

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2022, том 12, № 2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин (главный редактор)
И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)
М. А. Плотникова (ответственный секретарь)
В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л. Дубаске (Вашингтон, США), *Е. В. Евстафьева* (Симферополь, Россия),
В. П. Завьялов (Турку, Финляндия), *И. Л. Кляритская* (Симферополь, Россия),
Я. Коки (Люблин, Польша), *Ю. Л. Криворутченко* (Симферополь, Россия),
А. В. Матвеев (Симферополь, Россия), *О. Матсуо* (Осакасама, Япония),
В. Ю. Михайличенко (Симферополь, Россия), *С. Н. Орлов* (Монреаль, Канада),
А. В. Петров (Симферополь, Россия), *А. Петросян* (Оаха, США),
М. Покорский (Ополе, Польша), *О. А. Притуло* (Симферополь, Россия),
А. Г. Резников (Киев, Украина), *И. Д. Сапегин* (Симферополь, Россия),
Г. М. Тарман (Инсбрук, Австрия), *Т. Трояновский* (Люблин, Польша),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия), *Я. М. Шуба* (Киев, Украина),
А. Б. Хайтович (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Средневековые больницы»
(старейшая больница La Grand 'Chambre des Povres во Франции, основанная в 1443 году).

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»
Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
E-mail: cjест_ma@mail.ru

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787
от 18 мая 2015 г.

Индекс издания ISSN: 2244-6444 (печатная версия), 2244-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученых степеней доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 1.5.2. Биофизика (медицинские науки),
- 1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки),
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки),
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки),
- 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки),
- 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки);
- 1.5.23. Биология развития, эмбриология (медицинские науки);
- 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки);
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки);
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки);
- 3.3.5. Судебная медицина (медицинские науки);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

В соответствии с вышеуказанным Приказом действие прежней Номенклатуры научных специальностей пролонгировано на период действия диссертационных советов для завершения защит подготовленных диссертационных исследований до 16 октября 2022 г.

- 03.01.07 – Молекулярная генетика (биологические науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 03.01.08 – Биоинженерия (биологические науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 03.03.02 – Антропология (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 03.03.03 – Иммунология (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки) (действует до 16.10.2022 г.);

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80124

Рекомендован к печати Ученым советом
Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
(протокол № 4 от 28 апреля 2022)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.

© Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Андреева И. В., Телия В. Д., Симаков Р. Ю. ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЖИВОТНЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ	5
Andreeva I. V., Telia V. D., Simakov R. Yu. CHANGES OF ANIMALS' PORTAL HEMODYNAMICS PARAMETERS IN DIFFERENT AGE PERIODS	5
Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Паринов Р. А., Кризская С. С. ОЦЕНКА РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКИ ЗАБОРА МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ НОСОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС	13
Berest I. Ye., Tananakina T. P., Teleshova O. V., Parinov R. A., Krizskay S. S. ESTIMATION OF THE METHOD OF EXTRACTION THE CILIATED EPITHELIUM OF THE NASAL SEPTUM IN LABORATORY RATS	13
Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С. ПОВТОРЯЕМОСТЬ ОЦЕНКИ ВОСПРИЯТИЯ РАЗНЫХ ВЕЛИЧИН ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ	21
Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S. REPEATABILITY OF ASSESSMENT OF PERCEPTION OF DIFFERENT VALUES OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE	21
Демяшкин Г. А., Боровая Т. Г., Корякин С. Н., Вадюхин М. А., Щекин В. И. РЕАБИЛИТАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО НАРУШЕННОГО СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИМЕНЕНИЕМ ФАКТОРОВ РОСТА ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ	28
Demyashkin G. A., Borovaya T. G., Koryakin S. N., Vadyukhin M. A., Shchekin V. I. REHABILITATION OF EXPERIMENTALLY IMPAIRED SPERMATOGENESIS USING PLATELET-RICH PLASMA GROWTH FACTORS	28
Евстафьева Е. В., Слусаренко А. Е., Залата О. А. РТУТЬ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ФОНОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В ГОРОДСКОЙ СРЕДЕ НА ТЕРРИТОРИИ КРЫМА	33
Evstafyeva E. V., Slusarenko A. E., Zalata O. A. MERCURY-INDUCED EFFECTS ON THE IMMUNE SYSTEM OF ADULTS AND CHILDREN UNDER BACKGROUND EXPOSURE IN URBAN ENVIRONMENT IN THE CRIMEA	33
Серебряков А. А., Коханов А. В. ДИНАМИКА ЛАКТОФЕРРИЦИНА И АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В КРОВИ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ	41
Serebryakov A. A., Kokhanov A. V. DYNAMICS OF LACTOFERRICIN AND ALPHA-FETOPROTEIN IN RABBITS' BLOOD AFTER VARIOUS VARIANTS OF LIVER DAMAGE	41

Соснин Д. А., Островский О. В., Рогова Л. Н., Попова Т. А., Лютикова А. А., Ломинога К. В.	
МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ НЕПОЛНОЙ ОБСТРУКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	49
Sosnin D. A., Ostrovskiy O. V., Rogova L. N., Popova T. A., Lutikova A. A., Lominoga K. V.	
THE MECHANISM OF KIDNEY TISSUE DAMAGE IN INCOMPLETE OBSTRUCTION OF THE LOWER URINARY TRACT	49
Тофан Ю. В., Харченко В. З., Демьяненко С. А., Морозова М. Н., Чегодарь Д. В., Марченко Н. В., Кириченко В. Н., Овчаренко Е. Н.	
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА.....	54
Tofan Y. V, Kharchenko V. Z., Demyanenko S. A., Morozova M. N., Chegodar D. V., Marchenko N. V., Kirichenko V. N., Ovcharenko E. N.	
CLINICAL AND PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF THE USE OF SILVER NANOPARTICLES IN THE TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS.....	54
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
HISTORY OF MEDICINE	
Хайтович А. Б.	
ПРОФЕССОРА КАФЕДРЫ: ПЯТКИН КИРИЛЛ ДМИТРИЕВИЧ ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ МИКРОБИОЛОГИИ В ПОСЛЕВОЕННЫЙ ПЕРИОД И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА	61
Khaitovich A. B.	
PROFESSORS OF THE DEPARTMENT: PYATKIN KIRILL DMITRIEVICH HEAD OF THE DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY IN THE POST-WAR PERIOD AND IMPROVEMENT OF THE EDUCATIONAL AND METHODOLOGICAL SUPPORT OF THE EDUCATIONAL PROCESS	61
ОБЗОРЫ	
REVIEWS	
Абдуганиева Ш. Х., Никонорова М. Л.	
ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ.....	73
Abduganieva Sh. Kh., Nikonorova M. L.	
DIGITAL SOLUTIONS IN MEDICINE	73
Дмитриевская М. И., Аблямитова Э. А., Эмирасанова У. Р.	
МОЛНУПИНАВИР - НОВОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	86
Dmitrievskaya M. I., Ablyamitova E. A., Emirsanova U. R.	
MOLNUPIRAVIR IS A NEW EFFECTIVE DRUG AGAINST CORONAVIRUS INFECTION.	86

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЖИВОТНЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Андреева И. В., Телия В. Д., Симаков Р. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390026, г. Рязань, Россия

Для корреспонденции: Андреева Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

For correspondence: Andreeva I. V., MD, Professor of the Department of Urology with Surgical Diseases course, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Information about authors:

Andreeva I. V., <http://orcid.org/0000-0001-6946-3036>

Telia V. D., <http://orcid.org/0000-0001-7449-8583>

Simakov R. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3950-2943>

РЕЗЮМЕ

Одним из актуальных вопросов ранней диагностики патологии печени является изучение возрастных и половых особенностей портальной гемодинамики. Исследование проведено на 60 крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В первую группу вошло 20 крыс в возрасте 1 мес, во вторую – 20 крыс в возрасте 6–12 мес и в третью – 20 крыс в возрасте более 18–24 мес. Изучение гемодинамики воротной вены печени выполняли с помощью ультразвукового сканера под золетил-ксилазиновым наркозом. Исследовали качественные и количественные показатели кровотока в воротной вене печени натощак. Установлено, что у молодых животных (I возрастная группа) показатели портальной гемодинамики имели большие числовые значения у самок по сравнению с самцами. Среди крыс среднего возраста (II возрастная группа) показатели диаметра, поперечного сечения и объемной скорости кровотока в воротной вене возрастали у самцов, а показатели линейной скорости кровотока – у самок. Среди пожилых животных (III возрастная группа) показатели диаметра воротной вены были больше у самок, а линейной и объемной скорости кровотока – у самцов. С увеличением возраста у животных достоверно увеличивались диаметр и площадь поперечного сечения воротной вены. Статистически значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока от возраста не выявлено. Зависимости показателей портальной гемодинамики от массы животных не обнаружено.

Ключевые слова: ультразвуковая доплерометрия, ультразвуковое дуплексное сканирование, воротная вена, портальная гемодинамика, возрастные изменения, беспородные крысы.

CHANGES OF ANIMALS' PORTAL HEMODYNAMICS PARAMETERS IN DIFFERENT AGE PERIODS

Andreeva I. V., Telia V. D., Simakov R. Yu.

