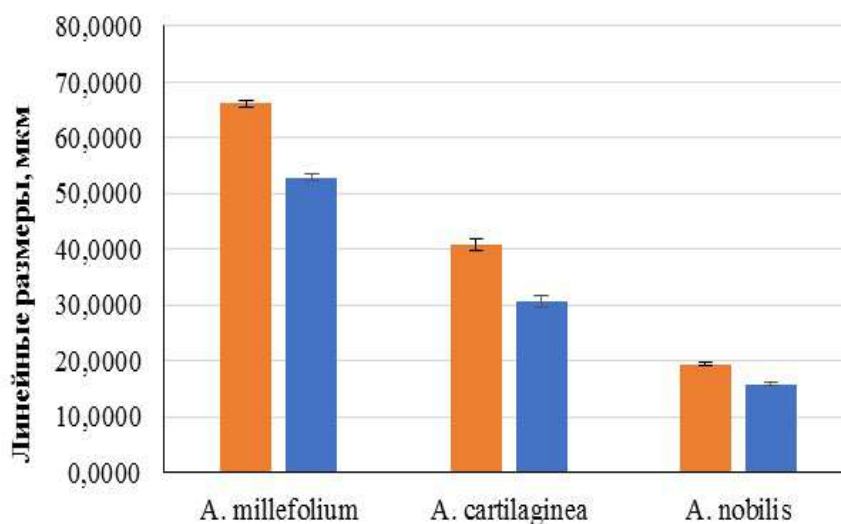


Рис. 4. Гистограмма сравнения признака «Длина и ширина шипиков листьев» некоторых видов рода *Achillea*

#### Литература (references)

1. Бобров Е.Г., Васильченко И.Т., Горшкова С.Г., Федоров Ан.А. Флора СССР. Том XXVI. – Издательство академии наук СССР. – Москва, Ленинград, 1957. – С. 78-123. [Bobrov E.G., Vasilchenko I.T., Gorshkova

- S.G., Fedorov An.A. Flora of the USSR. Volume XXIV – Publishing House of the USSR Academy of Sciences. – Moscow, Leningrad, 1957. – pp. 78-123. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 2 Общие и частные фармакопейные статьи / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009.
  3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 2. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009.
  4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. – М.: Медицина, 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Moscow. Federal electronic medical library (in Russian)] URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
  5. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2 – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
  6. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. 11-е издание. Москва: Товарищество научных изданий КМК, 2014. 635 с. [Mayevskiy P.F. Flora sredney polosy evropeyskoy chasti Rossii. 11-e izdaniye. Moskva: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2014. 635 p. (in Russian)]
  7. Серегин А.П. (ред.) Цифровой гербарий МГУ: Электронный ресурс. – М.: МГУ, 2023. – Режим доступа: <https://plant.depo.msu.ru/> (дата обращения 29.08.2023).
  8. *Achillea millefolium*. Plants of the World Online by the Royal Botanic Gardens, Kew [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:2294-2#source-KBD> (дата обращения: 29.08.2023).
  9. American Herbal Pharmacopoeia. Botanical Pharmacognosy – Microscopic Characterization of Botanical Medicines, 2011. URL: <https://archive.org/details/AmericanHerbalPharmacopoeiaBotanicalPharmacognosyMicroscopicCharacterizationOfBotanicalMedicines/page/n1/mode/2up> (дата обращения: 29.08.2023)
  10. British Pharmacopoeia. Volume III: Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations. Oak Bark, 2009.
  11. European Pharmacopoeia 11.0. Edition – Европейская фармакопея 11-е изд-ие. – 2022. European Pharmacopoeia – 11th edition published July 2022 URL: <http://phar.europa.edqm.eu> (дата обращения: 29.08.2023).

### Информация об авторах

*Васькова Анастасия Игоревна* – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [a.i.vaskova@samsmu.ru](mailto:a.i.vaskova@samsmu.ru)

*Рыжов Виталий Михайлович* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [lavr\\_rvm@mail.ru](mailto:lavr_rvm@mail.ru)

*Куркин Владимир Александрович* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [kurkinvladimir@yandex.ru](mailto:kurkinvladimir@yandex.ru)

*Корчиков Евгений Сергеевич* – кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии, ботаники и охраны природы Самарского государственного университета. E-mail: [evkor@inbox.ru](mailto:evkor@inbox.ru)

*Тарасенко Любовь Владимировна* – ассистент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [lub\\_vl@mail.ru](mailto:lub_vl@mail.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.06.2024

Принята к печати 12.12.2024



УДК 66.061-14+615.322+616.32(470-924.71)

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.28 EDN: WAOENE

**ИЗУЧЕНИЕ АСПЕКТОВ И МОНИТОРИНГ ОБРАЩЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТ АРТИШОКА КОЛЮЧЕГО НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КРЫМА**

© Цокало И.Е., Мирошниченко Н.В., Шереметьева А.В.

*Институт биохимических технологий, экологии, фармации Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского, Россия, 295001, Симферополь, пр-т Вернадского, 4**Резюме***Цель.** Изучить Крымский рынок гепатопротекторных средств, содержащих экстракт Артишока колючего.**Методика.** Аптечный ассортимент Крыма препаратов гепатопротекторного действия с экстрактом листьев Артишока колючего в основном представлен от производителей России (71,5%) и Европы и США (28,5%). Они в твердой лекарственной форме: таблетки (57,1%) и капсулы (42,9%). Популярные отечественные добавки для ежедневного приёма имеет выгодную стоимость от 300 до 700 руб., т.е. есть бюджетный вариант.**Обсуждение.** Технологическое решение лекарственной формы в капсулах для биологически активных веществ растительного происхождения дает возможность улучшить их фармакокинетику, повысить биодоступность для организма. А также обуславливает возможность внесения комплекса действующих веществ в капсулу без влияния технологических факторов на качество готовой продукции в течении срока хранения.**Заключение.** Полученная информация является обоснованием для дальнейшей разработки перспективных лекарственных форм и дальнейшего их внедрения в производственный цикл.*Ключевые слова:* экстракт артишока колючего, гепатопротекторы растительного происхождения, разработки перспективных лекарственных форм, внедрение в производство.**STUDYING ASPECTS AND MONITORING THE CIRCULATION OF HERBAL PRODUCTS CONTAINING SPINY ARTICHOKE EXTRACT ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF CRIMEA**  
Cokalo I.E., Miroshnichenko N.V., Sheremeteva A.V.*Institute of Biochemical Technologies, Ecology, Pharmacy, Crimean Federal University named Vernadsky, 4, Vernadsky Ave., 295001, Simferopol, Russia**Abstract***Objective.** The purpose of the study is to study the Crimean market of hepatoprotective agents containing prickly artichoke extract.**Methods.** The Crimean pharmacy assortment of hepatoprotective drugs with artichoke leaves extract is mainly represented by manufacturers in Russia (71.5%) and Europe and the USA (28.5%). They are in solid dosage form: tablets (57.1%) and capsules (42.9%). Popular domestic supplements for daily use have a favorable price from 300 to 700 rubles, i.e. There is a budget option.**Results.** The technological solution of the dosage form in capsules for biologically active substances of plant origin makes it possible to improve their pharmacokinetics and increase bioavailability for the body. It also makes it possible to add a complex of active ingredients into a capsule without the influence of technological factors on the quality of the finished product during the shelf life.**Conclusions.** The information obtained is the basis for the further development of promising dosage forms and their further introduction into the production cycle.*Keywords:* spiny artichoke extract, hepatoprotectors of plant origin, development of promising dosage forms, introduction into production.

## Введение

В современном обществе количество заболеваний печени является значительным и имеет тенденцию к увеличению. К ведущим факторам риска заболеваний печени относят злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, вирусы гепатитов В и С, ожирение и сахарный диабет. В Европе показатель гепатологической смертности значительно варьирует в различных регионах и колеблется около 15-20 на 100 000 населения. В России патология печени занимает ведущее место в структуре причин гастроэнтерологической смертности. Поэтому этот факт можно расценивать как значимую клиническую проблему [2, 7, 10, 13].

Для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей в настоящее время в мировой практике отдается предпочтение растительным средствам, т.к. синтетические лекарственные средства могут проявлять побочное действие. Согласно литературным данным [11, 12], число растительных средств, применяемых для лечения указанных заболеваний, на фармацевтическом рынке России представлено преимущественно лекарственными препаратами, полными из сырья расторопши пятнистой, бессмертника песчаного, тысячелистника обыкновенного, полыни горькой, чистотела большого, мяты перечной, куркумы длинной и др. [5, 6, 9]. Большой интерес представляет изучение растения Артишок колючий (*Synara scolymus* L.) сем. астровые (Asteraceae), которое применяется как пищевое и лекарственное. Его биологически активные вещества: полифенольные соединения, полисахариды, органические кислоты и др., проявляют гепатопротекторную и желчегонную активность [1, 8, 9]. В России лекарственные препараты артишока не выпускаются, его экстракты включены в биологически активные добавки к пище (БАД) [3-5]. Актуальным является оценка ассортимента данных средств и оптимизация фармацевтического консультирования в аптеке.

Целью исследования явилось изучение Крымского рынка гепатопротекторных средств, содержащих экстракт Артишока колючего.

## Методика

Настоящее исследование проведено на кафедре фармации ИБТЭФ КФУ им. В.И. Вернадского. В ходе работы использован метод фармацевтического анализа рынка гепатопротекторных средств, содержащих экстракт листьев Артишока колючего (*Synara scolymus* L.).

Составлены основные критерии отбора препаратов для маркетинговой оценки: наличие в аптечной сети, востребованность клиентами, фармакотерапевтическая группа – желчегонное средство растительного происхождения, сертификация в качестве БАД к пище и регистрация в программе «Честный знак», указание в инструкциях для применения действующего вещества «Цинарин» и его количества. Этим критериям соответствуют: Гепа комплекс Артишок Премиум, Россия; Гепакомб Артишок, Россия; Хофицин, Россия; Хофитол, Франция; Гепатрин, Россия; Солгар Экстракт из листьев артишока, США; Синхровитал IV, Россия.

## Результаты исследования и их обсуждение

Была проведена оценка: состава препарата, экономической составляющей разового, суточного и курсового приема (табл. 1, 2). Как видно из табл. 1, в аптеках Крыма препараты гепатопротекторного действия с экстрактом листьев Артишока колючего в основном представлены от производителей России (71,5%) и 28,5% Европы и США. Они в твердой лекарственной форме: таблетки (57,1%) и капсулы (42,9%). В упаковках используется количество 60 штук. В монопрепаратах Гепа комплекс Артишок Премиум, Гепакомб Артишок, Солгар Экстракт из листьев артишока доза действующего вещества 300мг (60%); Хофицин, Хофитол – 200 мг (40%). Но стандартизации по действующему веществу «Цинарин» они не имеют. Комплексные препараты Гепатрин, Синхровитал IV стандартизованы по цинарину, в их состав включены экстракты лекарственных растений из фармакотерапевтической группы – желчегонное средство растительного происхождения. Они представлены в полимерных капсулах. Это технологическое решение лекарственной формы биологически активных веществ растительного происхождения дает возможность улучшить их фармакокинетику, повысить биодоступность для организма, а также обуславливает возможность внесения комплекса действующих веществ без влияния технологических факторов на качество готовой продукции в течении срока хранения.



Популярные отечественные добавки для ежедневного приёма имеет выгодную стоимость от 300 до 700 руб., т.е. есть бюджетный вариант.

Таблица 1. Характеристика БАД к пище, гепатопротекторного действия с экстрактом листьев Артишока колючего

№	Название средства и производитель	Кол-во Цинарина (мг)	Другие ВГД	Кол-во	СРЦ в руб.
1	Гепа комплекс Артишок Премиум, Россия	300	-	60 табл.	398
2	Гепакомб Артишок, Россия	300	-	60 табл.	248
3	Хофицин, Россия	200	-	60 табл.	519
4	Хофитол, Франция	200	-	60 табл.	675
5	Гепатрин, Россия	45	Лецитин, экстракт артишока, экстракт расторопши, токоферола ацетат, пиридоксина гидрохлорид, тиамина гидрохлорид, рибофлавин	60 капс.	876
6	Солгар Экстракт из листьев артишока, США	300 мг	-	60 капс.	1575
7	Синхровитал IV, Россия	112	Шлемник байкальский зверобой таурин, экстракт расторопши	60 капс.	600

Примечание: ВГД – вещества гепатопротекторного действия, СРЦ – средняя рыночная цена, табл. – таблетка, капс. – капсула

Таблица 2. Оценка экономической составляющей разового, суточного и курсового приема БАД к пище, содержащих экстракт листьев Артишока колючего

№	Название средства	Цена 1 капсулы (руб.)	Кратность приемов в день и цена суточной дозы (руб.)	Цена курсовой дозы (руб.) 30 дней
1	Гепа комплекс Артишок Премиум	6,6	1капс. 2 раза =13,2	396
2	Гепакомб Артишок	4,1	1капс. 2 раза=8,2	246
3	Хофицин	8,7	1капс. 3 раза=26,1	783
4	Хофитол	11,25	1капс. 3раза=33,75	1012,5
5	Гепатрин	14,6	1капс. 2 раза=29,2	876
6	Солгар Экстракт из листьев артишока	26,25	1капс. 3 раза=78,75	2362,5
7	Синхровитал IV	10,0	1капс. 2 раза=20,0	600,0

Как видно из табл. 2, цена курсового применения у отечественных препаратов бюджетная. Минус у препаратов зарубежных производителей только один: по рекомендации разработчика их нужно принимать по 3 капсулы в день, выгода в виде цены будет менее значимой.

Качественные добавки Гепатрин и Синхровитал IV в твердой лекарственной форме – капсулы с комплексным составом и стандартизованные по действующему веществу Цинарину имеют самую выгодную стоимость и хорошо подходят для ежедневного профилактического приёма. Технологическое решение лекарственной формы в капсулах для биологически активных веществ растительного происхождения дает возможность улучшить их фармакокинетику, повысить биодоступность для организма, а также обуславливает возможность внесения комплекса действующих веществ в капсулу без влияния технологических факторов на качество готовой продукции в течении срока хранения. Полученная информация является обоснованием для дальнейшей разработки перспективных лекарственных форм и последующее их внедрение в производственный цикл.

## Выводы

1. Заболеваемость печени и желчных протоков остается высокой среди населения, поэтому актуальным является разработка качественных лекарственных средств для их лечения и профилактики осложнений. Фармагностическое изучение лекарственного растения Артишок колючий является перспективным.
2. Комплексные препараты из фармакотерапевтической группы – желчегонное средство растительного происхождения: Гепатрин, Синхровитал IV, содержащие экстракт листьев Артишока колючего, стандартизованы по цинарину. Они представлены в полимерных капсулах. Полученная информация является обоснованием для дальнейшей разработки перспективных лекарственных форм и дальнейшего их внедрения в производственный цикл.
3. Маркетинговая информация о наиболее покупаемых в аптеках Крыма препаратах с экстрактом Артишока колючего дает возможность провизору оценить соотношение цены /качества препаратов и оптимизировать фармакологическое консультирование, подобрать индивидуально средство и улучшить качество жизни пациента.

## Литература (references)

1. Арамов М.Х., Алиев Б.Х. Морфобиологические особенности и продуктивность артишока в условиях Южного Узбекистана // Овощи России. – 2020. – №4. – С. 102-105. [Agramov M.H., Aliev B.H. *Ovoshi Rossii*. Vegetables of Russia. – 2020. – N4. – P. 102-105. (in Russian)]
2. Гринцов Е.Ф., Гладух, Е.В., Мороз В.А. и др. Перспективы применения в клинической медицине препаратов на основе артишока // Фармация Казахстана. – Октябрь, 2017. – С. 24-28. [Grincov E.F., Gladuh, E.V., Moroz V.A. i dr. *Farmaciya Kazahstana*. Pharmacy of Kazakhstan - Oktyabr, 2017. – P. 24-28. (in Russian)]
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // Трудный пациент. – 2009. – №4-5, Т.7. – С. 24-31. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Trudnyj pacient*. Difficult patient. – 2009. – N4-5, V.7. – P. 24-31. (in Russian)]
4. Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – №83(10). – С. 26-32. [Krylova I.N., Cublova E.G. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology – 2020. – N83(10). – P. 26-32. (in Russian)]
5. Лунева И.Л. Фармагностическое изучение артишока колючего (*Cynara scolymus* L.) интродуцированного на Кавказских Минеральных Водах: автореф. дис. к. фарм. наук. - Пятигорск, 2009. – 24 С. [Luneva I.L. *Avto-ref. dis. k. farm. nauk*. Autoref. dis. k. pharm. sciences – Pyatigorsk, 2009. – 24 P. (in Russian)]
6. Мехтиев С.Н., Оковитый С.В., Мехтиева О.А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // Лечащий врач. – 2016. – №8. – С. 44-53. [Mehtiev S.N., Okovityj S.V., Mehtieva O.A. *Lechashij vrach*. Treating doctor. – 2016. – N8. – P. 44-53. (in Russian)]
7. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // Терапевтический архив – 2012. – №2. – С. 62-68. [Okovityj S.V., Suhanov D.S., Romancov M.G. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2012. – N2 – P. 62-68. (in Russian)]
8. Слюсаревская И.В., Калашнова Т.В. Ботаническое описание, морфологический состав и товароведческо-технологическая оценка артишоков // Пищевая промышленность. – 2014. – №10. – С. 30-33. [Slyusarevskaya I.V., Kalashnova T.V. *Pishevaya promyshlennost*. Food industry. – 2014. – N10. – P. 30-33. (in Russian)]
9. Соромогина Т.В. Редкие огородные культуры от А до Я: справочник // М-во с.-х. РФ, федеральное гос. бюджетное образов. учреждение высшего образования «Пермская гос. с.-х. акад. им. акад. Д.Н. Прянишникова». Пермь: ИПЦ «Прокрость», 2016. – 295 С. [М-во с.-х. РФ, федеральное гос. byudzhethnoe obrazov. uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Permskaya gos. s.-h. akad. im. akad. D.N. Pryanishnikova». Perm: IPC «Prokrost». Ministry of Agriculture of the Russian Federation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Agricultural Academy named after Acad. D.N. Pryanishnikov». Perm: IPC «Prokrost». – 2016. – 295 p. (in Russian)]
10. Чернова Е.М., Баранская Е.К., Лемешко З.А. и др. Возможности применения экстракта листьев артишока при функциональной диспепсии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – №5. – С. 21-27. [Chernova E.M., Baranskaya E.K., Lemeshko Z.A. i dr. *Klinicheskie perspektivy*

- gastroenterologii, gepatologii. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* – 2014. – N5. – P. 21-27. (in Russian)]
11. Ших Е.В., Рыкова С.М., Мехтиева О.А. Клинико-фармакологические аспекты выбора фитокомпонентов для регуляции работы желудочно-кишечного тракта // Медицинский совет. – 2021. – №15. – P. 158-163. [Shih E.V., Rykova S.M., Mehtieva O.A. *Medicinskij sovet. Medical Council.* – 2021. – N15. – P. 158-163. (in Russian)]
  12. Maryem B. S., Kolsi R. B. Abd., Dhouibi R. et. al. Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2017. – N17(328). – P. 1-19.
  13. Porro C., Benameur T., Cianciulli A. et. al. Functional and Therapeutic Potential of *Cynara scolymus* in Health Benefits // *Nutrients.* – 2024. – N16(872). – P. 1-24.

### Информация об авторах

*Цокало Инна Евгеньевна* – кандидат фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармации института биохимических технологий, экологии, фармации, Крымский Федеральный университет им. В. И Вернадского. Россия. E-mail: [tsokaloinna@yandex.ru](mailto:tsokaloinna@yandex.ru)

Мирошниченко Наталия Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармации, института биохимических технологий, экологии, фармации, Крымский Федеральный университет им. В. И Вернадского Россия.

*Шереметьева Алевтина Валерьевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации, института биохимических технологий, экологии, фармации, Крымский Федеральный университет им. В. И Вернадского Россия.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.06.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.07:582.751.2

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.29 EDN: WUBESU

**ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ СЫРЬЯ – ТРАВА *ERODIUM CICUTARIUM***

© Дамдинова Ю.П., Привалова Е.Г., Посохина А.А.

*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1**Резюме*

**Цель.** Целью настоящей работы является установление требований к подлинности, показателей измельченности, содержание примесей и количественное определение биологически активных соединений для нового растительного сырья – травы *Erodium cicutarium*.

**Методика.** Установление показателей качества и проведение испытаний лекарственного растительного сырья осуществлялось на основе требований общих фармакопейных статей, включенных в Государственную фармакопею XV издания, а именно требования разделов 1.5.3. Методы анализа лекарственного растительного сырья, лекарственных средств растительного происхождения и Раздела 1.2.2.2. Испытание на предельное содержание примесей. Методику количественного определения разработали на основе спектрофотометрического метода, спектральные характеристики оценивали на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) в кюветках с толщиной слоя 10 мм.

**Результаты.** Проведены исследования по стандартизации цельного, измельченного и порошкованного сырья – травы *Erodium cicutarium*. Разработаны показатели подлинности, включающие морфологические, анатомо-диагностические признаки, а также качественные реакции, подтверждающие присутствие дубильных веществ и флавоноидов.