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

SUMMARY

One of the urgent issues of early diagnosis of liver pathology is the study of age and gender characteristics of portal hemodynamics. The study was conducted on 60 rats of both sexes weighing 120-270 g, divided into three age groups. The first group included 20 rats aged 1 month, the second - 20 rats aged 6-12 months and the third - 20 rats aged more than 18-24 months. Hemodynamics of the portal vein was studied using an ultrasound scanner under zoletil-xylazine anesthesia. Qualitative and quantitative indicators of blood flow in the portal vein on an empty stomach were investigated. It was found that in young animals (age group I), portal hemodynamics indicators had large numerical values in females compared to males. Among middle-aged rats (age group II), indicators of diameter, cross-section and volumetric blood flow velocity in the portal vein increased in males, and indicators of linear blood flow velocity increased in females. Among the elderly animals (age group III), the indicators of the diameter of the portal vein were higher in females, and the linear and volumetric blood flow velocity – in males. With increasing age, the diameter and cross-sectional area of the portal vein significantly increased in animals. Statistically significant changes in linear and volumetric indicators of blood flow from age were not revealed. The dependence of portal hemodynamic parameters on the mass of animals was not found.

Key words: ultrasonic Doppler, ultrasound duplex scanning, portal vein, portal hemodynamics, age-related changes, mongrel rats.

В последние десятилетия во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени [1-4]. В структуре этих пациентов преобладают лица с неалкогольной жировой болезнью печени [5; 6]. При этом неалкогольная жировая болезнь печени, наряду с алкогольной болезнью печени и стеатогепатитом, является не просто маркером, но и фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [7].

В настоящее время наиболее доступным неинвазивным методом визуализации структуры печени и ее сосудистой системы является ультразвуковое исследование (УЗИ) [8]. Что касается исследования параметров гемодинамики, среди неинвазивных методик наиболее значимым методом является ультразвуковая доплерометрия [4]. УЗИ играет важную роль в определении диаметра воротной вены (ВВ), скорости и направлении кровотока, исследовании спектра кровотока в печеночных венах [9]. Изучены показатели портальной гемодинамики у здоровых людей [4]. Нормальная скорость кровотока в ВВ составляет от 20 до 40 см/с. Показатель значительно снижается при циррозе печени, причем наблюдается обратная зависимость между тяжестью цирроза и скоростью кровотока в ВВ [10].

Известно, что возрастная перестройка сосудов является фактором старения организма. Важную роль в этом процессе отводят состоянию функции эндотелия [11; 12]. При этом недостаточно исследованы особенности возрастной перестройки ВВ как одного из ведущих сосудов, регулирующих гемодинамику печени.

Цель настоящего исследования – изучить показатели портальной гемодинамики крыс различного пола и возраста с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УДС) и доплерометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в виварии на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В первую группу вошло 20 крыс в возрасте 1 мес, во вторую – 20 крыс в возрасте 6-12 мес и в третью – 20 крыс в возрасте более 18-24 мес. Учитывая среднюю продолжительность жизни беспородных крыс в лабораторных условиях, возраст крыс в первой группе соответствовал юношескому возрасту у людей, во второй группе – зрелому возрасту, в третьей группе – пожилому возрасту. В каждой возрастной группе было поровну самцов и самок. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоноч-

ных животных», которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), «Принципов надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015г.), приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14) [13]. Эвтаназию животных осуществляли передозировкой золетила.

УДС и доплерометрию крыс проводили на ультразвуковых сканерах Vivid 3 GE (Нидерланды), Sonosite Titan (США) линейными высокочастотными датчиками 5-12 МГц.

В условиях наркоза (золетил 20-40 мг/кг массы, ксилазин 5-10 мг/кг массы) крысу фиксировали к подставке в положении лежа на спине за четыре конечности. Шерсть в проекции зоны сканирования обильно смазывали гелем для ультразвуковых исследований.

У всех животных проводили сканирование печени в режиме серой шкалы (В-режим) и исследование показателей кровотока в ВВ, каудальной полой вене и брюшном отделе аорты (рис. 1). Технология исследования ВВ крысы включала сканирование в двух плоскостях – продольной и поперечной. В поперечной плоскости изображение ВВ в режиме серой шкалы получали в воротах печени кпереди от передней поверхности грудных позвонков в виде трубчатого анэхогенного образования с тонкой гиперэхогенной стенкой. В продольной плоскости оценивали состояние просвета, хода вены, измеряли ее диаметр [14].

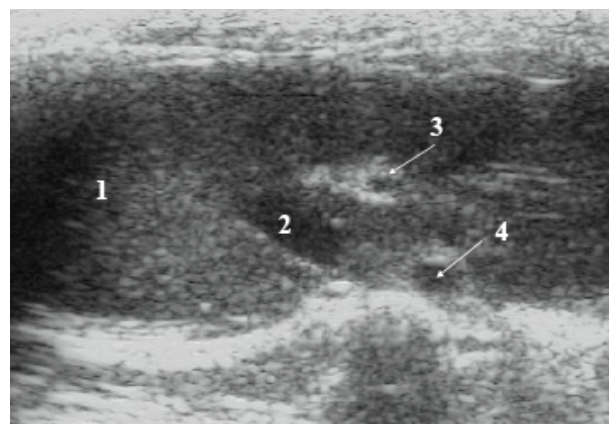


Рис. 1. Визуализация печени, брюшного отдела аорты, воротной и каудальной полой вены крысы при поперечном сканировании в В-режиме. 1 – печень, 2 – каудальная полая вена, 3 – воротная вена, 4 – брюшной отдел аорты.

Затем получали цветное окрашивание потока крови в ВВ в режиме цветового доплеровского картирования кровотока, проводили оптимизацию настроек прибора. После этого в спектральном доплеровском режиме определяли спектр кровотока в ВВ. Анализ кривой проводили в режиме автоматической или ручной трассировки с определением количественных показателей кровотока с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера.

К качественным параметрам кровотока относили: наличие/отсутствие кровотока, характер доплеровского спектра, наличие/отсутствие отраженных сигналов внутри сосуда [15]. К количественным показателям относили: диаметр сосуда (D), см; пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), см/с; максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), см/с; усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV), см/с.

По данным В. Г. Лелюк и С. Э. Лелюк (2002), Vps в артериях характеризует амплитуду систолического пика, Ved – максимальную величину скорости кровотока в конце диастолы, TAV является результатом усреднения составляющих спектрального распределения за один или несколько сердечных циклов. Оценка показателей венозной гемодинамики, в том числе в ВВ, значительно сложнее, однако в большинстве случаев используют те же показатели, что и для артерий [15].

Также рассчитывали дополнительные параметры гемодинамики в ВВ:

- площадь поперечного сечения сосуда (S), $S = \pi D^2 / 4$, см²;
- объемную скорость кровотока (Q), $Q = S \times TAV \times 60$, мл/мин;
- показатель отношения объемной скорости кровотока к 100 г массы животного (Q/100 г), Q/100.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AXA003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли: среднюю арифметическую выборки (M); ошибку средней арифметической выборки (m); вероятность ошибки (P); квартиль – отношение медианы к максимальному и минимальному показателям выборки (δ), t-критерий Стьюдента. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. При распределении данных, отличном от нормального, в независимых выборках статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Наличие связи между исследуемыми группами опре-

деляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех животных I возрастной группы был визуализирован кровоток в ВВ, отраженные сигналы, характеризующие наличие внутрисосудистых образований, отсутствовали. Спектр кровотока в ВВ был однонаправленным (монофазным) с легкими колебаниями огибающей спектра (рис. 2). При этом максимальная скорость в ВВ соответствовала систоле (Vms), а минимальная – концу диастолы (Ved).

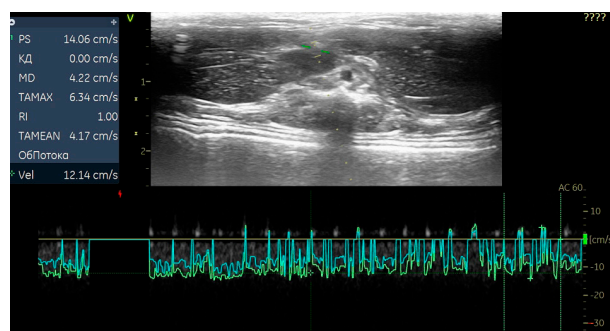


Рис. 2. Особенности спектра кровотока в воротной вене у животных I возрастной группы: однонаправленный (гепатопетальный) с легкими колебаниями огибающей спектра.

Появление больших систолических пиков на спектре портального кровотока ($Vms/Ved < 0,5$) было расценено как совмещение спектра кровотока ВВ со спектром печеночной артерии, которая проходит рядом с ВВ (рис. 3).

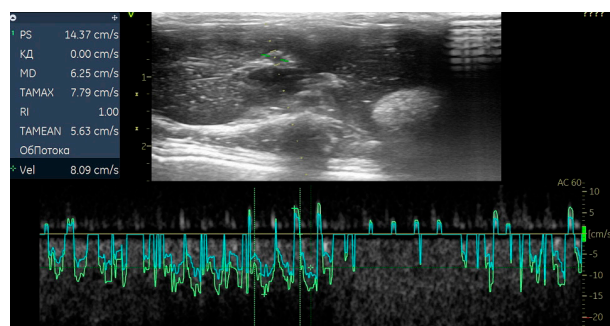


Рис. 3. Появление на спектре кровотока в воротной вене высоких систолических пиков, обусловленных пульсацией печеночной артерии у животных I возрастной группы.

В I возрастной группе выявлены незначительные половые различия исследуемых показателей портальной гемодинамики с небольшим преобладанием у самок – на 0,88% для показателя D, на 2,97% для S, на 2,81% для Vms, на 1,17% для TAV, на 3,58% для Q, на 3,58% для Q/m. Только один показатель Ved у самцов был на 1,21% больше, чем у самок (табл. 1).

Таблица 1

Показатели портальной гемодинамики у животных различного пола и возраста

№ п/п	Статистические критерии	Показатели портальной гемодинамики						
		D	S	Vms	Ved	TAV	Q	Q/m
I возрастная группа								
1	Диапазон колебаний показателя (группа)	0,08 - 0,14	0,005 - 0,015	5,68 - 17,66	2,21 - 17,01	4,23 - 14,29	1,78 - 7,97	0,014 - 0,038
2	M±m (группа)	0,114±0,010	0,010±0,002	11,21±3,01	7,40±2,53	9,33±2,31	5,66±2,76	0,026±0,005
3	M±m (самцы)	0,113±0,010	0,0098±0,0018	11,05±3,21	7,50±2,67	9,28±2,84	5,66±2,76	0,027±0,012
4	M±m (самки)	0,114±0,011	0,0101±0,0019	11,37±2,81	7,41±2,38	9,39±1,76	5,87±1,84	0,028±0,008
5	R (самцы/самки)	0,46	0,60	0,79	-0,31	0,28	0,35	0,34
II возрастная группа								
6	Диапазон колебаний показателя (группа)	0,08 - 0,14	0,005 - 0,015	9,21 - 19,15	3,73 - 10,43	7,35 - 12,66	3,20 - 11,37	0,015 - 0,045
7	M±m (группа)	0,114±0,012	0,010±0,002	14,43±2,99	5,93±1,45	10,18±1,24	6,40±1,79	0,027±0,006
8	M±m (самцы)	0,118±0,010	0,0110±0,002	14,23±2,51	5,79±1,39	10,01±0,95	6,66±1,50	0,028±0,005
9	M±m (самки)	0,110±0,012	0,0097±0,002	14,62±3,47	6,07±1,49	10,35±1,48	6,13±2,09	0,028±0,005
10	R (самцы/самки)	0,31	0,32	-0,35	0,44	-0,19	0,26	0,25
III возрастная группа								
11	Диапазон колебаний показателя (группа)	0,110 - 0,190	0,009 - 0,028	6,54 - 18,56	2,17 - 8,08	2,44 - 10,63	1,78 - 7,97	0,009 - 0,035
12	M±m (группа)	0,131±0,014	0,014±0,003	11,34±3,04	5,02±1,54	8,16±1,86	6,29±1,76	0,023±0,006
13	M±m (самцы)	0,122±0,010	0,012±0,002	12,90±2,46	5,74±1,43	9,32±1,67	6,62±1,59	0,025±0,005
14	M±m (самки)	0,138±0,015	0,016±0,003	9,33±2,40	4,10±1,10	6,72±1,37	6,43±2,49	0,023±0,008
15	R (самцы/самки)	0,46	0,50	-0,32	-0,62	-0,19	0,09	-0,004

Примечание: D – диаметр (см), S – площадь поперечного сечения (см²), Vms – максимальная систолическая скорость кровотока (см/с), Ved – конечная диастолическая скорость кровотока (см/с), TAV – усредненная во времени средняя скорость кровотока (см/с), Q – объемная скорость кровотока (мл/мин), Q/m – отношение объемной скорости кровотока к массе животного (мл/мин/г), M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической.

У всех животных II возрастной группы качественные показатели кровотока в ВВ (наличие кровотока, его направление, характер спектра) не отличались от таковых в I возрастной группе.

Во II возрастной группе выявлены следующие половые различия исследуемых показателей портальной гемодинамики: показатели диаметра и объемной скорости кровотока были

больше у самцов (показатель D – на 7,27%, S – на 13,40%, Q – на 8,65%, Q/m – на 7,69%), а показатели линейной скорости кровотока – у самок (Vms – на 2,67%, Ved – на 4,61%, TAV – на 3,29%) (табл. 1).

Обнаружены возрастные изменения большинства показателей портальной гемодинамики: показатели диаметра и объемной скорости

кровотока были больше у крыс II возрастной группы по сравнению с I (показатель D – на 0,44%, Vms – на 28,72%, TAV – на 9,11%, Q – на

13,07%, Q/m – на 3,85%), показатель Ved уменьшился на 19,86%, а показатель S не изменился (табл. 2).

Таблица 2

Статистические критерии различий показателей портальной гемодинамики у животных различных возрастных групп

№ п/п	Статистические критерии	Показатели портальной гемодинамики						
		D	S	Vms	Ved	TAV	Q	Q/m
1	t-критерий (группы I и II)	0,36	0,14	0,76	0,78	0,81	0,46	0,33
2	P (группы I и II)	0,97	0,89	0,46	0,44	0,42	0,65	0,79
3	t кр	2,10						
4	U-критерий (группы I и II)	111	160	80	144	166	155	94
5	U кр	114-138						
6	R (группы I и II)	-0,40	-0,42	0,008	0,34	-0,004	-0,32	-0,24
7	t-критерий (группы I и III)	0,72	0,58	0,53	0,93	0,79	1,18	0,91
8	P (группы I и III)	0,32	0,44	0,69	0,33	0,38	0,22	0,42
9	t кр	2,10						
10	U-критерий (группы I и III)	95,5	87	108,5	142	156,5	162,0	94
11	U кр	114-138						
12	R (группы I и III)	0,64	0,68	-0,09	-0,05	-0,07	0,06	-0,05

Примечание: D – диаметр, S – площадь поперечного сечения, Vms – максимальная систолическая скорость кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость кровотока, TAV – усредненная во времени средняя скорость кровотока, Q – объемная скорость кровотока, Q/m – отношение объемной скорости кровотока к массе животного.

У всех животных III возрастной группы качественные показатели кровотока в ВВ (наличие кровотока, его направление, характер спектра) не отличались от таковых в I и II возрастной группе.

В III возрастной группе выявлены следующие половые различия исследуемых показателей портальной гемодинамики: показатели диаметра и площади поперечного сечения ВВ были больше у самок (показатель D – на 11,59%, S – на 25%), показатели линейной и объемной скорости кровотока были больше у самцов (Vms – на 38,26%, Ved – на 40%, TAV – на 38,69%, Q – на 2,95%, Q/m – на 8,70%) (табл. 1).

У крыс III возрастной группы по сравнению с I группой отмечены возрастные изменения показателей портальной гемодинамики: показатели диаметра, систолической линейной и объемной

скорости кровотока у пожилых животных стали больше (показатель D – на 15,42%, S – на 40%, Vms – на 1,16%, Q – на 11,13%), остальные – меньше (Ved уменьшился на 32,16%, TAV – на 10,43%, Q/m – на 11,54%) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

У животных всех возрастных групп в ВВ визуализировали однонаправленный (монофазный) спектр кровотока с легкими колебаниями огибающей спектра, что соответствует характеристикам кровотока в ВВ у человека. Небольшие осцилляции кривой спектра связывают с сердечным циклом и фазами дыхания [16]. Основное влияние на изменение портального венозного давления оказывает сокращение предсердий, которое происходит в конце диастолы. Сокращение предсердий к концу диастолы пере-

дает обратное давление сначала по печеночным венам, затем по печеночным синусоидам и, в конечном счете, в портальное кровообращение, где, следовательно, уменьшается поступательный венозный поток (скорость). В конце диастолы предсердие сокращается, а форма волны ВВ достигает нижней точки (Ved). Степень волнистости сильно варьирует, но может быть определена количественно как отношение V_{ms}/V_{ed} . При этом V_{ms}/V_{ed} обычно больше 0,5 [17]. Выраженных возрастных изменений качественных показателей кровотока в ВВ (наличие кровотока, его направление, характер спектра) не обнаружено.

Сравнительный анализ показателей портальной гемодинамики животных в половом аспекте показал, что в I возрастной группе большинство исследуемых показателей (D, S, V_{ms} , TAV, Q, Q/m) были незначительно больше у самок (в пределах 4%). При этом коэффициент корреляции показал наличие высокой положительной силы связи с полом только для показателя V_{ms} . Для остальных показателей выявлена слабая, умеренная или заметная сила корреляционной связи.

Во II возрастной группе показатели D, S, Q и Q/m были больше у самцов по сравнению с самками (в пределах 14%). Показатели линейной скорости кровотока (V_{ms} , Ved и TAV) были больше у самок (в пределах 5%). Коэффициент корреляции подтвердил наличие связи с полом только для показателей D и S (не выше умеренной).