Предложены нормативные показатели, включаемые в раздел «Испытания»: влажность для цельного и измельченного сырья – не более 11%, для порошка – не более 10%, золы общей – не более 4%, золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной – не более 1%, содержания посторонних примесей: побуревших и пожелтевших частей сырья – не более 3%, органической примеси – не более – 1%, минеральной – не более – 0,5%, измельченность сырья – по результатам ситового анализа в зависимости от вида сырья. Количественный анализ действующих веществ предложено проводить методом спектрофотометрии при подобранных оптимальных условиях, в результате чего предложены нормы по количественному содержанию флавоноидов – не менее 2,5% (в пересчете на рутин).

**Заключение.** Полученные результаты – основа проекта фармакопейной статьи, и возможность расширения ассортимента растительных препаратов.

*Ключевые слова:* *Erodium cicutarium*, стандартизация, подлинность, анатомические признаки, количественный анализ.

**RESEARCH ON STANDARDIZATION OF RAW MATERIALS – *ERODIUM CICUTARIUM* HERB**

Damdinova Yu.P., Privalova E.G., Posokhina A.A.

*Irkutsk State Medical University, 1, Krasny Vosstaniya St., 664003, Irkutsk, Russia**Abstract*

**Objective.** The purpose of this work is to establish the requirements for authenticity, the indicators of grinding, the content of impurities and the quantitative determination of biologically active compounds for a new plant raw material – the herb *Erodium cicutarium*.

**Methods.** The establishment of quality indicators and testing of medicinal plant raw materials was carried out on the basis of the requirements of the general pharmacopoeia articles included in the State Pharmacopoeia of the XV edition, namely the requirements of sections 1.5.3. Methods of analysis of medicinal plant raw materials, medicinal products of plant origin and Section 1.2.2.2. Testing for the maximum content of impurities. The quantitative determination method was developed on the basis of the

spectrophotometric method, the spectral characteristics were evaluated on the SF-2000 spectrophotometer (Russia) in cuvettes with a layer thickness of 10 mm.

**Results.** Studies have been conducted on the standardization of whole, crushed and powdered raw materials – the herb *Erodium cicutarium*. Authenticity indicators have been developed, including morphological, anatomical and diagnostic signs, as well as qualitative reactions confirming the presence of tannins and flavonoids.

The normative indicators included in the section «Tests» are proposed: humidity for whole and crushed raw materials – no more than 11%, for powder – no more than 10%, total ash – no more than 4%, ash insoluble in hydrochloric acid – no more than 1%, the content of foreign impurities: browned and yellowed parts of raw materials – no more than 3%, organic impurities – no more than 1%, mineral – no more than 0,5%, the grinding of raw materials – according to the results of sieve analysis, depending on the type of raw material. The quantitative analysis of active substances is proposed to be carried out by spectrophotometry under selected optimal conditions, as a result of which norms for the quantitative content of flavonoids are proposed.

**Conclusion.** The results obtained are the basis of the draft pharmacopoeia article, and the possibility of expanding the range of herbal preparations.

*Keywords:* *Erodium cicutarium*, standardization, authenticity, anatomical features, quantitative analysis.

## Введение

Благодаря накопленному за многие годы опыту использования растений для лечения и профилактики множества заболеваний, народная медицина позволяет ученым выявить растения, перспективные для более глубокого изучения и внедрения в официальную медицину. Одним из перспективных является вид семейства *Geraniaceae* журавельник цикутовый или аистник обыкновенный – *Erodium cicutarium* (L.) L'Her. ex Aiton. Представляет собой однолетнее или двулетнее травянистое растение, имеет простертый или восходящий стебель, равномерно покрытый отстоящими волосками. Листья двух видов – прикорневые и стеблевые, в очертании – яйцевидной формы, дважды перисто-рассечённые. Цветки несколько не правильные, имеют 5 лепестков, окрас – бордовый, бледно-пурпурный или розовый, собраны в малоцветковый зонтик. Плод, похожий на клюв, представляет собой коробочку 3-4 см длиной, покрытую жесткими волосками [2]. Аистник обыкновенный широко распространен в Евразии, в Северной Африке, а также в России. Растение используется в народной медицине разных стран как кровоостанавливающее, противосудорожное, успокаивающее, противопростудное средство, при болях в горле, стимулирующее мускулатуру матки [1]. С помощью методов ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС было идентифицировано 85 фенольных соединений. Обнаружены горькие вещества, эфирное масло, каротиноиды и аскорбиновая кислота [4, 6]. Экспериментально было подтверждено, что экстракты из травы аистника обыкновенного проявляют противовирусную и антиоксидантную активности [3, 5, 7-9].

Представленные данные показывают, что *Erodium cicutarium* является ценным источником различных фенольных соединений и обладает значительным потенциалом для дальнейшего изучения биологической активности. Важным этапом внедрения лекарственного растительного сырья в научную медицину является его стандартизация. Целью настоящей работы является установление показателей подлинности, измельченности, нормирование содержания примесей и количественного определения биологически активных веществ для травы *Erodium cicutarium*.

## Методика

Заготовка травы *Erodium cicutarium* осуществлена в Иркутской области вблизи поселений Горячие Ключи, Пивовариха, Поливаниха, Худяково в 2022 и 2023 гг., сырье высушено естественным способом. Установление показателей качества и проведение испытаний лекарственного растительного сырья осуществлено на 6 полупромышленных партиях сырья в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей, включенных в Государственную Фармакопею XV издания: ОФС 1.5.3.003, ОФС 1.5.3.004, ОФС 1.5.3.005, ОФС 1.5.3.007, ОФС.1.2.2.2.0013 [10]. Методика количественного определения разработана на основе спектрофотометрического метода с использованием оборудования – спектрофотометр СФ-2000 (Россия), кварцевые кюветы с

толщиной слоя 10 мм. Методика валидирована по показателям: линейность, правильность, сходимость, воспроизводимость. Полученные результаты обработаны статистически с использованием распределения Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

**Внешние признаки. Цельное сырье.** Сырье состоит из стеблей, листьев, соцветий и цветков, бутонов и незрелых плодиков цельных или частично измельченных. Стебли длиной до 15 см., прямые или слабо изогнутые, слегка сплюснутые, опушенные волосками. Листья черешковые, продолговатые, дважды перистые, дольки узкие надрезано-зубчатые. Соцветия – зонтики из 5-7 цветков с лепестками розово-пурпурного цвета. Цветки правильные, 5-лепестковые, чашелистиков – 5. Бутоны овальные, зеленые. Незрелые плодики 3-4 см длиной, с окаймленной ямкой на верхушке и длинным носиком. Запах слабый. Вкус водного извлечения слегка вяжущий.

**Измельченное сырье.** Смесь кусочков различной формы – плоских и цилиндрических (плодики, бутоны) стеблей, листьев, цветков, бутонов, незрелых плодиков и их части, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет кусочков светло- и темно-зеленый, бледно-зеленый (стебли, листья, чашелистики), розово-пурпурный (цветки), бледно-зеленый и бледно-коричневый (незрелые плодики). Запах слабый. Вкус водного извлечения слегка вяжущий.

**Порошок.** Кусочки стеблей, листьев, цветков, бутонов, незрелых плодиков и их части, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Цвет порошка от серовато-зеленого до зеленого с бледно-коричневыми и розово-пурпурными вкраплениями. Запах слабый. Вкус водного извлечения слегка вяжущий.

**Микроскопические признаки. Цельное, измельченное сырье.** При рассмотрении микропрепаратов листа с поверхности видны клетки эпидермиса верхней и нижней стороны извилистостенные, но с нижней стороны листа более мелкие. Устьица с нижней стороны многочисленные, окружены четырьмя клетками эпидермиса (аномоцитный тип).

Листья покрыты многочисленными волосками. Волоски обнаружены двух типов – простые и головчатые. *Простые* – толстостенные, одноклеточные, с грубобородавчатой поверхностью, остроконечные. *Головчатые* – тонкостенные, мелкие на 1-2 клеточной ножке с одноклеточной круглой головкой, заполненные воздухом или с бурым содержимым; толстостенные, крупные, имеют 4-5 клеточную ножку с грубобородавчатой поверхностью, и круглую головку, заполненную бурым содержимым. Жилки имеют спиральное сетчатое утолщение. В мезофилле листа кристаллические включения – множество остроконечных друз и одиночных кристаллов.

У основания лепестка цветка наблюдаются группы многочисленных одноклеточных остроконечных волосков. Листочки чашечки имеют прозенхимный извилистостенный эпидермис, волоски двух типов – простые толстостенные одноклеточные и головчатые двух типов – на одноклеточной ножке одноклеточная круглая головка с бурым содержимым и на многоклеточной ножке с грубобородавчатой поверхностью одноклеточная круглая головка с бурым содержимым. В мезофилле встречаются одиночные кристаллы разного размера. Стебель на поперечном разрезе имеет пучковое строение. Под эпидермальным слоем клеток расположен слой механической ткани – пластинчатой колленхимы, составляющий вместе с клетками коры от 6 до 20 слоев. Склеренхима, состоящая из толстостенных клеток, составляет механическую обкладку проводящих пучков. Центральная часть стебля заполнена паренхимными клетками или разрушена.

Поперечный срез черешка листа имеет округлую форму, расположение проводящей ткани пучковое, при этом мелкие и крупные пучки чередуются, кора представлена 4-5 рядами клеток основной ткани, которая ограничена от эпидермиса 2-4 рядами угольной колленхимы. На поверхности расположены многочисленные волоски двух типов – простые одноклеточные остроконечные с грубобородавчатой поверхностью, головчатые – мелкие с 1-2 клеточной ножкой и одноклеточной головкой, и на многоклеточной ножке с одноклеточной головкой с бурым содержимым или пустые. Центральная часть черешка заполнена клетками паренхимы.

**Определение основных биологически активных соединений. Качественные реакции. Дубильные вещества.** Около 0,5 г сырья, измельченного до величины частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 1 мм, кипятят в течение 2 – 3 мин с 10 мл воды, охлаждают, фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 2 мл железа (III) хлорида раствора водного 1 %. Должно появиться черно-синее окрашивание (муть).



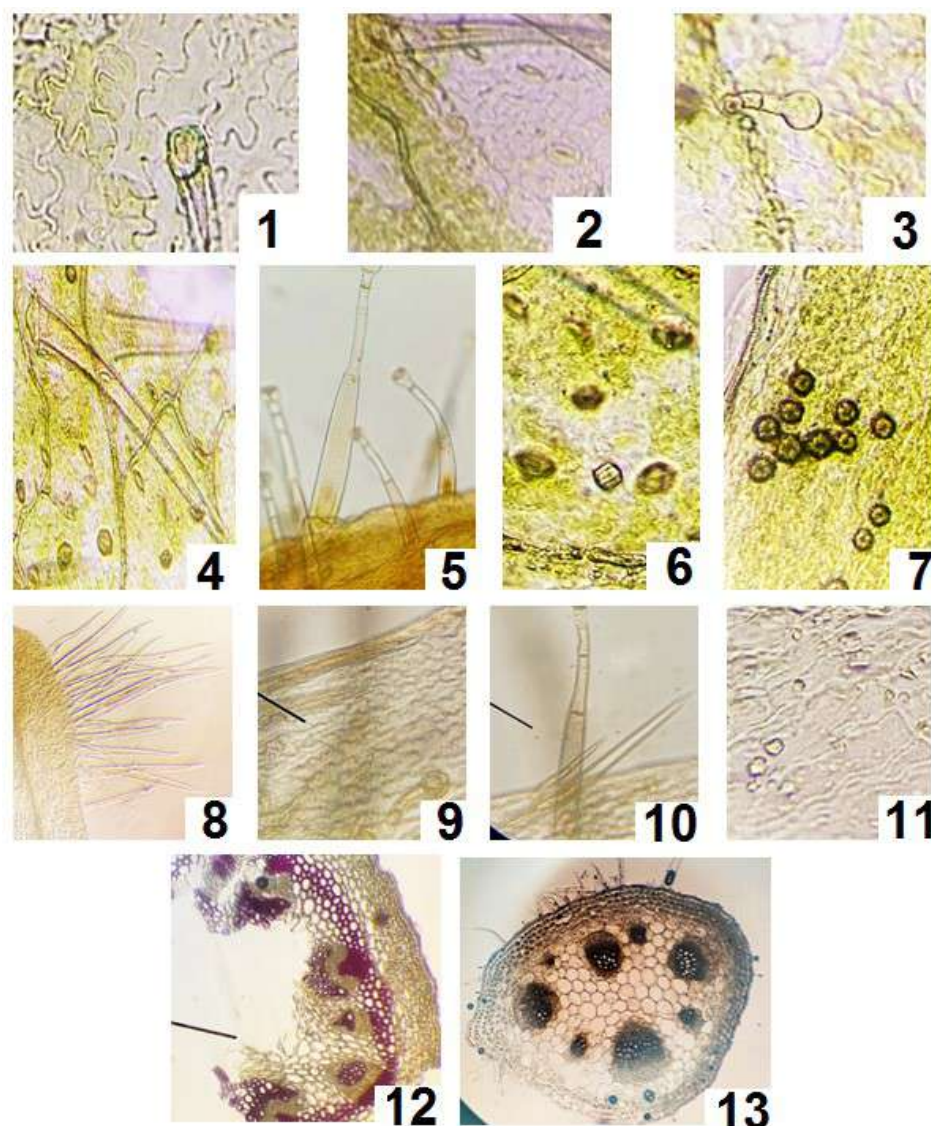


Рис. 1. *Листник цикутовый*: 1 – фрагмент эпидермиса листа (верхняя сторона); 2 – фрагмент эпидермиса листа (нижняя сторона); 3 – головчатый волосок; 4 – простой одноклеточный грубобородавчатый волосок; 5 – головчатые многоклеточные волоски; 6 – одиночные кристаллы; 7 – друзы; 8 – волоски при основании лепестка венчика; 9 – мелкие головчатые волоски чашечки; 10 – многоклеточный головчатый волосок и простой одноклеточный волосок чашечки; 11 – кристаллические включения в чашечке; 12 – поперечный срез стебля (окраска флороглюцином и концентрированной соляной кислотой); 13 – поперечный срез черешка листа

**Флавоноиды. Тонкослойная хроматография:** Раствор сравнения стандартного образца (СО) рутина 0,005%. Навеску 0,05 г СО рутин растворяют в 10 мл спирта этилового 96 % при нагревании, охлаждают. Срок годности раствора 3 месяца. На линию старта хроматографической пластинки размером 10×15 см со слоем силикагеля на алюминиевой подложке наносят 5 мкл извлечения и параллельно 1 мкл раствора СО рутин, пластинку сушат на воздухе, помещают в камеру, предварительно насыщенную, смесью н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителя пройдет 80-90 % длины пластинки, её вынимают, высушивают на воздухе до удаления растворителя, опрыскивают алюминия хлоридом раствором 2 %, высушивают и просматривают в лучах УФ – света (254 нм).

Наблюдают следующие последовательные зоны: желтая и бурая – зоны флавоноидов, бурая совпадает с зоной СО рутина, голубая – зона гидроксикоричных кислот.

**Количественное определение суммы флавоноидов.** Максимум поглощения извлечения из аистника цикutowого травы с алюминия хлоридом раствором 2% спиртовым наблюдается при  $\lambda=410\pm 2$  нм. Аналогичный максимум поглощения отмечен для комплекса СО рутина с алюминия хлоридом (рис. 2).

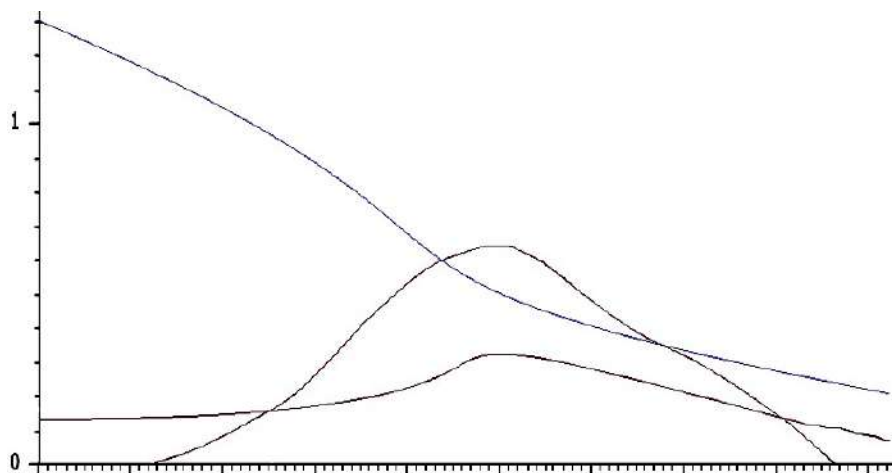


Рис. 2. Электронные спектры спиртового извлечения *Erodium cicutarium* и рутина (зависимость оптической плотности (A) от длины волны ( $\lambda$ , нм): 1– спиртовое извлечение из сырья; 2 – спиртовое извлечение из сырья в присутствии алюминия хлорида (дифференциальный спектр), 3 – спиртовый раствор рутина в присутствии алюминия хлорида 2 % раствора (дифференциальный спектр)

Полученный результат позволяет проводить количественное определение суммы флавоноидов в траве журавельника цикutowого спектрофотометрическим методом в пересчете на рутин. В процессе исследования было установлено влияние технологических факторов на выход флавоноидов из сырья. Предварительно подобрано оптимальное соотношение алюминия хлорида раствора 2 % спиртового к извлечению составляет 1:1. Результаты представлены в табл. 1. На основании подобранных условий оптимальными являются: размер частиц – 3 мм, экстрагент – 50% спирт этиловый; продолжительность трехкратная экстракции по 40 минут при температуре кипящей водяной бани.

**Методика.** Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц сырья, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм. Около 2,0 г (точная навеска) сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл спирта этилового 50%. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 40 минут, периодически встряхивая для удаления частиц сырья со стенок. Колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу на 100 мл. Экстракцию повторяют дважды, сливая фильтрат в ту же мерную колбу. Объем фильтрата доводят до метки спиртом этиловым 50% (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл раствора А и 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида раствора 2 % в спирте этиловом 50%, доводят объем полученного раствора этиловым спиртом 96 % до метки. Через 30 минут измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 2 мл извлечения, доведенный спиртом этиловым 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

На основании подобранных условий оптимальными являются: размер частиц – 3 мм, экстрагент – 50%. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СО рутина, приготовленного в аналогичных условиях с добавлением 0,1 мл уксусной кислоты, разведенной 30%, через 30 мин. при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Суммарное содержание флавоноидов (%) в сухом сырье, в пересчете на рутин, вычисляют по формуле:



$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где,  $A$  – оптическая плотность исследуемого извлечения;  $A_0$  – оптическая плотность раствора СО рутина;  $m$  – навеска сырья, г;  $m_0$  – навеска СО рутина, г;  $W$  – влажность сырья, %.

Таблица 1. Зависимость выхода суммы флавоноидов от технологических факторов *Erodium cicutarium* травы (в пересчете на рутин)

Параметры	Содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, %	Параметры	Содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, %
Соотношение сырье : экстрагент		Степень измельчения сырья, мм	
1:10	2,12±0,07	2	2,23±0,09
1:14	2,44±0,11	3	2,54±0,12
1:20	2,21±0,07	5	1,77±0,04
1:30	1,98±0,03	7	1,56±0,04
1:50	1,66±0,11	Температура экстракции, °С	
Однократная экстракция, время 30 мин.		50-60	2,17±0,09
вода	1,78±0,09	60-70	2,27±0,10
спирт этиловый 20 %		80-90	2,41±0,14
30%	2,30±0,08	кипящая водяная баня (95-100)	2,69±0,14
40%	1,92±0,04	Время экстракции, мин	
50%	2,62±0,09	15	2,97±0,08
60%	2,40±0,11	30	2,15±0,11
70%	2,17±0,09	40	2,54±0,15
80%	1,77±0,07	50	2,51±0,17
90%	1,76±0,05	60	2,88±0,12
96%	1,68±0,07	90	1,98±0,06

**Приготовление стандартного раствора рутина.** Около 0,01 г (точная навеска) рутина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 10 мл спирта этилового 96 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки (раствор А).

**Приготовление раствора стандартного образца рутина.** 2 мл раствора А СО рутина помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 2 %, 0,1 мм уксусной кислоты разведенной 30 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки (раствор Б).

**Приготовление раствора алюминия хлорида спиртового 2% в спирте этиловом 50%:** 2 г алюминия хлорида (ГОСТ 3759-75, х.ч., ч.д.а.) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл спирта 50% и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Допускается проводить расчет суммы флавоноидов с использованием удельного показателя поглощения СО рутина. В этом случае содержание суммы флавоноидов ( $X$  %) в пересчете на рутин в сухом сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{260 \cdot 2 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора; 260 – удельный показатель поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом раствором 2 % спиртовым при 410 нм;  $m$  – навеска сырья, г;  $W$  – влажность сырья, %.