В III возрастной группе показатели D и S были больше у самок по сравнению с самцами в пределах 25% ($R=0,46$ и $R=0,50$ соответственно). Показатели линейной (V_{ms} , Ved и TAV) скорости кровотока были существенно выше у самцов (в пределах 40%) ($R=-0,32$, $R=-0,62$ и $R=-0,19$ соответственно). Показатели объемной скорости кровотока (Q и Q/m) также были больше у самцов (в пределах 9%) (показатели статистически незначимы).

Анализ возрастных изменений показателей портальной гемодинамики показал достоверное увеличение показателя D во II и III группах по сравнению с I группой ($R=-0,40$ и $R=0,64$ соответственно). Такая же динамика характерна для показателя S ($R=-0,42$ и $R=0,68$ соответственно). Показатель V_{ms} незначительно увеличился во II и III группах по сравнению с I группой (на 2,67% и 1,16% соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель Ved уменьшился во II и III группах по сравнению с I группой (на 19,86% и 32,16% соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель TAV во II группе увеличился по сравнению с I группой на 9,11%, в III группе уменьшился на 10,43% (раз-

личия статистически недостоверны). Показатель Q увеличился во II и III группах по сравнению с I группой (на 13,07% и 11,13% соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель Q/m во II группе увеличился по сравнению с I группой на 3,85%, в III группе уменьшился на 11,54% (различия статистически недостоверны).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у молодых животных показатели портальной гемодинамики имели большие числовые значения у самок по сравнению с самцами. Среди крыс среднего возраста показатели D, S и Q возрастали у самцов, а показатели линейной скорости кровотока – у самок. Среди пожилых животных показатели диаметра ВВ были больше у самок, а линейной и объемной скорости кровотока – у самцов. С увеличением возраста у животных достоверно увеличивались диаметр и площадь поперечного сечения ВВ. Статистически значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока от возраста не выявлено. Зависимости показателей портальной гемодинамики от массы животных не обнаружено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):36–46. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46.
2. Schutte K., Kipper M., Kahl S., Bornschein J., Gotze T., Adolf D., Arend J., Seidensticker R., Lippert H., Ricke J., Malfertheiner P. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*. 2013;87(3):147–59. doi:10.1159/000346743.
3. Гарбузенко Д. В. Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):35–45. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-45.
4. Afif A. M., Chang J. P., Wang Y. Y., Lau S. D., Deng F., Goh S. Y., Pwin M. K., Ooi C. C., Venkatanarasimha N., Lo R. H. G. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh

score in Singapore. *Ultrasound*. 2017;25(4):213–221. doi:10.1177/1742271X17721265.

5. Буеверов А. О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):17–23. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.

6. Michelotti G. A., Machado M. V., Diehl A. M. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):656–65. doi:10.1038/nrgastro.2013.183.

7. Денисов Н. Л., Гриневич В. Б., Черноцова Е. В., Кравчук Ю. А., Ивашкин К. В. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):62–71. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71.

8. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М., Калина Н. В., Симаков Р. Ю., Симакова Е. С., Григорьев А. С., Святывода Р. В. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;2:54–58. doi:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.

9. Solhjo E., Mansour-Ghanaei F., Moulaei-Langorudi R., Joukar F. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control. *Hepat Mon*. 2011;11(9):740–4. doi:10.5812/kowsar.1735143X.729.

10. Elkenawy Y. N., Elarabawy R. A., Ahmed L. M., Elsayy A. A. Portal vein flow velocity as a possible fast noninvasive screening tool for esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;4:589–594. doi:10.1002/jgh3.12301.

11. Пучиньян Д. М., Павленко Н. Н., Коршунов Г. В., Понамарев И. Р., Галашина Е. А., Гладкова Е. В. Содержание некоторых биомаркеров эндотелиальной функции сосудов у пациентов с опухолями и опухолеподобными поражениями костей. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26897> (дата обращения: 21.01.2022).

12. Стрельникова Е. А., Трушкина П. Ю., Суоров И. Ю., Короткова Н. В., Мжаванадзе Н. Д., Деев Р. В. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3): 450–465. doi:10.23888/HMJ201973450-465.

13. Липатов В. А., Крюков А. А., Северинов Д. А., Саакян А. Р. Этические и правовые

аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть 2. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):80–92. doi:10.23888/PAVLOVJ201927180-92.

14. Андреева И. В., Виноградов А. А. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии брюшной полости крысы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

15. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Реальное время; 2003.

16. Lechowicz R., Elwertowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society. *Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels. Journal of Ultrasonography*. 2015;15:208–226. doi:10.15557/JoU.2015.0018.

17. McNaughton D. A., Monzer M. A. Doppler US of the Liver Made Simple. *RadioGraphics*. 2011;31(1):161–189. doi:10.1148/rg.311105093.

REFERENCES

1. Baranovsky A. Yu., Belyaev A. M., Kondrashina E. A. Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWF) and Measures to Reduce Them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36–46. (In Russ.). doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46

2. Schutte K., Kipper M., Kahl S., Bornschein J., Gotze T., Adolf D., Arend J., Seidensticker R., Lippert H., Ricke J., Malfertheiner P. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*. 2013;87(3):147–59. doi:10.1159/000346743.

3. Garbuzenko D. V. Prospects of Antiangiogenic Therapy for Portal Hypertension in Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):35–45. (In Russ.). doi:10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-45.

4. Afif A. M., Chang J. P., Wang Y. Y., Lau S. D., Deng F., Goh S. Y., Pwin M. K., Ooi C. C., Venkatanarasimha N., Lo R. H. G. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore. *Ultrasound*. 2017;25(4):213–221. doi:10.1177/1742271X17721265.

5. Bueverov A. O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):17–23. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23

6. Michelotti G. A., Machado M. V., Diehl A. M. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev*

- Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):656-65. doi:10.1038/nrgastro.2013.183.
7. Denisov N. L., Grinevich V. B., Chernetsova Y. V., Kravchuk Yu. A., Ivashkin K. V. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):62-71. (In Russ.). doi:10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71
 8. Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Zhestkova T. M., Kalina N. V., Simakov R. Yu., Simakova E. S., Grigoriev A. S., Svyativoda R. V. Modern options of hemodynamics studies in experimental researches. *Far Eastern Medical Journal*. 2019;2:54-58. (In Russ.). doi:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.
 9. Solhjoo E., Mansour-Ghanaei F., Moulaei-Langorudi R., Joukar F. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control. *Hepat Mon*. 2011;11(9):740-4. doi:10.5812/kowsar.1735143X.729.
 10. Elkenawy Y. N., Elarabawy R. A., Ahmed L. M., Elsayy A. A. Portal vein flow velocity as a possible fast noninvasive screening tool for esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;4:589–594. doi:10.1002/jgh3.12301.
 11. Puchinyan D. M., Pavlenko N. N., Korshunov G. V., Ponamarev I. R., Galashina E. A., Gladkova E. V. The content of some biomarkers of vascular endothelial function in patients with tumors and tumor-like bone lesions. *Modern problems of science and education*. 2017;5. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26897> (дата обращения: 21.01.2022).
 12. Strelnikova E. A., Trushkina P. Yu., Surov I. Yu., Korotkova N. V., Mzhavanadze N. D., Deev R. V. Endothelium in vivo and in vitro. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Science of the Young (Eruditio juvenium)*. 2019;7(3): 450-465. doi:10.23888/HMJ201973450-465
 13. Lipatov V. A., Kryukov A. A., Severinov D. A., Saakyan A. R. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research in vivo. Part 2. *Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlov*. 2019;27(1):80–92. doi:10.23888/PAVLOVJ201927180-92.
 14. Andreeva I. V., Vinogradov A. A. Atlas of normal and ultrasound anatomy of the rat abdominal cavity. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)
 15. Lelyuk V. G., Lelyuk S. E. Ultrasound angiology. 2nd ed. Moscow: Real Time, 2003. (In Russ.)
 16. Lechowicz R., Elwertowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society. Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels. *Journal of Ultrasonography*. 2015;15:208–226. doi:10.15557/JoU.2015.0018.
 17. McNaughton D. A., Monzer M. A. Doppler US of the Liver Made Simple. *RadioGraphics*. 2011;31(1):161–189. doi.org/10.1148/rg.311105093.

ОЦЕНКА РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКИ ЗАБОРА МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ НОСОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Паринов Р. А., Кризская С. С.

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», 91045, квартал 50-летия Обороны Луганска, дом 1Г, г. Луганск, Луганская Народная Республика

Для корреспонденции: Берест Ирина Евгеньевна, к.м.н, доцент кафедры оториноларингологии, офтальмологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», e-mail: i_berest@mail.ru

For correspondence: Iryna Ye. Berest, PhD, Assoc. Prof., Chair of otorhinolaryngology, ophthalmology State Establishment of Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: i_berest@mail.ru

Information about authors:

Berest I. Ye., <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

Tananakina T. P., <https://orcid.org/0000-0002-0978-6009>

Teleshova O. V., <https://orcid.org/0000-0003-2818-8749>

Parinov R. A., <https://orcid.org/0000-0002-3723-5116>

Krizskay S. S., <https://orcid.org/0000-0003-2354-7466>

РЕЗЮМЕ

В слизистой оболочке верхних дыхательных путей под воздействием постоянных триггерных факторов возникает воспалительная реакция, приводящая к формированию мукоцилиарной недостаточности, которая играет существенную роль в формировании хронического воспаления. В связи с этим актуальна необходимость углубленного изучения клеточных основ мерцательного эпителия. С внедрением в оториноларингологию современных методов хирургического и топического воздействия на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух для оценки их влияния на мукоцилиарную систему не теряет своей актуальности разработка экспериментальных моделей заболеваний ЛОР-органов. У лабораторных крыс наиболее доступным местом для забора слизистой оболочки является носовая перегородка. Актуальным остается разработка методики её забора, главной задачей которой будет сохранение её анатомической целостности. Цель исследования – оценка качества разработанной поэтапной методики забора мерцательного эпителия перегородки носа у лабораторных крыс. Материалы и методы. Техника забора была разработана на 150 крысах-самцах. В ходе исследования анализировались параметры, характеризующие качество предлагаемой методики, путем оценки анатомической сохранности полученных макро- и микропрепаратов. Результаты. Поэтапно описана техника забора мерцательного эпителия перегородки носа у лабораторных крыс. Целостность хряща и слизистой оболочки перегородки носа была сохранена в 134 (96,4%) препаратах, визуализация всех структур эпителия отмечалась в 130 (93,5%) препаратах, визуализация морфофункциональных зон в 135 (97,1%) препаратах. Количество микропрепаратов, которые соответствовали критериям, определяющим качество разработанной методики, составило 121 (87,1%) препарат. Заключение. Некропсия лабораторных животных с последующим гистопатологическим изучением органов и тканей – основные методы изучения и оценки результатов эксперимента. Предложенная методика забора мерцательного эпителия слизистой оболочки перегородки носа у лабораторных крыс при соблюдении последовательности всех этапов дает возможность получения качественных микропрепаратов с сохраненной анатомической целостностью всех структур, что важно для получения достоверных результатов патоморфологического исследования.

Ключевые слова: мерцательный эпителий, носовая перегородка, методика вскрытия, некропсия.

ESTIMATION OF THE METHOD OF EXTRACTION THE CILIATED EPITHELIUM OF THE NASAL SEPTUM IN LABORATORY RATS

Berest I. Ye., Tananakina T. P., Teleshova O. V., Parinov R. A., Krizskay S. S.

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk

SUMMARY

In the mucous membrane of the upper respiratory tract, under the influence of constant trigger factors, an inflammatory reaction occurs, leading to the formation of mucociliary insufficiency, which plays a significant role in the formation of chronic inflammation. In this regard, the need for an in-depth study of the cellular bases of the ciliated epithelium is actual topic. With the introduction of modern methods of surgical and topical action on the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses in otorhinolaryngology to assess their effect on the mucociliary system, the development of experimental models of diseases of the ENT organs in various laboratory animals does not lose its relevance. In laboratory rats, the most accessible place for mucosal sampling is the nasal septum. The development of a method of its extraction remains relevant, the main task of which will be to preserve its anatomical integrity. Objectives - estimation of the quality of the developed step-by-step technique of extraction of the ciliated epithelium of the nasal septum in laboratory rats. Materials and methods. The technique of extraction was tested on 150 male rats. In the course of the study, the parameters characterizing the quality of the proposed sampling technique were analyzed

by assessing the anatomical preservation of the obtained macro- and micropreparations. Results. The technique of extraction the ciliated epithelium of the mucous membrane of the nasal septum from laboratory rats is described step by step. The integrity of the cartilage and mucous membrane of the nasal septum was preserved in 134 (96,4%) preparations, visualization of all epithelial structures was noted in 130 (93,5%) preparations, visualization of morphofunctional zones in 135 (97,1%) preparations. The number of micropreparations that met the criteria that determine the quality of the developed technique amounted to 121 (87,1%) preparations. Conclusion. Necropsy of laboratory animals with subsequent histopathological examination of organs and tissues are the main methods of studying and evaluating the results of the experiment. The proposed method of sampling the ciliated epithelium of the mucous membrane of the nasal septum in laboratory rats, while observing the sequence of all stages, makes it possible to obtain high-quality micropreparations with preserved anatomical integrity of all structures, which is important for obtaining reliable results of pathomorphological research.

Key words: ciliated epithelium, nasal septum, dissection technique, necropsy.

Важнейшим защитным механизмом верхних дыхательных путей (ВДП) является мукоцилиарная система (МЦС), обеспечивающая постоянный клиренс (очищение) воздухоносных путей от патогенных частиц. Эффективный мукоцилиарный клиренс возможен лишь при слаженной работе двух составляющих – мерцательного эпителия (МЭ) и секреторной системы воздухоносных путей, которая представлена бокаловидными клетками и белково-слизистыми железами, расположенными в подслизистом слое [1-3]. В слизистой оболочке (СО) ВДП под воздействием постоянных триггерных факторов возникает воспалительная реакция, приводящая к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса и формированию мукоцилиарной недостаточности (МЦН). Патофизиологической основой МЦН являются альтерация эпителия и дискриния, приводящая к повышению адгезивных и вязкоэластических свойств носового секрета [3]. МЦН играет существенную роль в формировании хронического воспаления слизистой оболочки ВДП [2]. В связи с этим актуальна необходимость углубленного изучения процессов физиологической и патологической регенерации клеточных основ МЭ - сложной тканевой системы, играющей ключевую роль в патогенезе различных заболеваний ЛОР-органов. Прижизненный забор СО носа у человека травматичен, информативность метода снижается из-за невозможности её многократного забора у одного и того же больного для оценки морфологических изменений на разных сроках лечения. С внедрением в оториноларингологию современных методов хирургического и топического воздействия лекарственных средств на СО полости носа и околоносовых пазух не теряет своей актуальности разработка экспериментальных моделей заболеваний ЛОР-органов на различных лабораторных животных.

Из мелких млекопитающих, по нашему мнению, для экспериментальных исследований МЦС наиболее подходят крысы, так как по данным S. Joki, V. Saano (1995) СО у крыс менее чувствительна к механическим раздражителям,

а значит менее подвержена влиянию разного рода артефактов [4]. Учитывая анатомию строения носовой полости крысы, наиболее доступным местом для забора СО является носовая перегородка. Однако в доступной литературе отсутствует подробное описание техники забора СО перегородки носа у лабораторных крыс [5-9]. Сложность забора состоит в том, что СО легко травмируется, что может существенно исказить результаты морфологических исследований. В связи с этим актуальным остается разработка методики забора СО полости носа, главной задачей которой будет сохранение её анатомической целостности.

Целью исследования являлась оценка качества разработанной поэтапной методики забора мерцательного эпителия СО перегородки носа у лабораторных крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было организовано проспективное одномоментное (поперечное) исследование (Cross-sectional study) на 150 крысах-самцах породы Вистар.

Критерии включения: на момент включения в исследование животные во всех группах были сопоставимыми по возрасту, полу, массе тела, отсутствию видимой патологии развития.

Критерии невключения: в эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также не включались особи женского пола.

Критерии исключения: в ходе забора носовой перегородки механическое повреждение СО и хряща носовой перегородки.

Техника забора была разработана и апробирована на базе лаборатории кафедры физиологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Морфологические исследования были проведены в отделении патогистологии и иммуногистохимии ООО «Молекулярная диагностика плюс» г. Луганска.

Для исследования использовали животных, подлежащих эвтаназии в ходе текущих экспериментов, специально для данной работы животных не эвтаназировали. Содержание животных и постановка экспериментов проводилась в соответствии с требованиями межгосударственного стандарта «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» ГОСТ 33215-2014. 2016 - 07-01, а также международными правилами [10]. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010 г. животных эвтаназировали помещением в CO₂-камеру, в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода. Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса.

Инструменты для иссечения тканей должны быть чистыми и острыми, для извлечения носовой перегородки применялся пинцет с плоскими браншами (анатомический) (рис. 1). Кроме стандартного набора инструментов (хирургические ножницы, скальпель, гистологическая кассета) мы использовали узкий распатор для отсепаровки тканей.

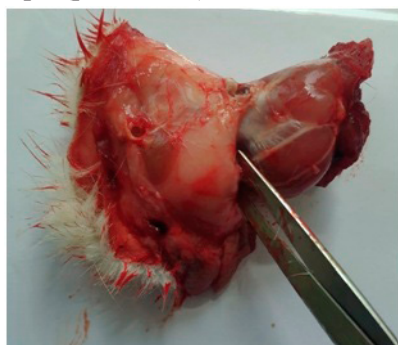
После эвтаназии животных декапитировали большими ножницами. С помощью хирургических ножниц с черепа убирали шерсть с кожей, оставляя целостными мышцы, костные структуры и ноздри (рис. 2 а, б).



Рис. 1. Набор инструментов для выделения носовой перегородки у лабораторной крысы.

На следующем этапе отрезали нижнюю челюсть, введя хирургические ножницы в ротовую полость над языком (рис. 2 в).