Представленная методика валидирована по показателям линейность (коэффициент корреляции 0,9994), правильность (диапазон процента восстановления – от 98,1% до 102,4%), сходимости

(относительное стандартное отклонение (RSD) составляет 3,2%); воспроизводимость (совпадение результатов между двумя аналитиками 98%); аналитический диапазон (от 2 до 8% суммы флавоноидов в сырье). Предлагаемая методика количественного определения пригодна для установления нормы содержания флавоноидов в траве аистника цикutowого. Анализ опытных партий сырья показал, что содержание биологически активных соединений в исследуемом сырье составляет не менее 2,5%. Опытные партии сырья послужили основанием для нормирования следующих показателей (табл. 2).

Таблица 2. Изучение предельных показателей сырья аистника цикutowого травы

№ пп	Показатель	Установленные показатели для пробных партий, %	Рекомендуемый показатель
1.	Влажность, %		
1.1.	Для цельного и измельченного сырья:	6,7; 5,9; 7,3; 8,1; 6,8; 7,1	не более 11 %
1.2.	Для порошкового сырья	5,3; 5,7; 6,1; 5,6; 7,3; 6,9	не более 10 %
2.	Зола общая	2,3; 2,2; 3,1; 2,4; 2,1; 2,6	не более 4 %
3.	Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте	0,4; 0,4; 0,3; 0,4; 0,6; 0,5	не более 1 %
4.	Измельченность:		
4.1.	Для измельченного сырья: – измельченных частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм; – измельченных частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм.	3,1; 3,7; 4,3; 2,6; 2,9; 3,3 1,7; 2,2; 2,9; 3,1; 3,0; 2,4	не более 5 % не более 5 %
4.2.	Для порошкового сырья: – измельченных частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм; – измельченных частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм	1,3; 1,8; 2,4; 2,4; 2,6; 3,1 1,1; 1,1; 1,8; 1,4; 1,9; 1,6	не более 5 % не более 3 %
5.	Посторонняя примесь:		
5.1.	Органической примеси	0,7; 0; 0; 0,4; 0,5; 0,3	не более 1 %
5.2.	Минеральной примеси	0; 0; 0,2; 0; 0,2; 0; 0,1	не более 0,5 %
5.3.	Для цельного и измельченного сырья: – пожелтевших и побуревших стеблей и листьев	1,7; 1,1; 0,9; 0,8; 0,9; 1,6	не более 3 %

Полученные результаты позволили предложить основные нормы и требования к лекарственному сырью – аистника цикutowого трава. Предложены: морфологические и анатомо-диагностические признаки, которые позволяют установить соответствие сырья своему названию; качественные реакции, подтверждающие наличие дубильных веществ и флавоноидов как основных биологически активных веществ; количественный анализ, который проводится методом спектрофотометрии в пересчете на рутин и обеспечивает оценку содержания биологически активных веществ; показатели, нормирующие качество сырья – влажность, зола общая, зола, не растворимая в кислоте хлористоводородной, измельченность, посторонние примеси.

## Заключение

Проведенные исследования позволяют внедрить в медицинскую практику новое перспективное лекарственное сырье Аистника цикutowого трава, стандартизованное по требованиям Государственной фармакопеи. На основании полученных результатов будет составлен проект фармакопейной статьи, что позволит расширить ассортимент препаратов растительного происхождения.

## Литература (references)

1. Кароматов И.Д., Халилова Р.С. Лекарственное растение – журавельник цикutowый // Биология и интегративная медицина. – 2020. – №1(41). – С. 80-85. [Karomatov I.D., Khalilova R.S. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. Biology and integrative medicine. – 2020. – N1(41). – P. 80-85. (in Russian)]
2. Пименов М.Г. Флора Сибири. Т. 10: *Geraniaceae – Cornaceae*. – Новосибирск, 1996. – 254 с. [Pimenov M.G. *Flora Sibiri. T.10: Geraniaceae – Cornaceae*. Flora of Siberia. V.10: *Geraniaceae – Cornaceae* – Novosibirsk, 1996. – 254 s. (in Russian)]
3. Bilić V.L., Gašić U., Milojković-Opšenić D., Nemet I. et al. First extensive polyphenolic profile of *Erodium cicutarium* with novel insights to elemental composition and antioxidant activity // *Chemistry & biodiversity*. – 2020. – V.17, N9. – P. e2000280.
4. Fecka I., Cisowski W. Tannins and flavonoids from the *Erodium cicutarium* herb // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 2005 – V.60, N5. – P. 555 -560.
5. Penkov D., Andonova V., Kostadinov I., Delev D. et al. Study on anti-inflammatory and analgesic effects of total extract of *Geranium sanguineum*, *Astragalus glycyphyllos*, *Erodium cicutarium* and *Vincetoxicum officinale* // *Medicine*. – 2014. – V.4, N1. – P. 50-54.
6. Radulovic N., Dekic M., Stojanovic-Radic Z., Palic R. Volatile constituents of *Erodium cicutarium* (L.) L'Hérit. (*Geraniaceae*) // *Open Life Sciences*. – 2009. – V.4, N3. – P. 404-410.
7. Sroka Z., Rzadkowska-Bodalska H.R., Mażol I. Antioxidative effect of extracts from *Erodium cicutarium* L // *Zeitschrift für Naturforschung C. Journal of Natural History C*. – 1994. – V.49, N1-12. – P. 881-884.
8. Zielinska-Jencylyk J., Sypula A., Budko E., Rzadkowska-Bodalska H. Interferonogenic and anti-viral effect of extracts from *Erodium cicutarium* // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 1987. – V.35, N2. – P. 211-220.
9. Zielinska-Jencylyk J., Sypula A., Budko E., Rzadkowska-Bodalska H. Interferonogenic and anti-viral effect of extracts from *Erodium cicutarium*. II. Modulatory activity of *Erodium cicutarium* extracts // *A Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 1988. – V.36, N5. – P. 527-536.
10. Государственная фармакопея XV издания. 04.07.2024. URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/travy/> [Gosudarstvennaya farmakopeya XV izdaniya. 04.07.2024. URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/travy/> (in Russian)]

## Информация об авторах

Дамдинова Юлия Пурбуевна – аспирантка кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yuliya.d99@mail.ru

Привалова Елена Геннадьевна – доцент, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: eleprivalova@yandex.ru

Посохина Алина Алексеевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alinapos@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.06.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.12-614.27-641.562

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.30 EDN: XHZKFY

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ГИПОАЛЛЕРГЕННОГО ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**© **Израфилова В.А., Егорова С.Н.***Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Проведение анализа ассортимента гипоаллергенного детского питания для детей до года, находящихся на искусственном вскармливании, на региональном уровне.

**Методика.** В качестве материала исследования использовались данные Государственного реестра Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) Российской Федерации и прайс-листы организаций оптовой торговли лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента в Республике Татарстан. При исследовании использовались методы структурного анализа, документального исследования, группировки и графический методы.

**Результаты.** В ходе изучения Государственного реестра Роспотребнадзора Российской Федерации в части продуктов гипоаллергенного детского диетического профилактического питания для детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании, и прайс-листов организаций оптовой торговли лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента в Республике Татарстан сформирован и проанализирован информационный массив продуктов гипоаллергенного детского диетического профилактического питания для детей раннего возраста, страдающих аллергическими заболеваниями.

**Заключение.** Отечественный рынок гипоаллергенных молочных смесей для детей до года, находящихся на искусственном вскармливании, характеризуется достаточным количеством продуктов, эффективно снижающих риск развития пищевой аллергии у детей первого года жизни и большим удельным весом препаратов импортного производства.

*Ключевые слова:* пищевая аллергия, гипоаллергенное питание детей раннего возраста.

**RESEARCH OF THE REGIONAL MARKET OF HYPOALLERGENIC INFANT NUTRITIONAL PRODUCTS IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN**

Izrafilova V.A., Egorova S.N.

*Kazan State Medical University, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia**Abstract*

**Objective.** Conducting an analysis regional level of the range of hypoallergenic nutritional products for infants under one year of age fed with infant formulas, at the regional level.

**Methods.** Data from the State Registry of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor) of the Russian Federation and price lists of organizations conducting wholesale trade of medicines and other pharmacy products in the Republic of Tatarstan were used as the research material. The study used methods of structural analysis, documentary research, grouping and graphical methods.

**Results.** During the analysis of the State Registry of Rospotrebnadzor of the Russian Federation pertaining to hypoallergenic preventive nutritional products for infants fed with infant formulas and price lists of organizations conducting wholesale trade of medicines and other pharmacy products in the Republic of Tatarstan, a database of hypoallergenic preventive nutritional products for infants suffering from allergic diseases was created and analyzed.

**Conclusion.** The domestic market of hypoallergenic infant nutritional products for infants under one year of age who are fed with infant formulas is characterized by a sufficient number of products that effectively reduce the risk of developing food allergies in infants of the first year of life, and includes a large proportion of imported products.

*Keywords:* food allergy, hypoallergenic nutrition of infants.

## Введение

Проблеме пищевой аллергии и, в частности, аллергии на белок коровьего молока (БКМ) посвящены работы Т.Н. Суровенко, Е.А. Пыревой и других [8, 10]. В статьях А.А. Баранова, В.Ю. Тарасевича [1, 11], М.В. Гмошинской, Г.А. Новик, М.В. Ждановой [1, 6] подробно рассмотрены особенности питания детей с аллергическими заболеваниями с рекомендациями по выбору смеси. Пищевая аллергия – это реакция повышенной сенсибилизации к пищевым продуктам, в основе которой лежат механизмы иммунной системы; ей подвержены до 30% населения, особенно младенцы до года [3]. У таких детей клиническая картина имеет отличительные черты выраженного полиморфизма: желудочно-кишечные расстройства, атопический дерматит, нарушение аппетита и снижение уровня питания [7]. Именно пищевые аллергены являются основными компонентами сенсибилизационной нагрузки в первом году жизни, поэтому важно избегать аллергизации путем избегания контакта с пищевыми аллергенами с раннего возраста [4]. Атопия часто проявляется впервые в раннем детстве и затем оказывают отрицательное влияние на развитие и рост ребенка. Из-за тяжести течения и хронизации процесса этих заболеваний качество жизни значительно снижается не только больного ребенка, но и его родственников [11].

Гипоаллергенные смеси – это смеси с низкой аллергенностью. Они должны соответствовать требованиям: белок должен составлять 2,25-3,00 г/100 ккал, его эффективность сравнивается с коэффициентом эффективности казеина. Содержание аминокислот должно быть равно их содержанию в грудном молоке (таурин  $\geq 42$  мкмоль/100 ккал; L-карнитин  $\geq 7,5$  мкмоль/100 ккал); иммунологически активные компоненты должны быть в количестве менее 1% от всех азотсодержащих компонентов смеси; употребление смеси не должно вызывать сенсибилизацию к интактным белкам смеси; товарный знак должен содержать маркировку о противопоказании детям с аллергией к белку, из которого приготовлена смесь, до представления доказательств клинических испытаний о толерантности у  $\geq 90\%$  детей с гиперсенсибилизацией к белку, из которого приготовлен продукт; для каждой смеси должно быть предоставлено определенное количество исследований с результатами, доказывающими ее безопасность и эффективность [1, 7].

Проведение анализа ассортимента гипоаллергенного детского питания для детей до года, находящихся на искусственном вскармливании, в Республике Татарстан не было проведено, что обусловило актуальность проблемы.

Целью работы явилось изучение регионального (Республика Татарстан) рынка гипоаллергенного детского диетического профилактического питания для детей до года, находящихся на искусственном вскармливании (ИВ).

## Методика

Проанализирован массив лечебного и профилактического молочного питания по виду белка, уровню гидролиза белка коровьего молока (БКМ), по товарным характеристикам, возрастным рекомендациям и систематизирован в таблицах с указанием наименования, торговой марки, производителя, возраста и др. Результаты анализа этих данных использованы для создания макро- и мезоконтуров ассортимента.

Так же были рассчитаны маркетинговые показатели [9]. Широта ассортимента есть общее количество брендов и их подвидов в группе ГА (гипоаллергенных) смесей. Показателем широты ассортимента является коэффициент широты, который можно рассчитать по формуле:  $Kш = Вф/Вб$ , где:  $Kш$  – коэффициент широты,  $Вф$  – фактическое число единиц бренда, согласно Реестру Роспотребнадзора,  $Вб$  – базовое число единиц бренда, согласно прайс-листам поставщиков в Республике Татарстан. Полнота ассортимента определяется числом подвидов товара в пределах каждого бренда ГА смесей. Коэффициент полноты ассортимента рассчитывается по формуле:  $Кп = Рф/Рб$ , где:  $Кп$  – коэффициент полноты,  $Рф$  – фактическое число подвидов бренда,  $Рб$  – базовое число подвидов бренда. Глубина ассортимента характеризуется разнообразием фасовок подвида в пределах одного бренда ГА смеси, имеющихся в организации. Показателем глубины ассортимента является коэффициент глубины, который можно рассчитать по формуле:  $Кг = Вф/Вб$ , где:  $Кг$  – коэффициент глубины,  $Вф$  – фактическое число разнообразия фасовок каждого подвида одного бренда,  $Вб$  – базовое число разнообразия фасовок каждого подвида одного бренда.

## Результаты исследования

В таблице 1 представлены детские смеси гипоаллергенного детского диетического питания для детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании, зарегистрированные в Государственном реестре Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) Российской Федерации.

Таблица 1. Смеси гиполлергенного диетического питания для детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании

№ п/п	Наименование подвидов	Основа гипоаллергенной смеси сухой растворимой	Изготовитель	Получатель	Область применения
1	2	3	4	5	6
1	«Фрисо Гипоаллергенный 1, 2 с DHA/ARA» («Friso HA 1, 2»)	частично гидролизованные белки молочной сыворотки	«Friesland Campina Domo B.V.», (Нидерланды)	ООО «Кампина», 142800, РФ	из групп риска по развитию пищевой аллергии 1-с первых дней жизни, 2-с шести месяцев
2	«Фрисо ПЕП АС» («Friso PEP АС»)	глубоко гидролизованный казеин	«Friesland Campina Domo B.V.», (Нидерланды)	ООО «Кампина», 142800, РФ	с рождения до 12 месяцев, страдающих аллергией к белкам коровьего молока
3	«Фрисо ПЕП» («Friso PEP»)	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	«Friesland Campina Domo B.V.», (Нидерланды)	ООО «Кампина», 142800, РФ	с 0 до 12 месяцев, с пищевой аллергией к белкам коровьего молока
4	«Фрисосой с нуклеотидами» («Friso® Soy»)	изолят белков сои	«Friesland Campina», (Нидерланды)	ООО «Аника РУ», РФ	с непереносимостью белков женского и коровьего молока, пищевой аллергией и лактозной недостаточностью с первых дней жизни
5	«Нутрилак (Nutrilak®) Premium PROALLERGY® АМИНО (AMINO)»	аминокислоты	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	с первых дней жизни с множественной и тяжелой аллергией (к белкам сельскохозяйственных животных, сои)
6	«Нутрилак (Nutrilak®) Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ (Infaprim®) Premium Гипоаллергенный 1, 2»	частично гидролизованные сывороточные белки	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	1-с первых дней жизни до шести месяцев, 2-с шести месяцев для профилактики развития пищевой аллергии
7	«Нутрилак (Nutrilak®) ПЕПТИДИ СЦТ» и «ИНФАПРИМ (Infaprim®) ПЕПТИДИ СЦТ»	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	с первых дней жизни, страдающих непереносимостью белков коровьего молока и пищевой аллергией
8	«Нутрилак (Nutrilak) ПЕПТИДИ СЦТ»	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	ЗАО «Компания «Нутритек», РФ	ЗАО «Компания «Нутритек», РФ	с первых дней жизни и старше, страдающих непереносимостью белков коровьего молока и пищевой аллергией
9	«Нутрилак (Nutrilak) Premium® ПЕПТИДИ СЦТ»	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	с первых дней жизни с множественной и/или тяжелой пищевой аллергией (аллергией к белкам сельскохозяйственных животных, сои), синдромом нарушенного кишечного всасывания

## Продолжение таблицы 1

№ п/п	Наименование подвидов	Основа гипоаллергенной смеси сухой растворимой	Изготовитель	Получатель	Область применения
1	2	3	4	5	6
10	«Нутрилак (Nutrilak)® Premium СОЯ»	изолят соевого белка	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	с первых дней жизни при непереносимости белков молока,
11	«Нутрилак (Nutrilak) Гипоаллергенный 1, 2»	частично гидролизованные сывороточные белки коровьего молока	ЗАО «Компания «Нутритек», РФ	ЗАО «Компания «Нутритек», РФ	для профилактики пищевой аллергии и для лечения ее легких форм у детей 1-с рождения, 2-с шести до двенадцати месяцев
12	«Нутрилак (Nutrilak) Premium® Гипоаллергенный»	частично гидролизованные сывороточные белки	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	для детей из групп риска по развитию пищевой аллергии с первых дней жизни
13	«Нутрилак (Nutrilak)® Premium Гипоаллергенный», «ИНФАПРИМ (Infaprim)® Premium Гипоаллергенный»	частично гидролизованные сывороточные белки	ЗАО «Инфаприм», РФ	ЗАО «Инфаприм», РФ	с рождения до 12 месяцев для профилактики развития пищевой аллергии
14	«Нутрамиген («Nutramigen») 1, 2	полностью гидролизованный казеин	«Mead Johnson B.V.», (Нидерланды)	ООО «Мид Джонсон Нутришен», РФ	страдающим тяжёлыми формами пищевой аллергии, длительной диареей, лактазной недостаточностью и другими формами кишечной мальабсорбции с первых дней жизни; 1-с рождения до шести месяцев; 2-с шести месяцев
15	«Alfare® NAN®»	полностью гидролизованные белки молочной сыворотки	«Nestle Nederlandb.v.», (Нидерланды)	ООО «Нестле Россия», РФ	с первых дней жизни с длительной диареей, непереносимостью и пищевой аллергией к белкам коровьего молока
16	«NAN Гипоаллергенный 1, 2, 3 Детское гипоаллергенное молочко»	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	«Nestle Deutschland AG», (Германия)	ООО «Нестле Россия», РФ	1—с рождения, 2-с шести месяцев, 3-с 1 года с повышенным риском развития пищевой аллергии
17	«NAN Гипоаллергенный 1, 2 ОПТИПРО НА»	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	«Nestle Deutschland AG», (Германия)	ООО «Нестле Россия», РФ	с повышенным риском развития пищевой аллергии 1-с рождения, 2-старше шести месяцев
18	«Беллакт ГА 1, 2»	частично гидролизованные сывороточные белки молока	Волковыское ОАО «Беллакт», РБ	Волковыское ОАО «Беллакт», РБ	из групп с повышенным риском развития пищевой аллергии 1- с рождения, 2-от шести до двенадцати месяцев
19	«Беллакт-соя»	изолят белков сои	Волковыское ОАО «Беллакт», РБ	Волковыское ОАО «Беллакт», РБ	с непереносимостью белков женского и коровьего молока, пищевой аллергией
20	«Симилак Алиментум с рождения» («Similac Alimentum from birth»)	полностью гидролизованный казеин со среднецепочечным и триглицеридами	«Abbott Nutrition», (США)	ООО «Эбботт Лэбораториз», РФ	с пищевой аллергией (в том числе с аллергией к белку коровьего молока, коликами)

## Продолжение таблицы 1

№ п/п	Наименование подвидов	Основа гипоаллергенной смеси сухой растворимой	Изготовитель	Получатель	Область применения
1	2	3	4	5	6
21	«Симилак Элека» («Similac EleCare»)	аминокислоты со среднепечечным и триглицеридами	«Abbott Nutrition», (США)	ООО «Эбботт Лэбораториз», РФ	с тяжелыми формами пищевой аллергии (в том числе поливалентной), синдромом мальабсорбции, а также другими состояниями, при которых необходимо назначение лечебного питания, с первых дней жизни
22	«Симилак Гипоаллергенный 1, 2 «Similac Hypoallergenic 1 from 0 to 6 months, 2 from 6 to 12 months»	частично гидролизованные белки молочной сыворотки	«Abbott Laboratories S.A.», (Испания)	ООО «Эбботт Лэбораториз», РФ	из групп риска по развитию пищевой аллергии 1-с 0 до 6 месяце, 2- старше 6 месяцев
23	«Симилак Изомил» («Similac Isomil»)	изолят белков сои	«Abbott Laboratories B.V.», (Испания)	ООО «Эбботт Лэбораториз», РФ	с непереносимостью белков женского и коровьего молока, пищевой аллергией с первых дней жизни
24	«Симилак Изомил с бета-каротином» («Similac Isomil beta-carotene»)	изолят белков сои	«Abbott Laboratories B.V.», (Нидерланды)	ООО «Эбботт Лэбораториз», РФ	с непереносимостью белков женского и коровьего молока, пищевой аллергией с первых дней жизни
25	«Хумана СЛ» («Humana SL»)	изолят белков сои	«Humana GmbH», (Германия)	Представительство ООО «ХуманаГмбХ», РФ	с непереносимостью белков женского и коровьего молока, пищевой аллергией, с первых дней жизни
26	«Хумана ГА 1, 2, 3» («Humana HA 1, 2, 3»)	частично гидролизованные белки молочной сыворотки	«Humana GmbH», (Германия)	Представительство ООО «ХуманаГмбХ», РФ	1-с первых дней жизни, 2-старше шести месяцев, 3-старше 10 месяцев из групп риска по развитию пищевой аллергии
1	2	3	4	5	6
27	«HiPP Comfort» («Хипп Комфорт»)	частично гидролизованные белки молочной сыворотки	«Milch wirtschaftliche Industrie Gesellschaft Herford GmbH & Co. KG», (Германия)	ООО «Хипп Русь», РФ	с первых дней жизни до 12 месяцев с нарушениями пищеварения и из групп в повышенном риском развития пищевой аллергии
28	«HiPP HA 1 Combiotic» («Хипп Гипоаллергенный 1, 2 Комбиотик»)	частично гидролизованные белки молочной сыворотки	«Milch wirtschaftliche Industrie Gesellschaft Herford GmbH & Co. KG», (Германия)	ООО «Хипп Русь», РФ	из групп риска по развитию пищевой аллергии 1-с первых дней жизни, 2-с шести месяцев
29	«НЭННИ Классика»	козье молоко	«Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Ltd», (НоваяЗеландия)	«BBK Dairy Export AG», Швейцария	с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии
30	«НЭННИ 3»	козье молоко	«Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Ltd», (НоваяЗеландия)	«BBK Dairy Export AG», Швейцария	для детей с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии
31	«НЭННИ 1, 2 с пребиотиками»	козье молоко	«Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Ltd», (НоваяЗеландия)	«BBK Dairy Export AG», Швейцария	1-с первых дней жизни, 2-старше 6 месяцев, с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии



## Окончание таблицы 1

№ п/п	Наименование подвидов	Основа гипоаллергенной смеси сухой растворимой	Изготовитель	Получатель	Область применения
1	2	3	4	5	6
32	«Энфамил Премиум Комфорт 1, 2»	частично гидролизованные белки обезжиренного молока и молочной сыворотки	«Mead Johnson B.V.», (Нидерланды)	ООО «Мид Джонсон Нутришен», РФ	1-с первых дней жизни, 2-старше 6 месяцев с повышенным риском развития пищевой аллергии
33	«Энфамил ГА Комфорт» («Enfamil HA Comfort»)	частично гидролизованные белки обезжиренного молока и молочной сыворотки	«MeadJohnson B.V.», (Нидерланды)	ООО «Мид Джонсон Нутришен», РФ	с первых дней жизни из групп с повышенным риском развития пищевой аллергии
34	«Энфамил Комфорт» («Enfamil Comfort»)	частично гидролизованные белки обезжиренного молока и молочной сыворотки	«MeadJohnson B.V.», (Нидерланды)	ООО «Мид Джонсон Нутришен», РФ	с первых дней жизни из групп с повышенным риском развития пищевой аллергии
35	«Neocate LCP» («Неокейт LCP»)	аминокислоты	«SHS International Ltd.», (Великобритания)	ООО «Нутриция», 143500, РФ	с рождения до 1 года при аллергии к белкам коровьего молока, поливалентной пищевой аллергии и других состояниях, когда показана смесь аминокислот
36	«Неокейт Джуниор»	аминокислоты с нейтральным вкусом	«SHS International Ltd.», (Великобритания)	ООО «Нутриция», РФ	от 1 года до 10 лет при аллергии к белкам коровьего молока, поливалентной пищевой аллергии, синдроме мальабсорбции
37	«Нутрилон Комфорт 2»	частично гидролизованные белки молочной сыворотки	«Nutricia Cuijk B.V.», (Нидерланды)	ООО «Нутриция», РФ	с 6 месяцев жизни с функциональными нарушениями пищеварения и пищевой аллергией
38	«Нутрилон Гипоаллергенный 1, 2»	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	«Nutricia Cuijk B.V.», (Нидерланды)	ООО «Нутриция», РФ	1-с первых дней жизни, 2-с шести месяцев.
39	«Фрисолак Голд Пеп» («Frisolac Gold Pep»)	глубоко гидролизованные белки молочной сыворотки	«Friesland Campina Domo B.V.», (Нидерланды)	ООО «Кампина», РФ	с 0 до 12 месяцев, с пищевой аллергией к белкам коровьего молока
40	«Фрисолак Голд Пеп АС» («Frisolac Gold Pep АС»)	глубоко гидролизованного казеина	«Friesland Campina Domo B.V.», (Нидерланды)	ООО «Кампина», РФ	с рождения до 12 месяцев, страдающих аллергией к белкам коровьего молока

В питании детей, страдающих аллергией, используются две основные группы продуктов: продукты, приготовленные на основе гидролизатов молочного белка сельскохозяйственных животных: сывороточных белков или казеина с частичной или полной гидролизацией [8]; продукты изолята белка сои [4]. Обе группы смесей на основе гидролизатов белка включают источники всех необходимых пищевых веществ. В качестве белка представлен ферментативный гидролизат белка коровьего молока (БКМ) или сои, жирового компонента – смесь растительных масел или среднецепочечные триглицериды, улучшающие усвоение жира в кишечнике при синдроме мальабсорбции и ферментной недостаточности. При изготовлении используют различные виды воздействия на белок: нагревание, ферментный гидролиз, ультрафильтрация. В результате этой обработки образуются высоко- и низкомолекулярные пептиды, а также свободные аминокислоты. При этом, чем меньше молекулярная масса образовавшихся пептидов, тем

меньшей аллергенностью обладает продукт [2]. Выбор смеси целесообразно проводить после результатов аллергологического обследования. В таблице 2 показано, что наибольшее количество гипоаллергенных смесей представлено в виде смесей частичных (14 наименований подвидов) и полных (13 наименований подвидов) гидролизатов БКМ.

Таблица 2. Классификация смесей по уровню гидролиза белка

Белок коровьего молока		Козье молоко	Соевый белок	Аминокислоты
Частичные гидролизаты белка молочной сыворотки	Полные гидролизаты казеина или белка молочной сыворотки			
14 наименований подвидов	13 наименований подвидов	3 наименования подвидов	6 наименований подвидов	4 наименования подвидов
«Нутрилон Комфорт 2» «Энфамил Комфорт» «Энфамил ГА Комфорт» «Энфамил Премиум Комфорт 1, 2» «Хумана ГА 1, 2, 3» «ХиПП Комфорт» «Беллакт ГА 1, 2» «Симилак Гипоаллергенный 1, 2» «Фрисо Гипоаллергенный 1, 2 с DHA/ARA» «Нутрилак Premium Гипоаллергенный» и «Инфаприм Premium Гипоаллергенный 1, 2» ХиПП Гипоаллергенный 1, 2 Комбиотик» «Нутрилак Premium Гипоаллергенный», и «Инфаприм «Нутрилак Premium® Гипоаллергенный» «Нутрилак Гипоаллергенный 1, 2»	«NAN Гипоаллергенный 1,2,3 Детское гипоаллергенное молочко» «NAN Гипоаллергенный 1, 2 OPTIPRO HA» «Нутрилак Пептиды СЦТ» и «Инфаприм Пептиды СЦТ» «Нутрилак Пептиды СЦТ» «Нутрилак Premium® Пептиды СЦТ» «Фрисо ПЕП АС» «Фрисо ПЕП» «Фрисолак ГолдПеп АС» «Фрисолак ГолдПеп» «Нутрилон Гипоаллергенный 1,2» «Симилак Алиментум с рождения» «NAN® Alfare» «Нутрамиген»1,2	«НЭННИ Классика» «НЭННИ 3» «НЭННИ 1, 2 с пребиотиками»	«Симилак Изомил» «Симилак Изомил с бета-каротином» «Хумана СЛ» «Беллакт-соя» «Нутрилак Premium СОЯ» «Фрисосой с нуклеотидами»	«Neocate LCP» «Неокейт Джуниор» «Симилак Элекеа» «Нутрилак Premium PROALLE RGY® АМИНО»

Во время явных клинических проявлений пищевой аллергии целесообразнее назначать смеси высоко гидролизованного молочного белка, практически лишенного антигенных свойств [2]. Частичные гидролизаты наиболее часто используются в отсутствие антител к БКМ и выраженных клинических реакций на молочные продукты [2]. Эти смеси более физиологичны по составу, имеют более приятный вкус, чем полные гидролизаты. При некоторых проявлениях аллергии (например, при IgE-опосредованной аллергии, сопровождающейся анафилаксией) назначение гипоаллергенного питания начинают с элементарных аминокислотных смесей [5]. Они легко всасываются в воротную вену, минуя лимфатические сосуды, без предварительного эмульгирования и участия липазы панкреатина [1]. В исследуемом массиве смесей представлены 4 аминокислотные смеси в ассортиментной линейке трех брендов: Неокейт, Симилак и Нутрилак. Соевые смеси по-прежнему актуальны, т.к. являются безмолочными и безлактозными. Компонент белка представлен изолятом соевого белка [2] и имеется в ассортиментной линейке пяти брендов: Симилак, Хумана, Беллакт, Нутрилак и Фрисо. Смеси козьего молока [12] представлены швейцарской торговой маркой Нэнни в количестве 3 подвидов. В таблице 3 приведена классификация смесей по возрасту. У некоторых производителей смеси подразделяются от рождения до полугодичного возраста с обозначением цифрой «1» в названии смеси, от 6 мес до одного года жизни ребенка (цифра «2»). Цифра «3» в названии смеси указывает на возможность кормления детей с 12 мес.: NAN Гипоаллергенный («Nestle Deutschland AG»), Хумана («Humana GmbH»), НЭННИ («Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Ltd») и Неокейт Джуниор («SHS International Ltd.»).

Из данных таблицы 4 видно, что наибольшим количеством брендов (бшт.) представлены Нидерланды (Фрисо, Нутрамиген, NAN, Симилак, Энфамил, Нутрилон) и разнообразием подвидов (14 шт), Германия – NAN, Хумана, ХиПП с 3 брендами/6 подвидов, Россия представляет один бренд Нутрилак, но с 9 подвидами. Беларусь, США, Испания, Новая Зеландия и Великобритания на рынке РФ представлены одним брендом с двумя подвидами (исключение составляет НЭННИ – с тремя подвидами).

В таблице 5 показаны региональные маркетинговые показатели гипоаллергенных смесей. Широта ассортимента =  $\frac{\text{Шф}}{\text{Шн}} = \frac{18}{40} = 0,45$  или 45%, т.е. на рынке Татарстана представлено меньше половины ГА смесей от числа зарегистрированных в РФ. Доступные подвиды ТМ также имеют неполное количество подвидов и фасовок, что определяет глубину и полноту ассортимента в каждом бренде.

Таблица 3. Классификация смесей по возрасту

«1» – 0-6 мес, «2» – 6-12 мес, с 12 мес	0-12 мес
1.«Фрисо Гипоаллергенный 1, 2 с DHA/ARA»	1. «Фрисо ПЕП АС» («Friso PEP AC»)
2.«Нутрилак (Nutrilak)® Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ (Infaprim)® Premium Гипоаллергенный 1, 2»	2. «Фрисо ПЕП» («Friso PEP»)
3.«Нутрилак (Nutrilak) Гипоаллергенный 1, 2»	3. «Фрисосой с нуклеотидами» («Friso® Soy»)
4.«Нутрамиген (Nutramigen) 1, 2»	4. «Нутрилак (Nutrilak®) Premium PROALLERGY® АМИНО (AMINO)»
5.«NAN Гипоаллергенный 1, 2, 3 Детское гипоаллергенное молочко»	5. Нутрилак (Nutrilak)® ПЕПТИДИ СЦТ» и «ИНФАПРИМ (Infaprim)® ПЕПТИДИ СЦТ»
6.«NAN Гипоаллергенный 1, 2 ОРТПРО НА»	6. «Нутрилак (Nutrilak) ПЕПТИДИ СЦТ»
7.«Беллакт ГА 1, 2»	7. «Нутрилак (Nutrilak) Premium® ПЕПТИДИ СЦТ»
8.«Симилак Гипоаллергенный 1, 2»	8. «Нутрилак (Nutrilak)® Premium СОЯ»
9.«Хумана ГА 1, 2, 3» («Humana HA 1, 2, 3»)	9. «Нутрилак (Nutrilak) Premium® Гипоаллергенный»
10.«HiPP HA 1 Combiotic» («ХиПП Гипоаллергенный 1, 2 Комбиотик»)	10. «Нутрилак (Nutrilak)® Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ (Infaprim)® Premium Гипоаллергенный»
11.«НЭННИ 1, 2 с пребиотиками»	11. «Alfare® NAN®»
12.«Энфамил Премиум Комфорт 1, 2»	12. «Беллакт-соя»
13.«Нутрилон Комфорт 2»	13. «Симилак Алиментум с рождения» («Similac Alimentum from birth»)
14.«Нутрилон Гипоаллергенный 1,2»	14. «Симилак Элекеа» («Similac EleCare»)
15.«НЭННИ 3»	15. «Симилак Изомил» («Similac Isomil»)
16.«Неокейт Джуниор»	16. «Симилак Изомил с бета-каротином» («Similac Isomil beta-carotene»)
	17. «Хумана СЛ» («Humana SL»)
	18. «HiPP Comfort» («ХиПП Комфорт»)
	19. «НЭННИ Классика»
	20. «Энфамил ГА Комфорт» («Enfamil HA Comfort»)
	21. «Энфамил Комфорт» («Enfamil Comfort»)
	22. «Neocate LCP» («Неокейт LCP»)
	23. «Фрисолак Голд Пеп» («Frisolac Gold PEP»)
	24. «Фрисолак Голд Пеп АС» («Frisolac Gold PEP AC»)

Таблица 4. Классификация смесей по производителям

Страна-производитель	Количество наименований	Наименование
Нидерланды	14	«Фрисо Гипоаллергенный 1, 2 с DHA/ARA», «Фрисо ПЕП АС», «Фрисо ПЕП», «Нутрамиген 1, 2», «Alfare® NAN®», «Фрисосой с нуклеотидами», «Симилак Изомил с бета-каротином», «Энфамил Премиум Комфорт 1, 2», «Энфамил ГА Комфорт», «Энфамил Комфорт», «Нутрилон Комфорт 2», «Нутрилон Гипоаллергенный 1, 2», «Фрисолак Голд Пеп», «Фрисолак Голд Пеп АС»
Россия	9	«Нутрилак Premium PROALLERGY® АМИНО», «Нутрилак Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ Premium Гипоаллергенный 1, 2», «Нутрилак ПЕПТИДИ СЦТ» и «ИНФАПРИМ ПЕПТИДИ СЦТ», «Нутрилак ПЕПТИДИ СЦТ», «Нутрилак Premium ПЕПТИДИ СЦТ», «Нутрилак Premium СОЯ», «Нутрилак Гипоаллергенный 1, 2», «Нутрилак Premium Гипоаллергенный», «Нутрилак Premium Гипоаллергенный», «ИНФАПРИМ Premium Гипоаллергенный»
Германия	6	«NAN Гипоаллергенный 1, 2, 3 Детское гипоаллергенное молочко», «NAN Гипоаллергенный 1, 2 ОРТПРО НА», «Хумана СЛ», «Хумана ГА 1, 2, 3», «ХиПП Комфорт», ХиПП Гипоаллергенный 1, 2 Комбиотик»
Беларусь	2	«Беллакт ГА 1, 2», «Беллакт-соя»
США	2	«Симилак Алиментум с рождения», «Симилак Элекеа»
Испания	2	«Симилак Гипоаллергенный 1, 2», «Симилак Изомил»
Новая Зеландия	3	«НЭННИ Классика», «НЭННИ 3», «НЭННИ 1, 2 с пребиотиками»
Великобритания	2	«Неокейт LCP», «Неокейт Джуниор»

Нутрилон и НАН представлены в 100% по полноте и глубине ассортимента. НАН, ХиПП и Нутрилон представлены всеми возможными фасовками. У остальных брендов чаще всего отсутствуют минимальные или максимальные фасовки (300, 800) или фасовки с нецелым числом в массе веса, например, 350, 370, 375. Отсутствие именно таких фасовок на рынке Республики Татарстан объясняется предпочтениями оптовых поставщиков.

Таблица 5. Глубина и полнота ассортимента ГА смесей на региональном рынке Татарстана

N п/п	Региональный ассортимент смесей для питания младенцев с пищевой аллергией	Зарегистрированные весовые фасовки смеси	Наличие у поставщиков лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента	Глубина ассортимента	Полнота ассортимента
1	Нутрилак (Россия) «Нутрилак (Nutrilak)® Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ (InfaPrim)® Premium Гипоаллергенный 1»	300,350,400,600,1050	300,350,400,600,1050	29/40=72,5%	6/9=66,6%
2	«Нутрилак (Nutrilak)® Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ (InfaPrim)® Premium Гипоаллергенный 2»	300,350,400,600,1050	600,105 400,600,1050 300,350,400,600,1050		
3	«Нутрилак (Nutrilak) ПЕПТИДИ СЦТ»	300,350,400,600,1050	400,600,1050		
4	«Нутрилак (Nutrilak) Premium® ПЕПТИДИ СЦТ»	300,350,400,600,1050	400,600,1050		
5	«Нутрилак (Nutrilak) Гипоаллергенный 1»	300,350,400,600,1050	300,350,400,600,1050		
6	«Нутрилак (Nutrilak) Гипоаллергенный 2»	300,350,400,600,1050	300,350,400,600,1050		
1	«Нутрилак Premium® Гипоаллергенный»	300,350,400,600,1050	300,350,400,600,1050		
1	«Нутрилак (Nutrilak)® Premium Гипоаллергенный» и «ИНФАПРИМ (InfaPrim)® Premium Гипоаллергенный»	400	400	1/1=100%	1/1=100%
1	Симилак (США, Испания) «Симилак Алментум с рождения»	300,370,375,400,600,750,800	300,400,600,750,800	25/35=71,4%	4/5=80%
2	«Симилак Элекас»	300,370,375,400,600,750,800	300,400,600,750,800		
3	«Симилак Гипоаллергенный 1»	300,370,375,400,600,750,800	300,400,600,750,800		
4	«СимилакИзомил»	300,370,375,400,600,750,800	300,400,600,750,800		
1	ХиПП (Германия) «HiPP Comfort» («ХиПП Комфорт»)	600,9	600,900	2/2=100%	1/2=50%
1	НЭННИ (Новая Зеландия) «НЭННИ Классика»	400,800	400,800	4/6=66%	3/4=75%
2	«НЭННИ 1 с пребиотиками»	400,800	400		
2	«НЭННИ 2 с пребиотиками»	400,800	400		
1	Неокейт (Великобритания) «Neocate LCP» («Неокейт LCP»)	400, 800	400,800	3/4=75%	2/2=100%
2	«Неокейт Джуниор»	400,800	400		
1	Нутрилон (Нидерланды) «Нутрилон Комфорт 2»	400,800	400,800	6/6=100%	2/2=100%
1	«Нутрилон Гипоаллергенный 1»	400,800	400,800		
2	«Нутрилон Гипоаллергенный 2»	400,800	400,800		

### Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день в аптеки на территории Республики Татарстан осуществляют поставку ГА смесей две оптовые фармацевтические фирмы: ЦВ Протек, АО, филиал г. Казань; НПК Катрен, АО, филиал г. Казань. Анализ данных из Реестра Роспотребнадзора позволил создать полную базу данных ГА смесей, зарегистрированных в России, сравнить ее с ассортиментом ГА смесей регионального рынка Татарстана, сделать выводы о насыщенности и полноте рынка, удовлетворении потребностей по каждой группе уровня гидролиза БКМ. Отсутствие импорта стран-лидеров по производству ГА смесей компенсируется российской торговой маркой (ТМ) – брендом Нутрилак, в ассортименте которого присутствуют смеси, со всеми необходимыми уровнями гидролиза БКМ: частичным («Нутрилак Premium Гипоаллергенный» и «Инфаприм Premium Гипоаллергенный 1, 2», «Нутрилак Premium Гипоаллергенный» и «Инфаприм Нутрилак Premium® Гипоаллергенный», «Нутрилак Гипоаллергенный 1, 2»), полным («Нутрилак Пептиды СЦТ» и «Инфаприм Пептиды СЦТ», «Нутрилак Пептиды СЦТ», «Нутрилак Premium® Пептиды СЦТ»), включая специализированную аминокислотную «Нутрилак Premium PROALLERGY® АМИНО» и соевую «Нутрилак Premium СОЯ». Сформирован макроконтур российского и мезоконтур регионального рынков ГА смесей для детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании (рис. 1). В ассортименте ГА смесей на российском рынке преобладает Фрисо, на региональном – Нутрилак. ТМ «Симилак» на российском рынке представлена наибольшим количеством фасовок – 7, на рынке РТ –. Среди ГА смесей, как на федеральном, так и региональном рынке, лидируют смеси для младенцев от 0-12 месяцев (табл.3), самая популярная и представленная почти во всех торговых марках фасовка 400 г., она составляет 30% от всех представленных в ассортименте на обоих рынках.

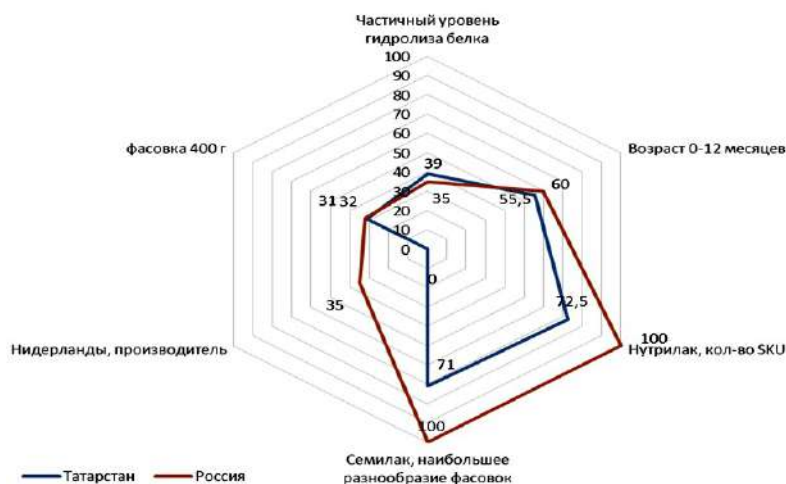


Рис. 1. Макро- и мезоконтуры диетических лечебно-профилактических ГА смесей

## Выводы

1. Данные широты, глубины и полноты свидетельствуют об удовлетворительной насыщенности рынка гипоаллергенного детского питания для детей до года, находящихся на искусственном вскармливании, на региональном уровне.
2. Белковый компонент ГА смеси представлен белком сои и молока сельскохозяйственных животных – коровы и козы. Наибольшее количество гипоаллергенных смесей представлено в виде смесей частичных (14 наименований подвидов) и полных (13 наименований подвидов) гидролизатов БКМ.
3. Наибольшую долю на региональном фармацевтическом рынке составляют ГА смеси производства Нидерланды и Россия.
4. Российская ТМ «Нутрилак» удовлетворяет потребности в гипоаллергенных смесях для детей раннего возраста.

## Литература (references)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М. и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, №3. – С. 245-263. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M. et al. *Pediatricheskaja farmakologija*. Pediatric pharmacology. – 2021. – V.18, N3. – P. 245-263. (in Russian)]
2. Гмошинская М.В. Принципы выбора смесей для детей с проявлениями аллергии // Фарматека. – 2013. – №1(254). – С. 10-16. [Gmoshinskaja M.V. *Farmateka*. Pharmateca. – 2013. – N1(254). – P. 10-16. (in Russian)]
3. Израфилова В.А., Гарифуллина Г.Х., Егорова С.Н. Противоаллергические лекарственные препараты безрецептурного отпуска на российском фармацевтическом рынке // Успехи современной науки. – 2016. – Т.11, №12. – С. 66-74 [Izrafilova V.A., Garifullina G.H., Egorova S.N. *Uspehi sovremennoj nauki*. Modern science success. – 2016. – V.11, N12. – P. 66-74. (in Russian)]
4. Копанев Ю.А. Алгоритмы, принципы и оптимальные сроки введения адаптированных и специализированных смесей для вскармливания детей грудного возраста // Лечащий врач. – 2021. – №2. – С. 49-53. [Kopanev Ju.A. *Lechashhij vrach*. The attending physician. – 2021. – N2. – P. 49-53. (in Russian)]
5. Лучкова Ю.В. Клинический пример использования аминокислотной формулы у младенца с аллергией к белку коровьего молока // Children's Medicine of the North-West. – 2022. – Т.10, №2. – С. 107-110. [Luchkova Ju.V. *Children's Medicine of the North-West*. – 2022. – V.10, N2. – P. 107-110. (in Russian)]
6. Новик Г.А., Жданова М.В., Зайцева Ю.О. и др. Выбор смеси при диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 223-231. [Novik G.A., Zhdanova M.V. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Current Pediatrics. – 2021. – V.20, N3. – P. 223-231. (in Russian)]
7. Пампура А.Н. Анафилаксия к белкам коровьего молока - многоликая и нерешенная проблема // Педиатрия. Восточная Европа. – 2023. – Т.11, №3. – С. 302-312. [Pampura, A.N. *Pediatrija. Vostochnaja Evropa*. Paediatrics. Eastern Europe. – 2023. – V.11, N3. – P. 302-312. (in Russian)]
8. Пырьева Е.А. Смена парадигм в профилактике аллергии у детей // Лечащий врач. 2021. – №1. – С. 41-45. [Pyr'eva, E.A. *Lechashhij vrach*. The attending physician. – 2021. – N1. – P. 41-45. (in Russian)]
9. Стрельченко Н.Н. Маркетинговый анализ седативных лекарственных препаратов на растительной основе в структуре фармацевтического рынка Луганской народной республики // Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова. – 2022. – Т.20, №2. – С. 55-58. [Strelchenko N.N. *Morfologicheskij almanach im. V.G. Koveshnicova*. Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. – 2022. – V.20, N2. – P. 55-58. (in Russian)]
10. Суровенко Т.Н. Аллергия к белкам коровьего молока у детей грудного возраста – место антигистаминных препаратов // Медицинский совет. – 2020. – №18. – С. 122-127. [Surovenko T.N. *Medicinskij sovet*. Medical Council. – 2020. – N18. – P. 122-127. (in Russian)]
11. Тарасевич В.Ю. Многоликая аллергия: гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. Вопросы диагностики и ведения // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2022. – №2(92). – С. 30-39. [Tarasevich V.JU. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka*. Public Health of the Far East. – 2022. – N2(92). – P. 30-39. (in Russian)]
12. Яцышина Д.В. Из далёкого далека' да из козьего молока // Педиатрия и неонатология. – 2021. – №4(82). – С. 61-66. [Jacyshina D.V. *Pediatrija i neonatologija*. Pediatrics and neonatology. – 2021. – N4 (82). – P. 61-66. (in Russian)]

### Информация об авторах

Израфилова Венера Анваровна – аспирант Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [venera0907@mail.ru](mailto:venera0907@mail.ru)

Егорова Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [svetlana.egorova@kazangmu.ru](mailto:svetlana.egorova@kazangmu.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.07.2024

Принята к печати 12.12.2024

УДК 615.038

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.31 EDN: XUEK GK

**ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

© Таубэ А.А., Шигарова Л.В., Флисюк, Е.В., Наркевич И.А.

*Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14А., Россия**Резюме*

**Цель.** Изучение методов стимулирования разработки лекарственных препаратов для лечения неудовлетворенных медицинских потребностей.

**Методика.** Информационно-аналитические методы, методы анализа и синтеза, логические методы, разделение общего на части, экстраполяция.

**Результаты.** Выявлены этапы развития новых медицинских технологий с применением лекарственных препаратов регенеративной медицины. Основная проблема производства таких ЛП – небольшие партии, что приводит к формированию высокой себестоимости. Вторая проблема вывода на рынок ВТЛП – небольшое количество пациентов и трудности с проведением клинических испытаний. Для решения задачи проведения клинических исследований, а также доступности новых медицинских технологий профессиональными сообществами созданы реестры пациентов по профилю заболеваний, проводится перспективное планирование клинических исследований в рамках регистрации и пострегистрационных исследований. Дизайн и критерии включения пациентов формулируются заранее на ранней стадии разработки в результате проведения консультаций с регуляторными органами. ЕМА и FDA достигли соглашения о проведении совместных научных консультаций при разработке ЛП геной и клеточной терапии. На текущем этапе решаются основные проблемы, препятствующие прогрессу в развитии новых технологий геной и клеточной терапии – высокая стоимость, недоступная для ряда систем здравоохранения; ограничения по количеству испытуемых в клинических испытаниях, приводящие к проблемам с доказательной базой, трансфер технологий и масштабирование производства. Следующим трендом в развитии рынка ВТЛП является утверждение расширения показаний к применению.

**Заключение.** Высокотехнологичные лекарственные препараты требуют сложного регулирования и отдельных требований к разработке и применению данных ЛП. Современный вектор масштабирования процессов производства и разработки требует специфических подходов к управлению рисками применения ВТЛП. С коммерческой точки зрения более эффективны аллогенные ЛП. Аутологичные ЛП необходимы для решения персонализированных терапевтических задач. В ближайшем будущем предполагается глобальная конвергенция регулирования обращения ЛП для регенеративной медицины, что необходимо для консолидации усилий по повышению ее доступности и безопасности.

*Ключевые слова:* регенеративная медицина, высокотехнологичные лекарственные препараты, генотерапевтический препарат, препарат на основе соматических клеток, тканеинженерный препарат, трансфер технологий, масштабирование производства, CAR-T.

**ASSESSMENT OF PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT AND AUTHORIZATION OF PRODUCTION OF HIGH-TECH MEDICINES**

Taube A.A., Shigarova L.V., Flisyuk E.V., Narkevich I.A.

*Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14A., prof. Popova St., 197376, Saint-Petersburg, Russia**Abstract*

**Objective.** Exploring methods to stimulate the development of drugs to treat unsatisfactory medical experiences.

**Methods.** Information-analytical methods, methods of analysis and synthesis, logical methods, dividing the general into parts, extrapolation.

**Results.** The stages of development of new medical technologies using regenerative medicine drugs have been identified. The main problem in the production of such drugs is small batches, which leads to high costs. The second problem in bringing ATMP to the market is the small number of patients and difficulties in conducting clinical trials.

To solve the problem of conducting clinical trials, as well as the availability of new medical technologies, professional communities have created patient registries by disease profile, and are conducting long-term planning of clinical trials within the framework of registration and post-registration studies. The design and patient inclusion criteria are formulated in advance at an early stage of development through consultation with regulatory authorities. The EMA and FDA have reached an agreement to conduct joint scientific consultations on the development of gene and cell therapy drugs.

At the current stage, the main problems that hinder progress in the development of new technologies of gene and cell therapy are being solved – high cost, unaffordable for a number of healthcare systems; restrictions on the number of subjects in clinical trials, leading to problems with the evidence base, technology transfer and production scaling. The next trend in the development of the HTLP market is the approval of expanded indications for use.

**Conclusion.** High-tech drugs require complex regulation and separate requirements for the development and use of these drugs. The modern vector of scaling production and development processes requires specific approaches to managing the risks of using VTLP. From a commercial point of view, allogeneic drugs are more effective. Autologous drugs are necessary to solve personalized therapeutic problems. In the near future, global convergence of regulation of the circulation of drugs for regenerative medicine is expected, which is necessary to consolidate efforts to increase its availability and safety.

*Keywords:* regenerative medicine, Advanced Therapy Medicinal Products, gene therapy medicines, somatic-cell therapy medicines, tissue-engineered medicines, technology transfer, production scaling, CAR-T.

## Введение

В ЕАЭС и РФ в текущий период происходит усовершенствование законодательства в области разработки, регистрации и обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов (ВТЛП). Эти ЛП имеют серьезный потенциал для решения неудовлетворенных медицинских потребностей, в том числе орфанных заболеваний. В РФ рынок ВТЛП, в отличие от систем здравоохранения некоторых стран, находится только в стадии развития. 30 января 2024 г. принят Федеральный закон №1-ФЗ, вносящий изменения в Закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Появилось новое определение высокотехнологичного лекарственного препарата, под которым понимается генотерапевтический препарат или препарат на основе соматических клеток или тканеинженерный препарат. Производители высокотехнологичных препаратов вправе предоставлять сертификат GMP РФ или сертификат GMP ЕАЭС производственной площадки, где осуществлялось его производство, вместо ежегодного протокола испытаний препарата.

Согласно европейскому законодательству (Регламент 1394/2007<sup>1</sup>) для обозначения группы ВТЛП применяется термин АТМР – «лекарственное средство для продвинутой (передовой) терапии» [1]. Определение включает новые лекарственные средства для использования человеком предназначенные (часть IV Приложения I к Директиве 2001/83/ЕС): – лекарственный препарат для генной терапии; для терапии соматическими клетками; продукт тканевой инженерии [7].

В терминологии США эта группа ЛП называется – Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) и регулируется как биологические ЛП Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Как следует из определения, ВТЛП представлены разнородной группой ЛП. Существующие одобренные АТМР в основном нацелены на терапию орфанных заболеваний [1]. Показаниями для клеточной терапии будут: злокачественные новообразования, скелетно-мышечные нарушения, аутоиммунные заболевания, дерматология и другие<sup>2</sup>. Клеточная терапия представляет собой междисциплинарную область, направленную на поддержание, улучшение восстановление функций, тканей, или органов с использованием жизнеспособных клеток.

<sup>1</sup> Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L 324, 10.12.2007). URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394/reg\\_2007\\_1394\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf) (дата обращения: 16.10.2018).

<sup>2</sup> <https://www.alliedmarketresearch.com/cell-therapy-market>.



Показания для ЛП генной терапии [1]: онкологические, моногенные, инфекционные, сердечно-сосудистые, неврологические и другие заболевания.

Продукт тканевой инженерии содержит или состоит из сконструированных клеток или тканей, вводят людям с целью регенерации, восстановления или замены ткани человека. Тканеинженерный продукт может содержать клетки или ткани человеческого, или животного происхождения, или того и другого. Клетки или ткани могут быть жизнеспособными или нежизнеспособными. Он также может содержать дополнительные вещества, такие как клеточные продукты, биомолекулы, биоматериалы, химические вещества, каркасы или матрицы.

По данным Allied Market Research<sup>3</sup> объем мирового рынка клеточной терапии в 2019 г. составил 7754,89 млн. долларов США. По прогнозам экспертов к 2027 г. рынок достигнет 48115,40 млн. долларов США, при этом среднегодовой темп роста составит 25,6%.<sup>4</sup> К 2019 г. ключевыми игроками на рынке регенеративной медицины стали: JCR Pharmaceuticals CO, LTD, ALLOsource, Kolon Tissuegene, INC, Nuvosive, INC, Medipost CO, LTD.

По данным компании BUSINESS WIRE, объем продаж продукта инновационной терапии CAR-T Yescarta (axicabtagene ciloleucel) в 2018 г. составил 40 млн. долларов, а 2019 г. продажи выросли в два раза и составили больше 96 млн. долларов США. Продажи Yescarta выросли на 29% до \$1,5 млрд. за весь 2023 г. по сравнению с 2022 г. продажи продукта CAR-T Tecartus (Brexucabtagene autoleucel) выросли на 24% до 370 млн. долларов США за весь 2023 г. по сравнению с 2022 г. Продажи продуктов клеточной терапии выросли на 28% до \$1,9 млрд. за весь 2023 г. по сравнению с 2022 г.

Цель исследования – изучение методов стимулирования разработки лекарственных препаратов для лечения неудовлетворенных медицинских потребностей.

## Методика

В исследовании были использованы: информационно-аналитические методы, методы анализа и синтеза, логические методы, разделение общего на части, экстраполяции. Материалами служили зарубежные и отечественные документы регуляторных органов, информация маркетинговых агентств: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), сайты маркетинговых агентств: Allied Market Research, BUSINESS WIRE, производителей: <https://www.centurytx.com/>, <https://ct.catapult.org.uk/how-we-work>, <https://www.vrtx.com/medicines/early-access/>.

## Результаты исследования и их обсуждение

Возможности по применению препаратов генной и клеточной терапии привели к изменению взгляда на регулирование их разработки и производства, в том числе на процесс экспертизы ВТЛП для доступа на рынок и ввода в гражданский оборот. В Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) создан отдельный комитет для рассмотрения АТМР – Комитет по передовой терапии (CAT). Авторизация АТМР осуществляется по централизованной процедуре, координируемой EMA. В EMA налажена и функционирует система научного консультирования. Разрешения, на проведение клинических исследований выдаются национальными компетентными органами. Из-за разнообразного и сложного характера АТМР была признана необходимость некоторой гибкости регулирования [11]. В Регламенте 1394/2007 был введен подход, основанный на оценке риска, позволяющий адаптировать нормативные требования к индивидуальным особенностям разрабатываемого продукта.

В США за регулирование и экспертизу отвечает комитет Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT) в составе СВЕР. Предприятия, производящие НСТ/Р должны следовать требованиям Руководства для промышленности Текущая передовая практика в отношении продуктов на основе клеток и тканей (CGTP) и дополнительные требования к производителям человеческих клеток, тканей и продуктов на основе клеток и тканей (НСТ/Рs) (Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based

<sup>3</sup> <https://www.alliedmarketresearch.com/cell-therapy-market>

<sup>4</sup> <https://www.alliedmarketresearch.com/cell-therapy-market>

Products (HCT/Ps). Требования CGTP определяют методы, используемые при производстве HCT/P, а также оборудование и средства контроля. Кроме CGTP для регулирования обращения HCT/P CBER в период с 2008 г. выпустил ряд документов, регулирующих качество и обращение HCT/P: Guidance for Industry Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage, Guidance for FDA Reviewers and Sponsors Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), Guidance for Industry Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products, Compliance Program Guidance Manual Inspection of Tissue Establishments (CBER) 7341.002A. В политику США для обеспечения развития этого сектора входят: статус RMAТ, программа раннего доступа, схема ускоренной регистрации.

**Направление развития производства и применения ВТЛП.** Анализ развития направлений разработки, производства и применения ВТЛП показал, что ретроспективно процесс можно разделить на несколько последовательных этапов.

1. Этап в период до 1997 г. Развитие науки, достижения научного-технического прогресса: научные знания, технологические возможности для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей позволили сформироваться начальному этапу развития генной и клеточной терапии. Формируется представление о требованиях, предъявляемых к перспективному направлению развития новых медицинских технологий, представляющих новые возможности для человечества, позволяющие лечить ранее неизлечимые заболевания, редактировать геном человека.

2. Этап с 1997 г. по 2014-2017 гг. (в зависимости от региона). Начало второго этапа ознаменовано выходом на рынок первых ЛП, в 1997 FDA одобрило первый продукт генной и клеточной терапии в США Carticel, Genzyme BioSurgey, который был предназначен для лечения повреждения хряща коленного сустава, состоял из аутологичных хондроцитов (дифференцированных). Были сформулированы основные подходы и требования к разработке, экспертизе и правилам коммерческого обращения ЛП, включая этические аспекты для применения новых медицинских технологий. С разной скоростью в этот период формируется нормативно-правовая база в ряде стран мир: США, ЕС, Южной Кореи, Китае, Японии и других странах. Также на этом этапе получен опыт реальной клинической практики применения ЛП, сформулированы специфические риски применения и предложены мероприятия по их митигации [2, 3].

Практика показала, что большая часть этапа ранней разработки ВТЛП осуществляется малыми и средними предприятиями, академическими научными и университетскими центрами которые мало знакомы с нормативными и коммерческими требованиями к производству ЛП. Неосведомленность разработчиков о специфических регуляторных требованиях к разработке этих ЛП приводила к тому, что первоначальный выбор условий производства для доклинических исследований обычно сильно отличался от требований надлежащей производственной практики, соблюдение которой требуется для получения разрешения регулятора на клинические исследования разрабатываемого ЛП. Это приводило к увеличению времени на фармацевтическую разработку, оптимизацию производственного процесса, повторному проведению доклинических исследований, что удлиняло сроки разработки, увеличивало финансирование [12].

Также при разработке зачастую не были учтены риски и расходы, связанные с трансфером в промышленное производство разработанного ЛП, разработчики испытывали определенные трудности с получением доказательной базы, необходимой для положительного результата экспертизы регистрационного досье ЛП. Например, проведенные исследования, достаточные для вывода на рынок ЛП Holoclar (аутологичные клетки эпителия роговицы человека, содержащие стволовые клетки) в 2008 г., были признаны недостаточными для одобрения Glybera (alipogene tripartovos, uniQure biopharma B.V.) в 2017 г. и Glybera был разрешен для применения при исключительных обстоятельствах. С рынка ЕС ушел ЛП MACI (аутологичные культивированные хондроциты), прошедший маркетинговую авторизацию (2013 г.) с подтверждением эффективности и безопасности. Держатели лицензии не продлили лицензию через 5 лет после первичной авторизации, что было обусловлено экономической составляющей, а именно высокой стоимостью (в 2018 г. на рынке одновременно появляются два аналогичных одобренных продукта на основе CAR-T-клеток по цене 475 000 долларов США для Kymriah (тисагенлеклюсел, Novartis) и 373 000 долларов США для Yescarta (axicabtagene ciloleucel, Gilead/Kite Pharma<sup>5</sup>) и коротким сроком годности (72 часа). MACI не нашел своего пациента, держатели маркетинговой лицензии

<sup>5</sup> Registry Contributions to Strengthen Cell and Gene Therapeutic Evidence Mohamed Abou-El-Enein, David W. Grainger and Sven Kili Molecular Therapy Vol. 26 No 5 May 2018 <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.04.007>

не смогли продолжать финансирование убыточного производства и поддержания лицензии. Кроме того, на данном этапе формулируются этические проблемы различного характера. Например, этичность проведения рандомизированных клинических исследований в которых пациенты, нуждающиеся в лечении, получают плацебо или терапию сравнения [8].

Поскольку АТМР часто нацелены на серьезные заболевания, требующие неудовлетворенных медицинских потребностей, система здравоохранения заинтересована в развитии инновационных методов лечения пациентов с помощью оптимизированных и ускоренных механизмов регулирования. Законодатели и регулирующие органы ЕС внедрили различные инструменты для поддержки разработки и авторизации инновационных ЛП [4-6,10]. Примером таких инструментов, компенсирующих разработчикам финансовое бремя, является научное консультирование начиная с ранних этапов разработки, а также введение ряд стимулов, ускоренная оценка заявок, разные типы заявок, адаптированные программы применения новых ЛП [4-7,]. На ранних этапах научное консультирование включает рассмотрение документов для определения возможности отнесения разработок к ЛП генной, клеточной терапии или тканевой инженерии. В настоящий момент ЕМА имеет несколько путей регулирования АТМР. Регуляторным органом разработаны механизмы для создания баланса между более короткими сроками доклинических и клинических испытаний перспективных ЛП для групп пациентов с высоким уровнем неудовлетворенных медицинских потребностей и получения информации об эффективности и безопасности, достаточной для принятия решения о выдаче маркетинговой лицензии на новый ЛП. Система включает в себя различные пути регулирования для проведения АТМР от клинических испытаний до регистрации на рынке, и выбранный путь регулирования будет зависеть от характеристик продукта и целевой популяции пациентов. [9]. Таким образом, в странах ЕС и США нормативная база, в основном, на данном этапе была полностью сформирована [1, 3, 7] с учетом потребностей всех заинтересованных сторон обращения ЛП.