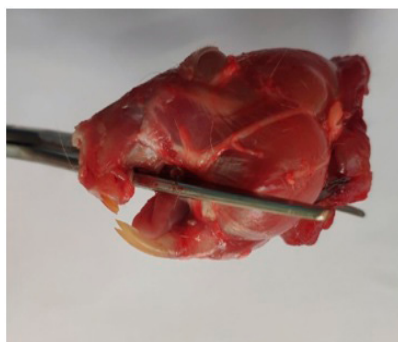
Осторожно, избегая повреждения рук верхними резацами, производили поперечный разрез за глазами, отделяя тем самым препарат верхней челюсти (рис. 2 г).



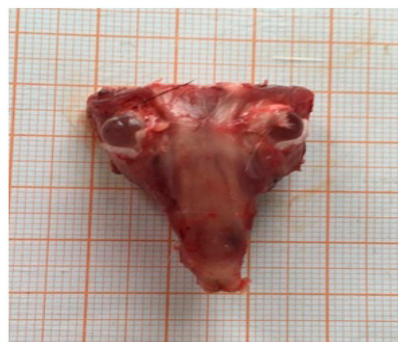
а



б



в



г

Рис. 2. Отсепаровка шерсти с черепа: а - в процессе работы; б – окончательный вид; в –отсечение нижней челюсти; г – препарат верхней челюсти.

Затем, введя ножницы в левую ноздрю (рис. 3 а) строго по центру вдоль спинки носа в сагиттальном направлении выполняли рассечение тканей (рис. 3 б). На полученном препарате четко визуализируется носовая перегородка с покрывающей её СО, состоящая из хрящевой в переднем отделе и костной частей в задних отделах (рис. 3 в). Для её выделения острым скальпелем делали

разрезы вдоль верхнего и нижнего края (рис. 3 г) и аккуратно извлекали, начиная с задних отделов (рис. 3 д).

При этом важно следить, чтобы СО с противоположной стороны не отслаивалась от носовой перегородки. При данном методе забора также возможна дальнейшая отсепаровка СО от хрящевой и костной частей носовой перегородки (рис. 3 е).

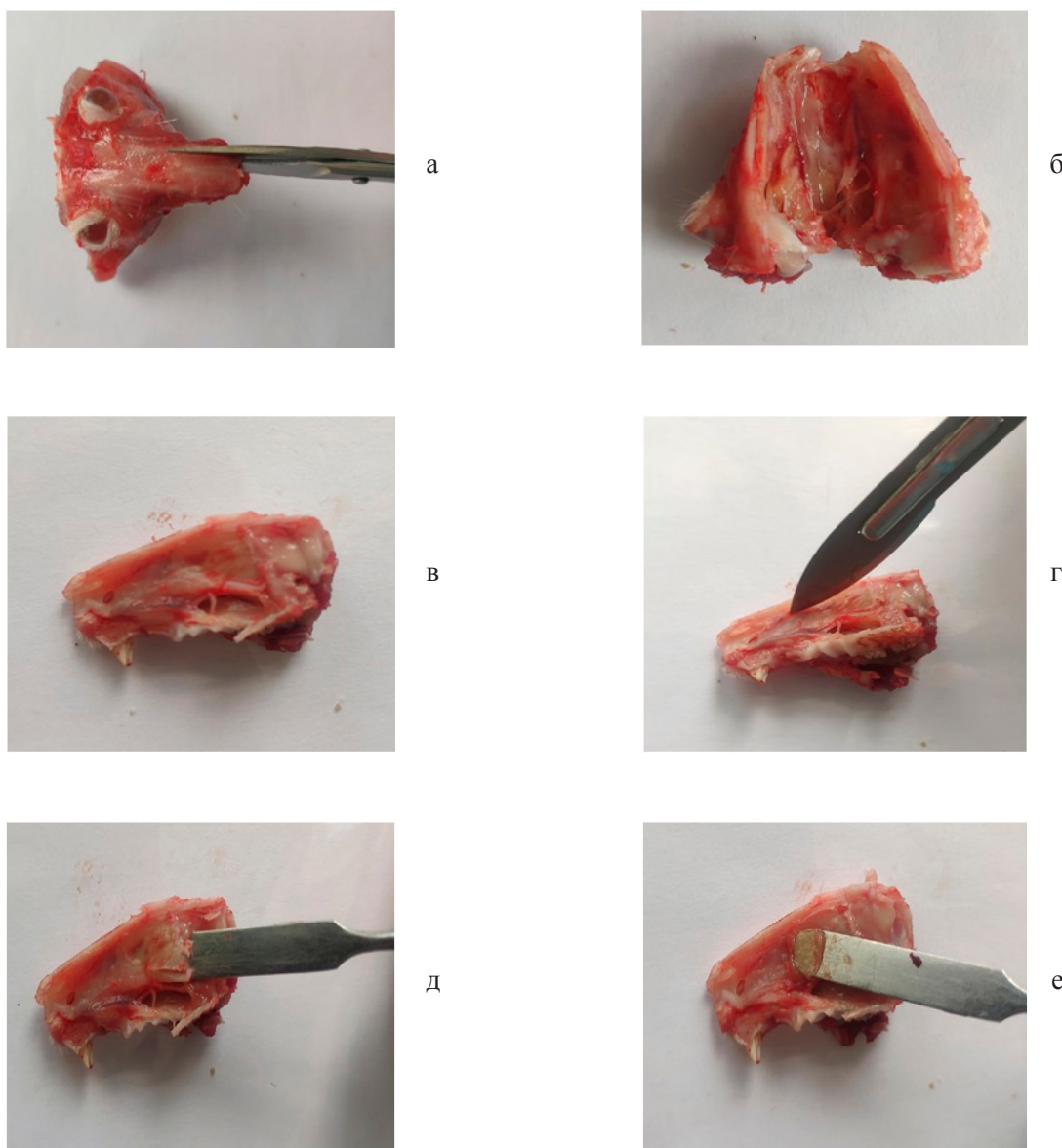


Рис. 3. Этапы срединного разреза: а – бранши ножниц в левой ноздре; б – раскрытие полости носа; в - носовая перегородка; г - выделение носовой перегородки с помощью скальпеля; д - выделение задних отделов носовой перегородки; е - выделение слизистой оболочки с носовой перегородки.

Затем осуществлялось распределение образцов на две подгруппы путем оценки анатомической сохранности полученных макропрепаратов. Макропрепараты с механическими дефектами составляли первую подгруппу, из макропрепара-

тов второй подгруппы изготавливались микропрепараты для дальнейшего анализа качества методики забора.

Схема ведения эксперимента представлена на рис. 4.

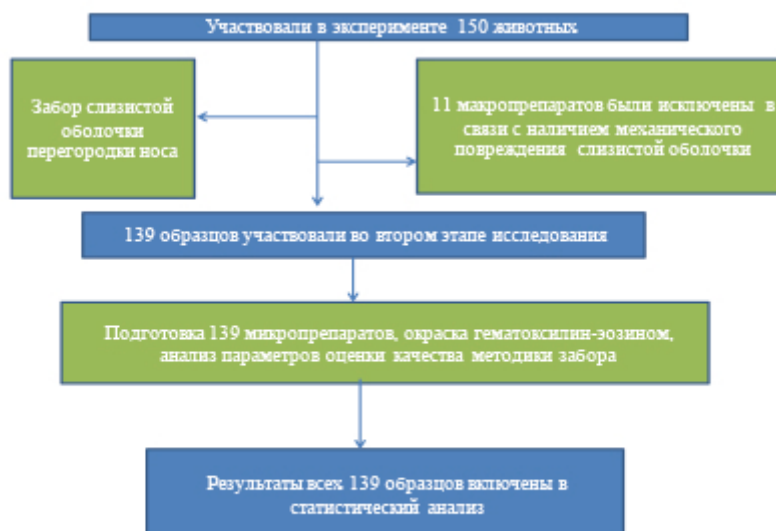


Рис. 4. Схема ведения эксперимента

В ходе исследования анализировались параметры, характеризующие качество предлагаемой методики забора мерцательного эпителия носовой перегородки, путем оценки анатомической сохранности полученных макро- и микропрепаратов. На первом этапе оценивались наличие механических дефектов СО, отслойки её от хряща на макропрепарате. Данные дефекты являлись критериями исключения образцов из дальнейшего анализа. Затем полученные образцы фиксировали в 10% растворе формалина, осуществляли проводку в спиртах с возрастающей концентрацией и заливку в парафин. С каждого блока с тканью СО носовой полости животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, ФРГ). На втором этапе оценивалась сохранность анатомических структур на микропрепаратах: 1) хряща и СО перегородки носа; 2) клеточных элементов СО, базальной мембраны, собственной соединительнотканной пластинки; 3) различных морфофункциональных зон СО (дыхательного и обонятельного эпителия).

Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол № 3 от 09.06.2021г.).

Статистический анализ

Используемые параметры оценки качества методики забора отнесены к качественным бинарным признакам, были представлены их аб-

солютные и относительные частоты. Проведено сравнение относительных частот внутри одной группы при помощи z-критерия для долей, критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение $p < 0,05$. К количественным непрерывным данным была отнесена масса тела животных. Для проверки характера распределения вариационного ряда использовали W-критерий Шапиро — Уилка. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенной поэтапной методики забора носовой перегородки с МЭ выделенные макропрепараты имели следующий вид (рис. 5 а). При морфологическом исследовании методом световой микроскопии были получены микропрепараты носовой перегородки в коронарной проекции (рис. 5 б).

Статистический анализ показал, что вариационный ряд полученных значений массы животных не имеет нормального распределения, поэтому результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Медиана составила 290г, интерквартильный размах от 280 г до 300 г.

При анализе результатов было исключено 11 (7,3%) из 150 макропрепаратов с наличием механических повреждений при выполнении процедуры забора. Основная причина повреждения заключалась в отслойке СО от хряща при её отсепаровке с противоположной стороны. Следует отметить, что при формировании навыка забора качество полученных образцов улучшалось,

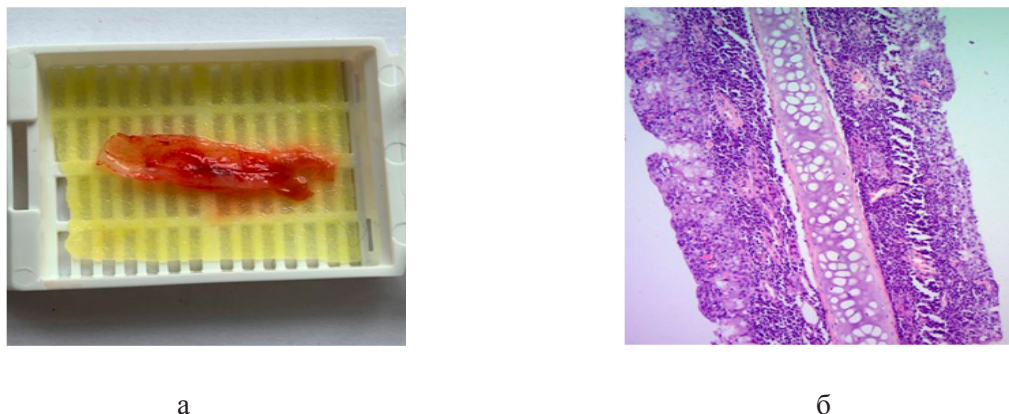


Рис. 5. Хрящевая часть носовой перегородки со слизистой оболочкой: а - в гистологической кассете, б – световая микроскопия, коронарная проекция, окраска гематоксилином - эозином, $\times 100$.

количество механических повреждений значительно снизилось.

Результаты анализа микропрепаратов (n=139) на втором этапе представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты оценки параметров качества микропрепаратов

№	Параметр	Абсолютная частота	Относительная частота (n=139)
1.	целостность хряща и СО перегородки носа	134	96,4%
2.	наличие всех клеточных элементов СО, базальной мембраны, собственной соединительнотканной пластинки	130	93,5%
3.	визуализация различных морфофункциональных зон СО (дыхательного и обонятельного эпителия).	135	97,1%

Целостность хряща и СО перегородки носа была сохранена в 134 (96,4%) препаратах, визуализация всех структур эпителия отмечалась в 130 (93,5%) препаратах, визуализация морфофункциональных зон в 135 (97,1%) препаратов. При сравнении относительных частот параметров внутри группы достоверных различий между ними отмечено не было ($p \leq 0,05$). Таким образом, количество микропрепаратов, которые соответствовали критериям, определяющим качество разработанной методики, составило 121 (87,1%) препарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный удельный вес микропрепаратов, которые соответствовали критериям, определяющим качество разработанной методики забора СО перегородки носа у лабораторных крыс, достаточно высок. Поэтапное выполнение методики формирует навык забора и снижает риск механического повреждения СО полости носа.

В литературных источниках основное внимание уделено отбору носовых ходов и синусов, препаровка заканчивается на этапе выделения верхней челюсти [5-9]. Однако в ходе дальнейшей подготовки полученного материала к

гистологическому исследованию, в частности, декальцинация препаратов, может существенно влиять на достоверность морфологической оценки структур мукоцилиарной системы ВДП.

В ходе исследования были получены микропрепараты в коронарной проекции, на которых четко визуализируются все структурные компоненты СО, хрящевая ткань. Возможно сравнение на одном препарате «контрольной» и «экспериментальной» сторон при одностороннем воздействии на СО.

Разработанная методика может представлять интерес для врачей разного профиля в связи с актуальностью изучения патогенетических механизмов воспалительной реакции, регенерации МЦС после инфицирования, травм, оперативных вмешательств в полости носа.

ВЫВОДЫ

В патогенезе воспалительных заболеваний ВДП важное место отводится нарушениям МЦС. Проблема МЦН на сегодняшний день изучена неполно и не всегда привлекает должного внимания исследователей и клиницистов. В связи с этим актуальна необходимость углубленно изучения клеточных основ СО полости носа,

процессов физиологической и патологической регенерации МЦС. Некропсия лабораторных животных с последующим гистопатологическим изучением органов и тканей – основные методы изучения и оценки результатов эксперимента. Поэтому очень важно качество проведения процедуры вскрытия и последующей гистологической обработки материала. Предложенная методика забора мерцательного эпителия СО перегородки носа у лабораторных крыс при соблюдении последовательности всех этапов дает возможность получения качественных микропрепаратов с сохраненной анатомической целостностью всех структур, что важно для получения достоверных результатов патоморфологического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mathias Munkholm, Jann Mortensen. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2014;34(3):171–177. doi:10.1111/cpf.12085
2. Вязников Д. А. Состояние мукоцилиарной активности слизистой оболочки остиомеатального комплекса в прогнозировании воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2018;1(92):38-40. doi: 10.18692/1810-4800-2018-1-38-40
3. Быкова В. П., Бахтин А. А. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета. *Российская оториноларингология*. 2016;1:43-49. doi: 10.17116/rosrino201624143-49
4. Joki S. Ciliary beat frequency at six levels of the respiratory tract in cow, dog, guinea pig, pig, rabbit and rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;21(5):427-434. doi:10.1111/j.1440-1681.1994.tb02537.x
5. Коптяева К. Е., Мужикян А. А., Гушин Я. А., Беляева Е. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018; 2:71-91. doi:10.29926/2618723X-2018-02-08
6. Fiette L., Slaoui M., Bauchet A. L. Tissue sampling and processing for histopathology evaluation. *Methods Mol Biol*. 2017;(1641):101-114. doi: 10.1007/978-1-4939-7172-5_4
7. Parkinson C., Alexandra O'Brien, Theresa M Albers, Meredith A Simon, Charles B Clifford, Kathleen R Pritchett-Corning. Diagnostic necropsy and selected tissue and sample collection in rats and mice. *J Vis Exp*. 2011;7(54):2–7. doi: 10.3791/2966
8. Piper M Treuting, Jessica M Snyder. Mouse necropsy. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2015; 5(3):223-233. doi: 10.1002/9780470942390.mo140296
9. McInnes E. (Ed.). *Pathology for Toxicologists: Principles and Practices of Laboratory Animal Pathology for Study Personnel*. Chichester: John Wiley & Sons; 2017.
10. Consensus author guidelines for animal use: <http://www.veteditors.org/consensus-author-guidelines-on-animal-ethics-and-welfare-for-editors>

REFERENCES

1. Mathias Munkholm, Jann Mortensen. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2014;34(3):171–177. doi:10.1111/cpf.12085
2. Vjaznikov D. A. The status of mucociliary activity of ostiomeatal complex mucous membrane in prediction of inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2018;1(92):38-40. (In Russ.). doi: 10.18692/1810-4800-2018-1-38-40
3. Bykova V. P., Bahtin A. A. Epithelial structures of the upper respiratory tract mucosae are a link between innate and adaptive immunity. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2016;1:43-49. (In Russ.). doi: 10.17116/rosrino201624143-49
4. Joki S. Ciliary beat frequency at six levels of the respiratory tract in cow, dog, guinea pig, pig, rabbit and rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;21(5):427-434. doi:10.1111/j.1440-1681.1994.tb02537.x
5. Koptyaeva K. E., Muzhikyan A. A., Gushchin Y. A., Belyaeva E. V., Makarova M. N., Makarov V. G. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals (rats). *Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij*. 2018;2:71-91. (In Russ.). doi:10.29926/2618723X-2018-02-08
6. Fiette L., Slaoui M., Bauchet A. L. Tissue sampling and processing for histopathology evaluation. *Methods Mol Biol*. 2017; (1641):101-114. doi: 10.1007/978-1-4939-7172-5_4
7. Parkinson C., Alexandra O'Brien, Theresa M Albers, Meredith A Simon, Charles B Clifford, Kathleen R Pritchett-Corning. Diagnostic necropsy and selected tissue and sample collection in rats and mice. *J Vis Exp*. 2011;7(54):2–7. doi: 10.3791/2966
8. Piper M Treuting, Jessica M Snyder. Mouse necropsy. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2015; 5(3):223-233. doi: 10.1002/9780470942390.mo140296

9. McInnes E. (Ed.). Pathology for Toxicologists: Principles and Practices of Laboratory Animal Pathology for Study Personnel. Chichester: John Wiley & Sons; 2017.