3. Этап с 2014-2017 г. по 2022 г. – этот этап характеризуется интенсивной разработкой новых ЛП. В этот период одобрено наибольшее количество новых ЛП. Проведенный ретроспективный анализ ВТЛП, одобренных регулирующими органами ЕС и США показал [7], что в период до 31 мая 2020 г. в ЕС было одобрено в общей сложности пятнадцать ВТЛП (восемь генных терапий, три терапии соматическими клетками, три продукта тканевой инженерии и один комбинированный), в США – девять (пять генных терапий и четыре клеточные терапии); семь из них были разрешены в обоих регионах. Далее за период 2021 и первый месяц 2022 г. на рынок вышли 9 ЛП: (табл. 1). Увеличение количества ЛП, поданных на экспертизу объясняется разработкой руководств, накоплением клинического опыта реальной практики применения препаратов, повышением качества ЛП, повышению осведомленности как пациентов, так и медицинских сообществ о новых возможностях генной и клеточной терапии. Также прогресс стал результатом сотрудничества между исследователями, финансируемыми государством и фармацевтической промышленностью. Такое сотрудничество в дальнейшем может стать ключом к будущему развитию регенеративной медицины в широкой клинической практике.

Таблица 1. Лекарственный препараты, одобренные в период с 2021 – первый месяц 2022 г. (По Alliance of Regenerative Medicine (отчет Regenerative medicine: disrupting the status quo 2021)

gene therapy ЛП/производитель/страна (дата)	1. Zolgensma/ Novartis Gene Therapies Australia (March 2021), S. Korea (May 2021) 2. Skysona /bluebird bio Cerebral adrenoleukodystrophy EU (July 2021)
tissue therapy ЛП/производитель/страна (дата)	1. Stratagraft /Mallinckrodt Severe burns /US (June 2021) 2. Rethymic Enzyvant Congenital athymia/ US (Oct 2021)
CAR-T therapy ЛП/производитель/страна (дата)	1.2Breyanzi /Bristol Myers Squibb /US (Feb 2021), Japan (March 2021) 2. Abecma /Bristol Myers Squibb & bluebird bio /US (March 2021), Canada (May 2021) EU (Aug 2021), Japan (Feb 2022) 3. Yescarta / Fosun Kite Biotechnology / Kite Pharma / US (March 2021), China (June 2021) 4. Carteyva JW Therapeutics China (September 2021) 5. Carvykti Legend Biotech & Janssen R/R multiple myeloma US (Feb 2022)

В 2021 г. в США, Европе и Китае было одобрено шесть новых ЛП регенеративной медицины. ЛП Carvykti от Legend Biotech и Janssen для лечения множественной миеломы — был одобрен в феврале 2022 г. Это одобрение основано на динамике развития терапии CAR-T в 2021 г.: 3 новых

препарата CAR-T: Abecma (idecabtagene vicleucel), Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel) и Carteyva (Relmacabtagene autoleucel) [13] получили одобрение в 2021 г.

Специально для АТМР в 2016 г. была введена схема одобрения приоритетных лекарственных средств ЕМА (PRIME). Эта схема направлена на усиление поддержки разработки лекарств, предназначенных для неудовлетворенных медицинских потребностей. Суть ее в расширенном взаимодействии и раннем диалоге ЕМА с разработчиками перспективных лекарств с целью оптимизации планов разработки и ускорения оценки, чтобы эти лекарства могли достичь. По схеме PRIME в период с марта 2016 по июль 2021 г. в ЕС были выданы маркетинговые лицензии на 7 АТМР.

В целях содействия развитию ВТЛП в 2017 г. Европейская комиссия опубликовала перечень руководящих принципов по надлежащей производственной практике (GMP) для АТМР. Новые руководящие принципы адаптируют требования GMP Европейского Союза к конкретным характеристикам высокотехнологичных лекарств и рассматривают новые сложные производственные сценарии, используемые для этих продуктов. Они обеспечивают высокий уровень качества таких препаратов и защиту пациента, способствуют применению подхода, основанного на контроле рисков в производстве и тестировании таких продуктов.

В США с 2017 г. действует подобная программа получения от FDA статуса передовой терапии регенеративной медицины (RMAT). Спонсоры продуктов, которым присвоен статус RMAT, имеют право на более активное и раннее взаимодействие с FDA. Кроме того, они могут иметь право на приоритетное рассмотрение и ускоренное утверждение. Встречи со спонсорами продуктов, назначенных RMAT, могут включать обсуждение того, будет ли ускоренное одобрение целесообразным на основе суррогатных или промежуточных конечных точек, с достаточной вероятностью предсказывающих долгосрочную клиническую пользу, или на основе данных, полученных из значимого числа сайтов. После одобрения ЛП, FDA может разрешить выполнение постмаркетинговых требований в рамках ускоренного утверждения путем предоставления клинических данных, клинических исследований, реестров пациентов или других источников реальных данных, таких как электронные медицинские записи; путем сбора более крупных массивов подтверждающих данных; или посредством пострегистрационного мониторинга всех пациентов, получавших подобную терапию до ее утверждения регулятором. Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel, Bristol Myers Squibb company) стал первым ЛП, которому был присвоен статус RMAT, появился на рынке в феврале 2021 г., Stratagraft (Allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat, Stratatech Corporation) в июне и Rethymic (allogeneic processed thymus tissue–agdc, Enzyvant Therapeutics GmbH) в октябре 2021 г.

Поддержка отрасли в рамках приоритетных программ проводится в трех направлениях: сроки выхода на схему PRIME; гибкость процедур научных консультаций для ЛП со статусом PRIME; использование знаний, полученных в ходе разработки, для повышения качества данных в регистрационных досье.

Таким образом, развитие технологий, формирование логистических цепочек, принципов ценообразования и создание экономических предпосылок стали драйверами для дальнейшего развития сферы регенеративной медицины. На этом этапе медицинские технологии выходят за рамки узкого круга специалистов и разработчиков. Формируется представление общества о возможностях новых медицинских технологий. Совершенствуется нормативная база по управлению эффективностью и безопасностью АТМР. Совершенствуются стратегии их вывода на рынок. Регуляторная система включает в себя различные пути регулирования для проведения АТМР от клинических испытаний до регистрации на рынке, и схема регулирования зависит от характеристик продукта и целевой популяции пациентов.

На данном этапе технологии производства препаратов регенеративной медицины не только совершенствуются, но и снижается их стоимость. Так компания Merck первой сделала доступной технологию CRISPR/Cas9 для редактирования генов, что позволило не только «вырезать» из ДНК гены с ошибками, но и «вставлять» недостающие гены. Это дает невиданные ранее возможности не только по лечению генетических заболеваний, но и разработке новейших способов доставки к специфическому участку генома<sup>6</sup>. В этот период выпущены руководства, учитывающие специфику ЛП. Например, правила надлежащей лабораторной и клинической практики, учитывающих специфику АТМР Good laboratory practice (GLP) Principles in relation TO ATMPs, Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products<sup>7</sup>. Последнее

<sup>6</sup> <https://www.merckgroup.com/ru-ru/expertise/pharmaceutical-research/crispr.html>

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500231181\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500231181_en.pdf)

Руководство действует вместе с рекомендациями Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человеческого применения (ICH) по надлежащей клинической практике<sup>8</sup>, которые также применимы к АТМР. В случае различий в требованиях содержание руководства, специфичного для АТМР имеет преимущественную силу. Согласно Руководству доклинические исследования следует проводить с использованием наиболее подходящих и актуальных моделей *in vivo* и *in vitro*. Однако признается, что результаты о безопасности, полученные на животных моделях, не всегда могут быть экстраполированы на клиническую практику в связи с вопросами несовместимости между людьми и видами животных. Некоторые ЛП регенеративной медицины невозможно протестировать на животных, поэтому принято производить аналогичные им ЛП, но на основе не человеческих, а животных клеток и проводить тестирование на животных моделях. Однако и такой подход не всегда позволяет предсказать и оценить профиль безопасности ЛП на основе клеток и тканей человека. Отсюда следует, что способность доклинических данных определять различные аспекты дизайна ранней фазы клинического исследования должна оцениваться индивидуально в каждом конкретном случае.

Аналогичным образом, в некоторых случаях будет невозможно провести традиционные доклинические фармакокинетические исследования или исследования по подбору дозы; экстраполяция потенциально безопасной и, возможно, биоактивной начальной клинической дозы на основе данных о животных будет зависеть от видовой специфичности, иммуногенности и т. д. Обоснование доклинической разработки должно быть обосновано и обосновано, в том числе в тех случаях, когда спонсор считает, что доклинические исследования невозможны.

Другим аспектом обеспечения безопасности, эффективности и доступности препаратов регенеративной медицины является квалификация медицинских центров на право проводить терапевтические манипуляции, связанные с оказанием медицинской помощи ЛП регенеративной медицины. Квалификация медицинских центров заключается в их оценке органами власти на международном, национальном или региональном уровнях качества медицинской помощи, уровня практики и результатов в отношении здоровья. Те центры, которые демонстрируют высокие стандарты медицинского обслуживания и безопасности пациентов, получают квалификацию, что призвано обеспечить безопасную и эффективную терапию. [9]. Для производителя аккредитация компетентного органа подтверждает соблюдение требуемых стандартов и наличие необходимой квалификации, процессов и ресурсов. С точки зрения центра, получение необходимых разрешений как от компетентного органа, так и от соответствующего производителя, является обязательным условием для поддержки конкретной терапии, в частности CAR-T-клетками [9].

Для держателя регистрационного удостоверения одобрение ЕМА и получение маркетинговой лицензии, дающей право на распространение ЛП всего лишь первый шаг на пути к коммерческому успеху. Чтобы получить доступ к рынку здравоохранения ЕС, производитель должен обратиться к национальным органам по оценке технологий здравоохранения (НТА) для рассмотрения возможности возмещения расходов на здравоохранение. НТА, оценивают стоимость добавленной стоимости новых методов лечения по сравнению с текущими стандартами медицинской помощи (ОМТ). В отличие от централизованного процесса авторизации, оценка ОМТ проводится на национальном уровне и может сильно различаться между государствами-членами ЕС. На этом этапе ЕС проводил политику гармонизации процесса ОМТ по всей Европе, хотя среди государств-членов сохраняется значительное сопротивление, а законодательное предложение, принятое Комиссией в начале 2018 г., очень медленно продвигается через парламентский процесс.

Еще одним подходом к расширению применения новых технологий является «больничное освобождение» (HE) в соответствии со статьей 28 Постановления 1394/2007. В связи с тем, что [9] многие потенциальные АТМР используются для ограниченного числа пациентов и не представляют особого коммерческого интереса, не освобождает от требований авторизации те АТМР, которые производятся в больницах или университета и предназначены для использования конкретным пациентом под наблюдением врача. Производство таких АТМР должно осуществляться на нерутинной основе в соответствии с конкретными стандартами качества (GMP) и только в пределах одного и того же государства-члена ЕС. В соответствии с HE в феврале 2021 г. испанский фармацевтический регулятор АЕМПС разрешил первую клеточную терапию CAR-T, одобренную европейским национальным органом, разработанную больничной клиникой в Барселоне. Вследствие того, что контроль одобрения по схеме HE проводится национальными компетентными органами, появились значительные различия между государствами-членами в

<sup>8</sup> ICH E6 Good Clinical Practice Guideline adopted by CHMP as EMA/CHMP/ICH/135/1995

том, как применяется одобрение, что, в свою очередь, привело к критике со стороны как промышленности, так и научных кругов по поводу того, что процесс утверждения является непрозрачным и непоследовательным.

Продвижением новых медицинских технологий генной и клеточной терапии занимаются не только регуляторные органы. Разработчиками созданы профессиональные организации и сообщества, оказывающие разноплановую поддержку на разных этапах жизненного цикла ЛП АТМР.

Проблемы, которые решают профессиональные сообщества на данном этапе: детальное изучение процессов производства; повышение производительности производства АТМР. конкретных производственных операций, включая повышение производительности клеточных линий, например, решения на основе дизайна плазмид, а также очистку; повышение контролируемости и возможности масштабирования процессов производства, соответствующих GMP и другим требованиям; возможности сотрудничества всех заинтересованных сторон в сфере производства, включая доступ к уникальному оборудованию; нормативные консультации с регуляторными органами; экономические консультации, производственные расчеты, финансовое планирование для производителей, входящих на рынок.

Таким образом, ключевым фактором быстрого роста индустрии регенеративной медицины стали ее способность произвести революцию в удовлетворении медицинских потребностей в тех областях медицины, где нет адекватной альтернативной терапии. Рост рынка этой группы ЛП обусловлен всесторонней поддержкой разработки и производства ЛП генной и клеточной терапии со стороны государственных структур. Теперь вложениями в новую индустрию заняты такие фармацевтические гиганты как: FUJIFILM, Pluristem Therapeutics, Cynata Therapeutics, RooserBio, Celularity, Hemostemix, Glycostem, Accellta, ORIG3N, Gamida Cell, Nohla Therapeutics, Fortuna Fix, Avery Therapeutics, Stem Cell Medicine Ltd., Minerva Biotechnologies, Celyad, Universal Cells, Remastem и сотни других. Так, в 2019 г. Bayer инвестировал 215 млн. долларов США в запуск Century Therapeutics, занимающимся разработкой подобных ЛП.

Таким образом, поддержка регуляторных органов на данном этапе заключалась в формировании нормативно-правовой базы, способствующей разработке эффективной и безопасных ЛП, облегчению процесса разработки за счет проведения научных консультаций, и создания схем одобрения, способствующих сокращению вывода ЛП на рынок с учетом специфики каждого ЛП в отдельности. Также следует отметить, что стратегии регуляторных органов разных стран схожи [7].

4. Этап с 2022 г. по настоящее время. Основным трендом для текущего этапа развития производства ЛП регенеративной медицины является масштабирование производства, обеспечение доступности современных медицинских технологий. Основная проблема производства таких ЛП – небольшие партии, что приводит к формированию высокой себестоимости. Вторая проблема вывода на рынок ВТЛП – небольшое количество пациентов и трудности с проведением клинических испытаний. Для решения задачи проведения клинических исследований, а также доступности новых медицинских технологий профессиональными сообществами созданы реестры пациентов по профилю заболеваний, проводится перспективное планирование клинических исследований в рамках регистрации и пострегистрационных исследований. Дизайн и критерии включения пациентов формулируются заранее на ранней стадии разработки в результате проведения консультаций с регуляторными органами. ЕМА и FDA достигли соглашения о проведении совместных научных консультаций при разработке ЛП генной и клеточной терапии. На данном этапе решаются основные проблемы, препятствующие прогрессу в развитии новых технологий генной и клеточной терапии - высокая стоимость, недоступная для ряда систем здравоохранения, ограничения по количеству испытуемых в клинических испытаниях, приводящие к проблемам с доказательной базой. Альянс по регенеративной медицине планирует увеличение количества пациентов для проведения клинических исследований, таким образом доказательная база для утверждения ВТЛП будет увеличена.

Следующим трендом в развитии рынка ВТЛП является утверждение расширения показаний к применению. Так, держателям лицензии на Yescarta в 2022 г. ЕМА одобрило проведение клинических испытаний на педиатрической популяции с целью внесения изменений в регистрационное досье и распространение показаний к применению на детях.

Накопленный опыт производителей позволяет им вносить изменения для оптимизации производственного процесса. Так, компания Kite, входящая в состав компании Gilead (Nasdaq:

GILD), 30 января 2024 г. объявила, что FDA одобрило изменение производственного процесса, в результате которого сроки производства Yescarta будут сокращены. Ожидается, что благодаря этому одобрению среднее время выполнения заказа Kite в США сократится с 16 до 14 дней, что приведет к сокращению себестоимости ЛП и увеличению производительности производственной линии. На данном этапе продолжают разрабатываться ясные требования к компаниям, входящим в логистические цепочки и участвующим в транспортировке и хранении ЛП. Количество медицинских учреждений, осуществляющих терапию, будет увеличиваться [9]. Ускоренные схемы вывода на рынок ВТЛП, такие как PRIME, продолжают развиваться по мере того, как регулирующие органы получают доступ к результатам их применения в реальной клинической практике. Усилия разработчиков по созданию баз данных от ВТЛП, опыт по масштабированию производства, дальнейшая автоматизация различных стадий производственных процессов, должны привести к снижению изменчивости при производстве ВТЛП, предсказуемости эффективности и безопасности и снижению рисков для пациентов. При этом, следует понимать, что мелкое, персонализированное производство в перспективе также может стать более распространенным в рутинной клинической практике медицинских учреждений, но для этого должны быть выработаны пути для создания регуляторных процессов одобрения таких ЛП и последующего надзора регулирующих органов [9].

## Заключение

За короткий период развития регенеративной медицины были выявлены и решены сложные проблемы качества, безопасности, клинической и экономической эффективности инновационных методов регенеративной медицины. Регуляторные органы разработали гибкие нормативные требования к разработке и экспертизе ЛП данной группы, принимают непосредственное участие в их разработке и финансировании развития.

К основным проблемам для регенеративной медицины на современном этапе относятся: высокая себестоимость ЛП и трудности, связанные с планированием коммерческого этапа их обращения. Оценка вектора развития рынка ВТЛП показала, что ВТЛП требуют сложного регулирования и отдельных требований к разработке и применению данных ЛП. Современный вектор масштабирования процессов производства и разработки требует специфических подходов к управлению рисками применения ВТЛП. С коммерческой точки зрения более эффективны аллогенные ЛП. Аутологичные ЛП необходимы для решения персонализированных терапевтических задач. Также нас ожидает глобальная конвергенция регулирования обращения ЛП для регенеративной медицины, что необходимо для консолидации усилий по повышению ее доступности и безопасности.

## Литература (references)

1. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Чапленко А.А., Рачинская О.А., Меркулов В.А. Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т.64, №1-2. – С. 58-68. [Mel'nikova E.V., Merkulova O.V., CHaplenko A.A., Rachinskaya O.A., Merkulov V.A. *Antibiotiki i Himioterapiya*. Antibiotics and Chemotherapy. – 2019. – V.64, N1-2. – P. 58-68. (in Russian)]
2. Таубэ А.А., Аляутдин Р.Н., Меркулов В.А. и др. Разработка регуляторных подходов к управлению рисками применения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации // Фармация. – 2021. – Т.70, №5. – С. 5-14. [Taube A.A., Alyautdin R.N., Merkulov V.A. i dr. *Farmaciya. Pharmacy*. – 2021. – V.70, N5. – P. 5-14. (in Russian)]
3. Таубэ А.А., Болатбекова М.С., Мельникова Е.В. и др. Особенности развития сферы биомедицинских клеточных продуктов в России // Фармакоэкономика: Теория и практика. – 2021. – Т.9, №3. – С.18-24. [Taube A.A., Bolatbekova M.S., Mel'nikova E.V. i dr. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika*. Pharmacoeconomics: Theory and Practice. – 2021. – V.9, N3. – С. 18-24.
4. Detela G., Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation // *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. – 2019. – V.13. – P. 205-232.
5. Faulkner A., Geesink I., Kent J., FitzPatrick D. Tissue-Engineered Technologies: Scientific Biomedicine, Frames of Risk and Regulatory Regime-Building in Europe // *Science As Culture*. – 2008. – V.17, N6. – P. 195-222.
6. Fürst-Ladani S., Bühner A., Fürst W., Schober-Ladani N. Regulatory Aspects for Approval of Advanced Therapy Medicinal Products in the EU. *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2024. – V.284. – P. 367-387.

7. Iglesias-Lopez C., Obach M., Vallano A., Agustí A. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States // *Cytotherapy*. – 2021. – V.23, N3. – P. 261-274.
8. Mark S. Corbett, Andrew Webster, Robert Hawkins, Nerys Woolcott. Innovative regenerative medicines in the EU: A better future in evidence? // *BMC Medicine*. – 2017. – V.15, N1.
9. McGrath E., Machalik P. The Regulatory Framework for CAR-T Cells in Europe: Current Status and Foreseeable Changes AND Centre Qualification by Competent Authorities and Manufacturers. 07.02.2022. – In: Kröger N., Gribben J., Chabannon C., Yakoub-Agha I., Einsele H, editors. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 37. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584158/>
10. Salmikangas P., Menezes-Ferreira M., Reischl I. Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: challengin paradigms toward commercial use // *Regenerative medicine*. – 2015. – V.10, N1. – P. 65-78.
11. Schuessler-Lenz M., Herberts C., Reischl I. et al. Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2023. – V.1430. – P. 1-21.
12. Silva D.N., Chrobok M., Ahlén G. et al. ATMP development and pre-GMP environment in academia: a safety net for early cell and gene therapy development and manufacturing // *Immuno-Oncology and Technology*. – 2022. – V.16, N6. – P. 1000-1099.
13. Ying Z., Zou D., Yang H., Wu J. et al. Preliminary efficacy and safety of Relmacabtagene autoleucel (Carteyva) in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma in China: A phase I/II clinical trial // *American Journal of Hematology*. – 2022. – V.97, N12. – P. E436-E438.

### Информация об авторах

*Таубэ Александра Альбертовна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com)

*Шигарова Лариса Владимировна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. E-mail: [larisa.shigarova@pharminnotech.com](mailto:larisa.shigarova@pharminnotech.com)

*Флисюк Елена Владимировна* – доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм. E-mail: [elena.flisyuk@pharminnotech.com](mailto:elena.flisyuk@pharminnotech.com)

*Наркевич Игорь Анатольевич* – доктор фармацевтических наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, заведующий кафедрой управления и экономики фармации. E-mail: [igor.narkevich@pharminnotech.com](mailto:igor.narkevich@pharminnotech.com)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.07.2024

Принята к печати 12.12.2024



**ЮБИЛЕИ**

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.32 EDN: YBKNMB

**К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ  
ПРОФЕССОРА ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
ЛЬВА СОЛОМОНОВИЧА РАХМИЛЕВИЧА**

(ON THE 100th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH  
PROFESSORS, DOCTORS OF MEDICAL SCIENCES  
LEV SOLOMONOVICH RACHMILEVICH)



Доктор медицинских наук профессор  
Лев Соломонович Рахмилевич  
(1925-2002)

Лев Соломонович родился 18 января 1925 года в городе Саратове. В 1943 году он окончил среднюю школу и поступил в Саратовский медицинский институт на лечебный факультет, который окончил в 1948 году с отличием. Активный общественник, член студенческого научного общества, товарищ для однокурсников – такую жизненную позицию он выбрал сразу после начала учёбы. По окончании вуза Лев Соломонович поступил в аспирантуру при кафедре нормальной физиологии СМИ. После защиты кандидатской диссертации (1951 г.) в учёном совете Саратовского медицинского института в 1952 году он согласно распределению Минздрава РСФСР был направлен в Смоленский медицинский институт на работу в должности ассистента кафедры нормальной физиологии. С 1957 по 1970 год Лев Соломонович – доцент кафедры. В этот период наряду с интенсивной научной деятельностью, включая и работу над докторской диссертацией, он интенсивно трудился на педагогическом и общественном поприще.

В 1969 году после защиты докторской диссертации Л.С. Рахмилевич избирается на должность заведующего кафедрой нормальной физиологии, оставаясь в этой должности на протяжении 22 лет с 1970 по 1992 год. Льва Соломоновича уважали и любили студенты всех факультетов за отзывчивость к их нуждам и способность доступно и образно объяснять сложный материал, отвечая на любые вопросы. Не чурался профессор Л.С. Рахмилевич воспитательной работы и во внеучебное время.

В круг научных интересов Льва Соломоновича входили вопросы электрофизиологии нервной системы, вопросы кодирования информации в структурах периферической и центральной нервной системы. Им опубликовано более 150 научных работ, в основном в центральной печати. Под его руководством на кафедре подготовлено 6 кандидатских диссертаций, которые успешно были защищены ассистентами Любовицкой Г.И., Осиповым Н.М., Козловым С.Б., Ефременковым С.В., Козловым В.П., Нарезкиной Л.П.

Лев Соломонович был чрезвычайно разносторонним человеком и деятельность его не ограничивалась лишь проблемами кафедры. Многие годы он редактировал газету «За медицинские кадры», был одним из лучших пропагандистов областного общества «Знание», автором многочисленных публикаций по истории становления и развития физиологических исследований в Смоленске. Лев Соломонович имел первый спортивный разряд по шахматам, в 1956-1958 годах был чемпионом области по теннису. В 1956 году он даже выступил на I Спартакиаде народов РСФСР в Москве. В конце 70-х он основал секцию бадминтона в СГМИ и руководил ею вплоть до 1983 года. Секция привлекала широкие массы студенчества и даже преподавателей. Помимо прочего Л.С. Рахмилевич увлекался зимними видами спорта – бегом на лыжах и катанием на коньках.

Особым увлечением Льва Соломоновича была русская классическая литература. Его любимый писатель – А.П. Чехов. Льва Соломоновича в творчестве А.П. Чехова привлекали стремления героев понять свое призвание, их рассуждения о смысле жизни, а порой и о её бесполезности, в том случае если жизнь не освящена великой идеей, высокой целью. Своим отношением к работе Лев Соломонович демонстрировал и всякий раз доказывал как себе, так и окружающим, что в любом деле всегда есть «огонёк вдаль», надо только трудиться – честно, искренне, с полной отдачей сил. «В человеке все должно быть прекрасно...». Крылатая фраза чеховского доктора Астрова как нельзя лучше характеризует жизненные идеалы Льва Соломоновича Рахмилевича – оптимиста, человека большой души и светлых мыслей. Отсюда и глубокое уважение к его персоне от лица коллектива кафедры, администрации вуза и студенческой молодёжи.



Профессор Л.С. Рахмилевич на выездном заседании проблемной комиссии по нормальной физиологии. Смоленск, 1987 г.

Лев Соломонович Рахмилевич не мог оставаться в стороне от событий происходящих в институте и нередко «выплёскивал» свои переживания и мысли на страницы вузовской многотиражки «За медицинские кадры» в виде заметок, коротких статей и фельетонов. Иногда он подписывался собственным именем, но чаще использовал псевдоним «Л. Богомилов». Ниже приведены заметка и фельетон, написанные им в 70-е годы.

### **БЕРЕЧЬ НАРОДНОЕ ДОБРО**

Общеизвестно, каких значительных средств требует обучение в институте. Народ идет на такие затраты. Но, к сожалению, все еще не изжито безответственное отношение отдельных студентов и сотрудников к сохранению материальных ценностей, что приводит к немалому перерасходу средств. Еще больший ущерб это наносит делу воспитания. Подход в этом вопросе, очевидно, должен быть таким, чтобы каждый случай порчи имущества в институте не оставался безнаказанным.

Когда, например, в одной из аудиторий студент И. Макаренков разбил оконное стекло, он честно признался в этом, купил (правда, после напоминаний) новое стекло и сам аккуратно его вставил. Но многие ли студенты так поступают? И разве не дело актива групп, когда допускаются отдельными студентами факты безответственного отношения к сохранению материальных ценностей, помочь им правильно оценить свой поступок и исправить содеянное не на словах («я нечаянно, не нарочно, больше не буду»), а на деле.

В институте у нас немало примеров бережного отношения к народному добру. Вот один из них, достойный подражания. Ассистент кафедры нормальной физиологии С.Б. Козлов обнаружил старую, списанную кем-то каталку. Он отремонтировал её, покрасил, и сейчас она облегчает труд препараторов кафедры. Надо беречь имущество, принадлежащее институту, а, следовательно, и государству.

**Л. Богомилов**

### **БЕРЕГИ ЧЕСТЬ С МОЛОДУ (фельетон)**

Около четырех тысяч студентов являются абонентами нашей библиотеки. Берут книги, читают, возвращают... Не все, к сожалению, возвращают. Есть и такие, которые к учебнику относятся варварски. «А чего его блюсти? Во-первых, не роман, во-вторых, казённый». Вот и теряет книга страницы, а иногда испаряется, как влага в пустыне.

Надоедливый же библиотекарь требует: «Отдай!» Просит кафедру: «Задержите зачётку не сдавшего книги, пока он не рассчитается с библиотекой!» Кафедра задерживает. Оставшийся без зачётки студент умоляет: «Отдайте зачётку, мне завтра сдавать, я потом я компенсирую пропажу. Войдите в положение, я очень хороший, очень честный». Сердце не камень. Жалко человека, не исключать же его де-факто из института за пропажу учебника.

Но вот сессия сдана, а расчёта с библиотекой всё нет. И лежат на кафедрах зачётки и другие документы, удостоверяющие, что для их хозяев честное слово ничего не стоит. К таким относятся студенты-второкурсники Г. Зубков, А. Афанасьев, Ю. Аболонко, О. Иванов, Д. Кинёв, В. Михайлов и Ю. Воробьев.

Кое-кто из них может похвастать не одной попыткой обмануть преподавателей. Так, Ю. Воробьев и шпаргалку использует, и зачёт пытается обойти, лишь бы не перетрудиться.

И не понимают подобные студенты, что обманывают они не только государство (оно затратило средства на исчезнувший учебник), преподавателей, своих товарищей-студентов (ждущих нужного им учебника), но и самих себя. Можно ли уважать себя после бесчестного поступка?

Конечно, многое зависит от самих ловкачей. Им следует хорошенько задуматься над своей дальнейшей судьбой. От них самих, от самовоспитания зависит, кем им быть. Честь беречь надо смолоду!

**Л. Богомилов**

Цитируется по газете «За медицинские кадры», 1977 г., издание СГМИ.  
«Беречь народное добро», «Береги честь смолоду», Л. Богомилов.



Профессор Л.С. Рахмилевич у себя дома  
на заслуженном отдыхе. Середина 1990-х годов

Лев Соломонович Рахмилевич скончался 20 ноября 2002 года в г. Смоленске, где и похоронен на Братском кладбище. Светлая память о нём навсегда сохранится в сердцах коллег, учеников, студентов-выпускников, а также в истории вуза и кафедры нормальной физиологии СГМУ.

**Сотрудники кафедры нормальной физиологии:**  
Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Путенкова Л.Ю., Сосин Д.В.,  
Шалаева О.Е., Павлюченкова О.В., Степанов Д.В., Мосин О.А.

Поступила 03.12.2024

Принята к печати 12.12.2024

## РАЗНОЕ

УДК 614.255(470.332)

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.33 EDN: YGFKCE

### РАЗВИТИЕ ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ (СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ) В СМОЛЕНСКОМ РЕГИОНЕ

© Афанасенкова Т.Е., Дубская Е.Е., Голованова Е.Д.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

#### Резюме

**Цель.** Осветить особенности подготовки специалистов по дисциплине «Общая врачебная практика (семейная медицина)» и развитие медицинской помощи по профилю «Врач общей практики (семейный врач)» в Смоленске и Смоленской области.

**Методика.** В исследовании проанализированы особенности организации и работы кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования, где проходят обучение специалисты по дисциплине «Общая врачебная практика (семейная медицина)».

**Результаты.** Врач общей практики (семейный врач) – специалист, широкоориентированный в основных врачебных специальностях и способный оказать многопрофильную амбулаторную помощь при наиболее распространенных заболеваниях и неотложных состояниях.

**Заключение.** Общая врачебная практика (семейная медицина) – одна из форм организации первичной медико-санитарной помощи. Обращение здравоохранения современной России к опыту земской медицины – это признание ее заслуг и веление времени.

**Ключевые слова:** врач общей практики, семейный врач, общая врачебная практика.

### DEVELOPMENT OF GENERAL MEDICAL PRACTICE (FAMILY MEDICINE) IN THE SMOLENSK REGION

Afanasenкова T.E., Dubskaya E.E., Golovanova E.D.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

#### Abstract

**Objective.** General practice is one of the forms of organization of primary health care. The purpose of the study: to highlight the features of training specialists in the discipline "General medical practice (family medicine)" and the development of medical care in the profile "General practitioner (family doctor)" in Smolensk and the Smolensk region.

**Methods.** The study analyzes the features of the organization and work of the Department of General Medical Practice, outpatient therapy with a course of geriatrics at the Faculty of Additional Professional Education, where specialists in the discipline "General Medical Practice (family Medicine)" are trained.

**Results.** A general practitioner (family doctor) is a specialist who is widely oriented in the main medical specialties and is able to provide multidisciplinary outpatient care for the most common diseases and urgent conditions.

**Conclusion.** General practice is one of the forms of organization of primary health care. The appeal of modern Russian healthcare to the experience of zemstvo medicine is a recognition of its merits and the dictates of the time.

**Keywords:** general practitioner; family doctor; general medical practice.

## Введение

Всемирная организация здравоохранения еще в 1978 г. объявила о поэтапном переходе к оказанию первичной медицинской помощи с учетом концепции «врача общей практики (семейного врача)». Учитывая мировые тенденции развития медицины, а также положение, сложившееся в России, Министерство здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) издало Приказ от 26.08.1992 г. №237 «О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача)». В соответствии с ним был декларирован постепенный переход к такой организации медицинской помощи, какая существует в развитых странах, при сохранении того положительного, что было в здравоохранении нашей страны. Этим приказом, а также приказами Минздравмедпрома РФ от 16.02.1995 г. №33 и Минздрава РФ от 27.08.1999 г. №337 в номенклатуре врачебных специальностей и врачебных должностей в учреждениях здравоохранения утверждены новая специальность 040110 «Общая врачебная практика (семейная медицина)» и новая должность – «врач общей практики (семейный врач)». До этого функциональные обязанности семейного врача выполняли участковые терапевты, педиатры и гинекологи. Эта должность – прототип американской GP (general practitioner) – врача общей практики.

В 1991 г. в документе, опубликованном Всемирной организацией национальных колледжей и академических ассоциаций врачей общей практики (WONCA), были сформулированы требования, предъявляемые к этой специальности [4]. Наряду с координацией помощи, которая является важной функцией врача общей практики, подчеркивался комплексный характер медицинской помощи, который отличает общую практику от других медицинских специальностей, так как включает не только лечение, но и профилактику, реабилитацию и укрепление здоровья. В данном документе особо подчеркивалось, что эта помощь должна быть доступной для пациентов в любое время, а роль врачей общей практики (семейных врачей) должна заключаться не только в координации, но и в управлении распределением ресурсов здравоохранения.

В «Положении о враче общей практики (семейном враче)», утвержденном Приказом МЗ РФ от 26.08.1992 г. №237, дано следующее определение профессиональной компетенции этого специалиста: «Врач общей практики – специалист с высшим медицинским образованием, имеющий юридическое право оказывать первичную многопрофильную медико-социальную помощь населению». Там же указано, что врач общей практики, оказывающий первичную многопрофильную медико-социальную помощь семье, независимо от пола и возраста пациентов, одновременно является и семейным врачом.

«Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан», введенными в действие Постановлением Верховного Совета РФ от 22.07.1993 г., предусмотрено право семьи на выбор семейного врача (ст. 22), обеспечивающего ей медицинскую помощь по месту жительства. Статья 59 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» определяет: «Семейный врач – это врач, прошедший специальную многопрофильную подготовку по оказанию первичной медико-санитарной помощи членам семьи независимо от их пола и возраста».

Общая практика – одна из форм организации первичной медико-санитарной помощи. Врач общей практики (семейный врач) – специалист, широкоориентированный в основных врачебных специальностях и способный оказать многопрофильную амбулаторную помощь при наиболее распространенных заболеваниях и неотложных состояниях.

Приказ МЗ РФ от 26.08.1992 г. №237 стал стимулом для создания кафедр семейной медицины в ряде образовательных учреждений. Была открыта кафедра семейной медицины в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), с момента основания кафедры ей заведовал академик РАН И.Н. Денисов – бывший министр здравоохранения и автор вышеупомянутого приказа МЗ. Появились кафедры семейной медицины в Самаре, Хабаровске, Архангельске, Твери, Екатеринбурге и в других регионах РФ. Начиная с 1992-1993 гг. введена подготовка специалистов в клинической ординатуре и переподготовка терапевтов, педиатров, средних медицинских работников в соответствии с утвержденными программами и квалификационными характеристиками по специальности врач общей практики с учетом потребности учреждений.

Приказ МЗ РФ от 26.08.1992 №237 «О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача)» положил начало внедрению новой специальности. Были введены специальность и должность врача общей практики (семейного врача), квалификационные характеристики врача и медицинской сестры общей практики, типовые учебные планы и программы профессиональной подготовки специалистов, определены права и обязанности врача общей практики.



Основой оказания медицинской помощи в Смоленской области выступает ФЗ №323 от 21.11.2011 (ред. 02.07.2021 с изм. и доп. от 01.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в который в последнее время вносится все большее количество новаций, связанных с реформированием здравоохранения, которое стали называть «оптимизацией» или «реорганизацией». Основными источниками правового регулирования отношений при реорганизации в здравоохранении являются Гражданский кодекс РФ и специальные федеральные законы, хотя специализированного закона, по которому оптимизируется здравоохранение не принято [5]. В последнее время активно происходят изменения в здравоохранении, затрагивающие государственное финансирование и регулирование, государственные гарантии бесплатной медицинской помощи [1, 3].

Цель исследования – осветить особенности подготовки специалистов по дисциплине «Общая врачебная практика (семейная медицина)» и развитие медицинской помощи по профилю «Врач общей практики (семейный врач)» в Смоленске и Смоленской области.

## Методика

В исследовании проанализированы особенности организации и работы кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), где проходят обучение специалисты по дисциплине «Общая врачебная практика (семейная медицина)». Сбор материалов для исследования осуществлялся в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ МР), в государственных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) г. Смоленска и Смоленской области.

Статистическая обработка данных осуществлялась на кафедре общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Анализируемые данные вводились в базу таблицы Excel (MS Office 2010). Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 10. Проводили описательную статистику, находили среднее значение параметров, а также доли в структуре явления (%).

## Результаты исследования

**Развитие кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО.** Кафедра поликлинической терапии Смоленского Государственного Медицинского Института была организована 1 сентября 1987 г. приказом Министерства здравоохранения РСФСР от 15 июля 1987 г. №504, которую возглавил доцент Г.А. Никитин и до 2015 года оставался ее руководителем. В 2002 г. он защитил докторскую диссертацию, стал профессором. Никитин Геннадий Алексеевич – автор 100 научных работ, 4 монографий, 9 изобретений, 5 рационализаторских предложений. Научный руководитель 7 кандидатских и 1 докторской диссертаций. В 2006 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ». Являлся «Ветераном труда», был награжден знаком «Отличник здравоохранения». В связи с началом преподавания новой учебной дисциплины – «Общая врачебная практика (семейная медицина)» в 2002 году кафедра была преобразована в «кафедру общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии». Профессиональную переподготовку по общей врачебной практике (семейной медицине), в это время, на базе 1 МГМУ им. Сеченова прошли доцент Д.С. Михалик и ассистент Т.Е. Афанасенкова.

С 2015 г. кафедру общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО возглавляет Елена Дмитриевна Голованова. Окончила с отличием лечебный факультет СГМИ в 1983 г. С 1992-2015 гг. – ассистент, доцент, профессор кафедры терапии ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО. В 2009 г. защитила докторскую диссертацию. Автор 175 научных работ, 16 учебно-методических пособий, 1 монографии, имеет патенты на 3 изобретения и 2 рационализаторских предложения. Научный руководитель 4 кандидатских диссертаций.

Следует подчеркнуть, что кафедра семейной медицины была образована в тот период, когда начала формироваться потребность в подготовке врачей общей практики для практического здравоохранения и большинство врачей, проходивших подготовку, было обеспечено рабочими местами в отделениях общей практики, которые появились в рамках «Городской целевой программы» во всех административных районах Смоленска и области.

Последипломное обучение врачей стало важнейшим разделом работы нового структурного подразделения ВУЗа. На кафедре началась подготовка врачей и клинических ординаторов по специальности «врач общей практики (семейный врач)» в Смоленске, а также в Брянске, Калуге, Орле, Калининграде, Липецке. Были разработаны первые Программы первичной профессиональной переподготовки (ПП) – 576 ч., и общего усовершенствования (ОУ) – 144 ч., и программы двухгодичного обучения в клинической ординатуре. Подготовка врачей общей практики стала осуществляться путем проведения первичной профессиональной переподготовки и повышения квалификации, а также через клиническую ординатуру. Кафедра готовит специалистов, которые успешно работают не только в г. Смоленск и Смоленской области, но и в гг. Брянск, Москва, Калуга, Орел, Мурманск, Калининград, Великий Новгород.

Наряду с длительными формами обучения коллектив кафедры работал над созданием новых образовательных программ, наиболее востребованных в практическом здравоохранении. Так как важным направлением деятельности врача общей практики является профилактика, кафедрой был подготовлен ряд программ краткосрочных циклов тематического обучения, посвященных этой проблеме: «Гериатрические синдромы в работе врача первичного звена», «Вопросы диспансеризации определенных групп взрослого населения» и другие. Эти циклы оказались востребованными не только среди врачей общей практики (семейных врачей), но и участковых терапевтов, в обязанности которых в рамках реализации программ диспансеризации были вменены и профилактическое консультирование пациентов, и целенаправленная работа с группами риска по отказу от курения и опасному для здоровья потреблению алкоголя.

Всесторонняя подготовка специалиста предполагает приобретение знаний, выработку умений, применять теоретические знания, пользоваться ими в жизни, особенно в профессиональной деятельности, выработку практических навыков, а также формирование поведения, навыков общения и качеств личности выпускника.

Задачи занятий по применению знаний: углубление и уточнение знаний, получаемых на лекции и при самостоятельной работе; формирование интеллектуальных умений и навыков расчётов, планирования, анализа и обобщений, познания действующей техники; выработка навыков управления и пользования ими.

Для освоения практических навыков работниками кафедры были приобретены диагностические наборы для офтальмоскопии и оториноскопии с ушными воронками разных размеров, неврологические молотки, лобные рефлекторы, пикфлуометры, набор линз для подбора очков, камертоны медицинские, портативные глюкометры с тест-полосками и одноразовыми ланцетами.

Учитывая важность развития института врачей общей практики, приоритетным направлением преподавательской деятельности кафедры стало обучение врачей в ординатуре и переподготовка участковых терапевтов и участковых педиатров по общей врачебной практике (семейной медицине). За 22 года работы кафедры в ординатуре было подготовлено более 148 ординаторов, а право работать по новой специальности после профессиональной переподготовки получили 630 врачей: Смоленская область – 190 врачей, Брянская – 117, Липецкая – 87, Калининградская – 50, Калужская – 48, Орловская – 37. Учитывая специфику последипломного образования, которая существовала до последнего времени, востребованной формой подготовки являлись и циклы тематического усовершенствования, которые позволяли врачам один раз в пять лет подтвердить свой сертификат. На таких циклах были обучены 86 врачей Смоленска и Смоленской области. В настоящее время врачи общей врачебной практики (семейной медицины) ведут прием населения в 14 из 25 районов Смоленской области.

Клиническим ординаторам предоставляется возможность выбора методов обучения и методов самостоятельного освоения учебного материала, позволяющих сочетать преподавание в крупных и малых группах, обучение с преподавателем и самостоятельное изучение ряда разделов. Кафедра предоставляет будущим специалистам возможность работать в различных ЛПУ (дневных стационарах; диabetологическом центре; поликлиниках; офисах врача общей практики; стационарах: инфекционном, хирургическом, урологическом, детском, акушерском, гинекологическом; госпитале Ветеранов Войн и т.д.). Это позволяет им лучше понять значение коллективной деятельности в обеспечении медицинской помощи. По возможности будущие



специалисты проходят практику на месте будущей работы в качестве помощника семейного врача, что позволяет им познакомиться с ЛПУ и будущими коллегами.

Клинические ординаторы регулярно информируются о ходе выполнения ими учебного плана, что позволяет им выявлять свои достоинства и слабые стороны, сосредоточиться на изучении наиболее сложных для них разделов программы обучения и позволяет совершенствовать как индивидуальные учебные планы, так и рабочую программу обучения. При изучении основного курса после того, как они уже хорошо познакомились с пройденным материалом, предлагается самим составить ситуационные задачи, вопросы в тестовой форме и эталонами решения или ответов. Составление заданий и эталонов решения к ним с полным теоретическим обоснованием требует досконального осмысления учебного материала, комплексного использования знаний, полученных при изучении других дисциплин, повышает интерес к учёбе и способствует более прочному усвоению материала.

Дипломная работа является итогом обучения в клинической ординатуре и предполагает написание не только курсовой работы, но и статьи на основе собранного материала за два года обучения, что позволяет оценить научное, теоретическое и практическое мышление молодого специалиста, его способность делать выводы, прогнозы.

На должность Главного внештатного специалиста по общей врачебной практике (семейной медицине) в 2002 г. был назначен заведующий кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии профессор Никитин Г.А., затем эту должность с 2006 по 2009 гг. занимал доцент кафедры Михалик Д.С., а с 2010 г. доцент кафедры Афанасенкова Т.Е., с 2017 г. – заведующая кафедрой профессор Голованова Е.Д.

С 2010 г. на базе ОГБУЗ «Поликлиника №3» два раза в год проводятся конференции для врачей общей практики (семейных врачей) с приглашением терапевтов, неврологов, психиатров и других узких специалистов. В конференциях принимали участие: врач-психиатр профессор С.В. Ваулин, доцент акушер-гинеколог А.Б. Мельникова, сотрудники кафедры: профессор Г.А. Никитин, профессор Е.Д. Голованова, профессор Д.С. Михалик, доценты – И.А. Аргунова, Т.Е. Афанасенкова, Т.Н. Янковая и другие.

Реализация разнонаправленной и интенсивной педагогической деятельности была бы невозможна, если бы в педагогический состав кафедры не входили высокопрофессиональные преподаватели, занимающиеся вопросами подготовки врачей общей практики, которые сегодня хорошо известны не только в нашем городе. Это профессор кафедры Е.Д. Голованова, доценты кафедры: И.А. Аргунова, Т.Е. Афанасенкова, Т.Н. Янковая, Н.Е. Титова, В.В. Руссионов. Важную роль в реализации идеологии подготовки семейных врачей играют молодые ассистенты, которые укрепили связи кафедры с практическим здравоохранением, в недавнем прошлом аспиранты кафедры: Е.Е. Дубская, К.В. Айрапетов, Ю.М. Филиппова. Все они совмещают педагогическую деятельность с работой в практическом здравоохранении по этой специальности.

**Научно-исследовательская работа.** Научные исследования на кафедре проводились по проблемам заболеваний желудочно-кишечного тракта, бронхолёгочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний. После ординатуры в аспирантуре проучились: Филиппова Ю.М., Абрамова Е.С., Дубская Е.Е., Ильющенков П.А., Мамонтова В.В., Моисеенкова Л.С. Итогом плодотворных научных исследований стали защиты пяти кандидатских диссертаций: Максименковой (Мамонтовой) Виктории Вячеславовны «Оптимизация диагностики и приверженности к лечению у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в амбулаторных условиях» (2009 г.), Моисеенковой Людмилы Сергеевны «Комплексные подходы к дифференциальной диагностике заболеваний желчевыводящих путей в амбулаторных условиях» (2011 г.), Абрамовой Елены Сергеевны «Пути повышения эффективности эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью в поликлинических условиях» (2012 г.), Филипповой Юлии Михайловны «Сравнительная оценка влияния физических тренировок, психологического тренинга и обучения пациентов на эффективность лечения артериальной гипертензии» (2021 г.), Дубской Елены Евгеньевны «Отдаленные результаты лечения больных с язвенной болезнью и хроническим гастритом, ассоциированными с *helicobacter pylori*, микст-инфекцией» (2022 г.).

Работа семейных врачей предусматривает наблюдение за пожилыми пациентами. Преподаватели кафедры имеют опыт обучения по специальности «Гериятрия». В 2018-2019 гг. коллектив кафедры провел региональный фрагмент исследования по научной программе «ЭВКАЛИПТ» («Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возрастных ассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах Российской Федерации с различными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками»). Исследование

проводилось в рамках государственного задания МЗ РФ. Организатор исследования – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Российской геронтологический Научно-клинический центр МЗ РФ, г. Москва. По Смоленскому району координатором исследования была заведующий кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ МР профессор Е.Д. Голованова. Обследовано 300 пациентов пожилого и старческого возраста в трех возрастных группах 65-74, 75-84 и старше 85 лет. Получены данные по специальному протоколу о распространенности возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний, гериатрических синдромов, старческой астении у людей старше 65 лет, что позволило проанализировать вклад этих заболеваний в показатели общего здоровья, когнитивного и функционального статуса для оптимизации лечения лиц старшей возрастной группы, разработать единый стандарт оказания медицинской помощи пожилым людям, соответствующий современным требованиям и уровню научных достижений в гериатрии.

В 2018 г. состоялся второй конкурс на предоставление грантов Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества. С проектом «Жить долго и здорово! (проект по сохранению и укреплению здоровья людей старшего поколения с использованием метода комплексной гериатрической оценки) Автономная некоммерческая организация «Женщины Смоленщины» стала победителем конкурса, а Смоленский Государственный медицинский университет стал партнером проекта. Было проведено исследование состояния здоровья с помощью метода комплексной гериатрической оценки (КГО) у 180 пациентов старше 65 лет (35 мужчин, 145 женщин в возрасте 65-92 года) в трех районных центрах Смоленской области (г. Рудня, г. Демидов, г. Велиж) в период с февраля 2019 по ноябрь 2019 г. Обследование проводилось на базах Центров комплексного социального обслуживания населения. Кафедра общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО проводила организационные, информационные, консультативные и исследовательские мероприятия в целевых группах населения. Протоколы КГО заполнялись студентами 6 курса лечебного факультета и клиническими ординаторами кафедры. Консультации пациентов с заполнением заключения гериатра и рекомендациями по коррекции гериатрических синдромов проводились сотрудниками кафедры. Помимо КГО, пациентам проводилось тестирование сердечно-сосудистой системы на кардиовизоре, экспресс-тестирование крови на холестерин и глюкозу, исследование композиционного состава тела методом биоимпедансометрии. По итогам проведенной диагностики каждый участник получил индивидуальные рекомендации по оптимальной физической активности и нагрузке, правильному питанию, а также 4 вида просветительских буклетов: «Питание для пожилых людей», «Основные рекомендации по обустройству дома пожилого человека», «Основные рекомендации по физической активности для пожилых людей», «Особенности питания пожилых людей во время поста». Каждому пациенту выдано заключение о результатах комплексной гериатрической оценки и выявленных гериатрических синдромах, составлен индивидуальный план ведения пациента.

21 ноября 2019 г. состоялась итоговая конференция «Актуальные вопросы гериатрии в работе врача первичного звена», на которой были представлены итоги проделанной работы. В конференции приняли участие 88 врачей первичного звена, клинические ординаторы, студенты 6 курса лечебного факультета, специалисты социальной защиты.

**Некоторые суммарные показатели деятельности врачей общей практики (семейных врачей) в Смоленске и Смоленской области за 2018-2022 гг. (по данным сводных отчетов главного внештатного специалиста).** Смоленская область является дотационным регионом с плохой демографией. В Смоленской области наблюдается резкое сокращение населения (с 985,5 тыс. чел. в 2010 г. до 934,9 тыс. чел. в 2020 г. (после войны, в 1946 г. – 1240,0 тыс. чел.)) и сосредоточение его в городском секторе (в 1946 г. – 15,2%, в 1970 г. – 47,5%, в 2020 г. – 71,8% населения). Вместе с тем количество умерших на 1000 чел. в 2020 г. составило 17,2 чел., в 2010 г. – 18,4 чел. (в 1990 г. – 13,3 чел.). Количество умерших жителей региона в 2020 г. вдвое превышает количество родившихся (11002 чел. умерших, при 5033 чел. – родившихся). То есть население региона активно вымирает. Уровень естественной убыли составлял в 2020 г. (-9) [2].

Первые центры врачей общей практики (семейных врачей) в Смоленске (такие как в ОГБУЗ «Поликлиника №3, ОГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №1») были созданы в 2004-2005 гг.

На основе данных сводного отчета главного специалиста по общей врачебной практике (семейной медицине) профессора Е.Д. Головановой, рассчитаны и проанализированы в динамике за 2018-2022 гг. основные показатели деятельности врачей общей практики (семейных врачей).

Количество врачей общей практики (ВОП) уменьшилось, пик сокращения кадрового состава приходится на 2019 г., и составил 10%. На 01.01.2024 год количество специалистов, осуществляющих деятельность по специальности «общая врачебная практика (семейная медицина)» по Смоленской области в целом составил 73 врача. В целом по области не хватает 27 врачей общей практики (семейных врачей).

Дефицит кадров сыграл «злую шутку» во время пандемии COVID-19, в сравнении с «доковидным периодом», так как количество посещений повысилось в 1,5-2 раза. Продолжение пандемии показало значительную нагрузку на ВОП, особенно в районах.

**Общая смертность населения в г. Смоленск и Смоленской области (по данным отчетов врачей общей практики – семейных врачей) в %.** Самые высокие показатели смертности приходятся на 2021 гг., это можно связать с пандемией Covid-19 (рис. 1.). Самый главный фактор риска – возраст. Пациенты в возрасте от 80 лет имеют в 20 раз более высокий риск смерти от COVID-19, чем люди 50-59 лет. Имеет значение и пол: мужчины умирают от этого недуга в 1,59 раза чаще, чем женщины.

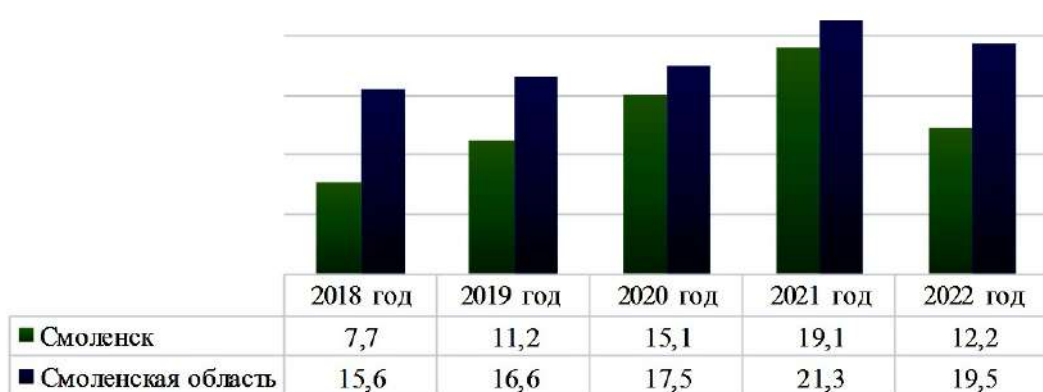


Рис. 1. Общая смертность населения в г. Смоленск и Смоленской области (по данным отчетов врачей общей практики – семейных врачей) в %

С повышенным риском смерти от новой коронавирусной инфекции (НКВИ) оказались сопряжены респираторные заболевания, тяжёлая астма, сахарный диабет, ожирение (особенно при индексе массы тела более 40), хронические заболевания сердца и печени, а также аутоиммунные и неврологические патологии.

Показатели общей смертности, в том числе и смертности в трудоспособном возрасте продолжают оставаться на высоком уровне, по сравнению с 2018-2019 гг., но можно отметить, что динамика общей смертности по г. Смоленск приближается к показателю 2019 г., и составила в 2022 г. 12,2%, а в 2023 г. она снизилась (по сравнению с 2022 г.) до 11,2 на 1000 населения.

Выявление онкологической патологии на ранних стадиях (1-2) по отношению к поздним (3-4) составила по г. Смоленск (81/50) в абсолютных числах, т.е. примерно 62%/38% по данным суммирования отчетов специалистов врачей общей практики (семейных врачей) в районах и городских поликлиниках. Выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях (1-2) по сравнению с поздними (3-4) по области, в 2023 г., имела также небольшую положительную динамику (253/207) (55%/45%). Повышение эффективности выявления данной патологии связано с работой выездных диагностических комплексов, оснащением ЛПУ современной диагностической аппаратурой и расширением клинико-лабораторного обследования пациентов на местах, открытием центров амбулаторной помощи по онкологии, а также с окончанием пандемии и освобождением времени у врачей для профилактической работы с населением.

**Временная нетрудоспособность.** Одним из важных экономических показателей в здравоохранении является «заболеваемость с временной утратой трудоспособности», данный показатель является основным в оценке здоровья рабочих, он характеризует распространённость тех случаев заболеваемости работающих, которые повлекли за собой невыход на работу.

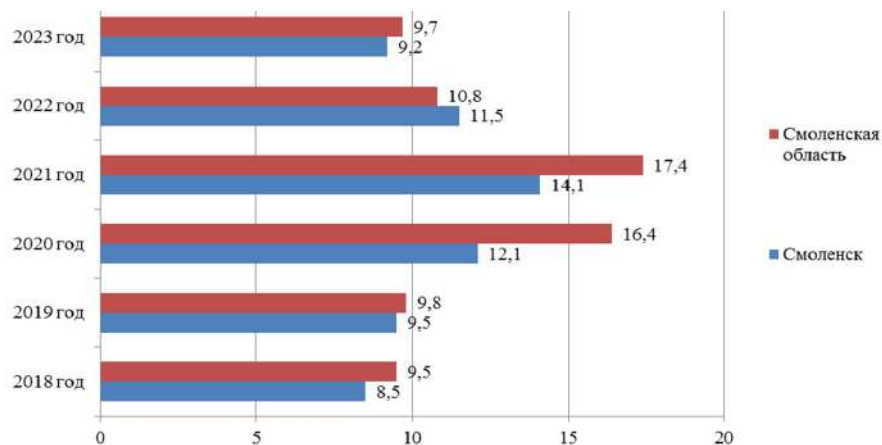


Рис. 2. Временная нетрудоспособность в %

Средняя длительность пребывания больных на листке нетрудоспособности в 2023 г. снизилась по сравнению с 2022 г. по области (10,8 на 1000 в 2022 г. – 9,7 в 2023 г.) и городу Смоленск с 11,5 в 2022 до 9,2 в 2023 г. (рис. 2.). Это связано с уменьшением случаев коронавирусной инфекции.

**Выход на инвалидность.** Выход на инвалидность в 2023 г. (рис. 3) можно связать с осложнениями НКВИ, резко увеличивающими сердечно-сосудистую патологию. Отмечено, что в 2021 г. он был низкий, так как в этот период инвалидность гражданам продлевалась и оформлялась дистанционно. В 2023 г. выход на инвалидность по области на 1000 населения составил 3,4 (увеличение показателя) по сравнению с 2022 г. – 2,75, а по г. Смоленск 1,3 – 2023 г. против 1,83 – 2022 г. (снижение показателя).

Как в Смоленске, так и в области диспансеризация инвалидов великой отечественной войны (ВОВ), участников ВОВ, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, воинов интернационалистов, проводится в 100% случаев, при необходимости маломобильные инвалиды и участники ВОВ осматриваются и обследуются на дому.

Прививочная работа, как в городе, так и в районе, проводится по плану, согласно национальному календарю прививок.

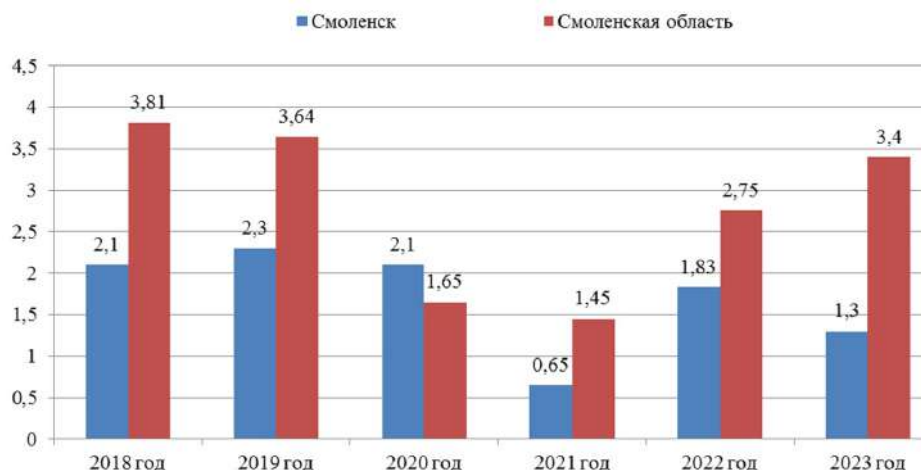


Рис. 3. Выход на инвалидность

## Заключение

Семейная медицина, официально признанная государством, довольно молода, хотя имеет глубокие исторические корни. Она переживала разные времена, ей пришлось добиваться

признания общественности и представителей официальной медицины, а также находить пути привлечения интереса студентов-медиков к этой проблеме.

Стратегия развития здравоохранения в РФ на 2015-2030 гг. предусматривает усиление первичной медико-санитарной помощи, реализацию профилактических программ, включая диспансеризацию населения, внесение изменений в систему подготовки кадров для здравоохранения с акцентом на подготовку врачей общей практики (семейных врачей).

Обращение здравоохранения современной России к опыту земской медицины – это признание ее заслуг и веление времени.

## Литература (references)

1. Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Базарова И.Н. Финансирование здравоохранения в 2020 году: приоритеты в рамках национального проекта «Здравоохранение» // Менеджер здравоохранения. – 2020. – №1. – С. 62-72. [Kadyrov F.N., Obuhova O.V., Bazarova I.N. *Menedzher zdravooohraneniya*. Health Care Manager. – 2020. – N1. – P. 62-72. (in Russia)]
2. Сапожникова С.М., Чудакова С.А., Ковалева Л.Ф. и др. Оценка здравоохранения и направления развития системы здравоохранения Смоленской области // Московский экономический журнал. – 2022. – №5. – С. 404-416. [Sapozhnikova S.M., CHudakova S.A., Kovaleva L.F. i dr. *Moskovskij ekonomicheskij zhurnal*. Moscow Economic Journal. – 2022. – N5. – P. 404-416. (in Russia)]
3. Турчаева Н.Р. Здравоохранение и состояние здоровья населения в Калужской области // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – Т.62, №4. – С. 187-196. [Turchaeva N.R. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. Healthcare of the Russian Federation. – 2018. – V.62, N4. – P. 187-196. (in Russia)]
4. Dr Justin Allen. The European definition of general practice (family medicine) // Wonca Europe. – 2002. – P. 48.
5. Uskov A., Novikova N., Lukasheva O. et al. Territory development: past, present, future. 2020 // Territory development: past, present, future. – Yelm, WA, USA: Science Book Publishing House, 2020. – P. 268.

## Информация об авторах

*Афанасенкова Татьяна Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: afanasenkovatatjanasgma@rambler.ru

*Дубская Елена Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dubsckaia.elena@yandex.ru

*Голованова Елена Дмитриевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.09.2024

Принята к печати 12.11.2024