10. Consensus author guidelines for animal use: <http://www.veteditors.org/consensus-author-guidelines-on-animal-ethics-and-welfare-for-editors>

ПОВТОРЯЕМОСТЬ ОЦЕНКИ ВОСПРИЯТИЯ РАЗНЫХ ВЕЛИЧИН ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ

Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390000, ул. Полонского, д. 13, Рязань, Россия

Для корреспонденции: Бяловский Юрий Юльевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: b_uu@mail.ru

For correspondence: Yury. Yu. Byalovsky, MD, Head of the Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, e-mail: b_uu@mail.ru

Information about authors:

Byalovsky Yu. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

Rakitina I. S., <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>

РЕЗЮМЕ

Наиболее часто для оценки восприятия респираторных ощущений используют аналоговые шкалы, например, шкалу Борга. При этом важно обеспечить повторяемость теста при одинаковых значениях дополнительного респираторного сопротивления. Целью работы было изучение повторяемости оценок восприятия одышки у здоровых испытуемых в условиях дополнительного респираторного сопротивления. В исследовании участвовало 56 здоровых испытуемых обоего пола в возрасте 20-24 года. Одышку моделировали с помощью резистивной дыхательной нагрузки на вдохе, при этом дополнительное респираторное сопротивление ступенчато увеличивали (40, 60, 70, 80% P_{тmax}). На каждом уровне резистивной нагрузки испытуемый оценивал одышку по шкале Борга. Испытуемые тестировались дважды с интервалом 7 дней. Кроме субъективных ощущений, измеряли максимальное время дыхания во время резистивной нагрузки и работу дыхательной мускулатуры. При повторном тестировании резистивными нагрузками на величинах 70-80% P_{тmax} отмечены достоверные различия ($p < 0,05$) в ощущениях одышки по шкале Борга. При этом на нагрузках 40% P_{тmax} и 60% P_{тmax} не отмечалось различий в восприятии резистивных нагрузок ($p > 0,05$) в первом и втором исследовании. На всех используемых градациях дополнительного респираторного сопротивления разница по времени преодоления резистивной нагрузки между первым и вторым исследованием не достигает статистически достоверных значений ($p > 0,05$). Таким же образом мы не обнаружили достоверных различий между первым и вторым исследованием по показателю работа дыхания ($p > 0,05$). Повторное тестирование высокими респираторными сопротивлениями характеризуется уменьшенным ощущением одышки. Эти результаты предполагают эффект обучения или эффект снижения ощущения одышки в головном мозге.

Ключевые слова: восприятие, дополнительное респираторное сопротивление, повторяемость.

REPEATABILITY OF ASSESSMENT OF PERCEPTION OF DIFFERENT VALUES OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE

Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

SUMMARY

Most often, analog scales are used to assess the perception of respiratory sensations, for example, the Borg scale. At the same time, it is important to ensure the repeatability of the test with the same values of the additional respiratory resistance. The aim of the work was to study the repeatability of assessments of dyspnea perception in healthy subjects under conditions of additional respiratory resistance. The study involved 56 healthy subjects of both sexes at the age of 20-24 years. Dyspnea was modeled using a resistive respiratory load on inspiration, while the additional respiratory resistance was gradually increased (40, 60, 70, 80% P_{тmax}). At each level of resistive load, the subject rated dyspnea using the Borg scale. The subjects were tested twice with an interval of 7 days. In addition to subjective sensations, the maximum breathing time during resistive load and the work of the respiratory muscles were measured. When re-testing with resistive loads at values of 70-80% P_{тmax}, significant differences ($p < 0.05$) were noted in the sensations of dyspnea according to the Borg scale. At the same time, at loads of 40% P_{тmax} and 60% P_{тmax}, there were no differences in the perception of resistive loads ($p > 0.05$) in the first and second studies. At all gradations of additional respiratory resistance used, the difference in time to overcome the resistive load between the first and second studies does not reach statistically significant values ($p > 0.05$). In the same way, we did not find significant differences between the first and second studies in terms of work of breathing ($p > 0.05$). Retesting with high respiratory resistances results in a reduced sensation of dyspnea. These results suggest a learning effect or an effect of reducing the sensation of dyspnea in the brain.

Key words: perception, additional respiratory resistance, repeatability.

Одышка - это субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, состоящее из качественно различных ощущений, отличающихся по интенсивности [1]. Восприятие одышки не коррелирует с клинической тяжестью или с лежащей в ее основе патологией и может зависеть от эмоциональных, поведенческих и культурных влияний и факторов окружающей среды [2]. Изучение воспринимаемого уровня одышки, испытываемого пациентами, направлено на то, чтобы сделать возможным выявление людей с аномальной чувствительностью к одышке [3]. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой с низким уровнем восприятия одышки, имеют более высокую заболеваемость и смертность из-за задержки с обращением за медицинской помощью [4]. Выявление таких пациентов поможет начать лечение на раннем этапе, повысит выживаемость и снизит расходы на реабилитационные мероприятия [5].

Наиболее часто для моделирования одышки используется дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) [6]. ДРС вызывает ощущение одышки за счет увеличения усилия и работы дыхания, в то время как человек выражает степень одышки с помощью шкалы, например, шкалы Борга [7]. Характер дыхания во время теста может влиять на величину восприятия одышки [8], так же как увеличение инспираторных резистивных нагрузок может влиять на характер дыхания. Одышка, вызванная включением ДРС, может различаться даже у здоровых людей [9]. Кроме того, гипоксия может подавлять ощущение одышки у астматиков [10].

Повторяемость и воспроизводимость метода являются важными характеристиками для обеспечения надежных результатов для диагностического использования в клинической практике. Повторяемость характеризует степень согласованности повторных измерений, полученных при одинаковых условиях, с тем же оператором и с тем же оборудованием [10]. Воспроизводимость - степень соответствия между повторными измерениями, полученными с применением одного и того же метода в разных рабочих условиях, разными операторами или с разным оборудованием [11].

Несмотря на то, что существуют исследования, связанные с вариабельностью восприятия одышки, моделируемой разными величинами ДРС, данные о повторяемости метода противоречивы [12].

Целью работы было изучение повторяемости оценок восприятия одышки у здоровых испытуемых в условиях дополнительного респираторного сопротивления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 56 здоровых испытуемых обоюбого пола в возрасте 20-24 года. Критериями исключения были острые жалобы со стороны дыхательных путей за последние 30 дней, курение в настоящее время или в прошлом, хронические заболевания, такие как бронхиальная астма, сердечные или неврологические заболевания. Кроме того, исключались испытуемые, если в анамнезе у них были травмы. Участники прошли два теста использованием ДРС с интервалом времени 7 дней между тестами.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 09.10.2018 г.). Все испытуемые ранее подписали форму информированного согласия.

Моделирование ДРС осуществлялось с помощью устройства, позволяющего плавно и бесшумно изменять сечение канала вдоха [13]. Дозирование нагрузки осуществлялось в процентах от максимального внутриротового давления (P_{max}), которое измерялось во время вдоха при полностью перекрытых воздухоносных путях (маневр Мюллера). За время тестирования испытуемым последовательно предъявлялась следующая последовательность ДРС: 40, 60, 70, 80% P_{max} . Нормативное время действия ДРС – 300 сек. Перед тестом участники были ознакомлены с аппаратурой и процедурами измерения. Испытуемым сообщали, что в любое время во время исследования они могли остановить действие ДРС (специальной кнопкой подать сигнал остановки), если возникает ощущение тяжелой одышки. Участникам разъяснялось, что во время исследования они не будут подвергаться опасности из-за недостатка воздуха, и при должных усилиях всегда можно поддерживать достаточную вентиляцию. После стандартных инструкций испытуемых размещали в удобные кресла. Ощущение одышки оценивали во время вентиляции с увеличением инспираторных резистивных нагрузок. Для этого перед испытуемыми находилась светодиодное табло, на котором отражалась информация о степени затруднения дыхания в диапазоне от 0 (нетрудненное дыхание) до 10 (невозможно терпеть) [13]. Во время включения ДРС с помощью джойстика испытуемый отмечал на светодиодной матрице текущий уровень затруднения дыхания, информация о котором поступала в компьютер. Экспираторная нагрузка не применялась. Испытуемые могли свободно выбирать частоту дыхания, объем и поток, чтобы иметь как можно более естественный характер дыхания. Повторяли тест с тем же оператором, тем же оборудованием и тем же методом с интервалом времени 7 дней между тестами.

При проведении исследований у испытуемых регистрировали парциальное давление кислорода и углекислого газа альвеолярного воздуха (PaO_2 , $PaCO_2$); альвеолярную вентиляцию (VA); работу дыхания (W); сопротивление воздухоносных путей (R_{aw}) [13].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета SigmaPlot 12.5. Для корректного использования параметрических методов обработки, проводили проверку нормальности распределения критерием Шапиро-Уилка, и равенства дисперсий тестом Левена. Методом вариационной статистики оценивались внутригрупповые показатели с определением средних арифметических (M) \pm стандартные ошибки среднего (m). Межгрупповые различия, оцениваемые с помощью критерия t-Стьюдента для независимых выборок, считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 приведены средние значения ощущения одышки по шкале Борга во время действия ДРС величиной 40-80% P_{mmax} при первом и втором тестировании испытуемых.

Как следует из представленных данных, повторное тестирование ДРС демонстрирует различия в ощущениях одышки посредством шкалы Борга. Эти различия касаются действия интенсивных значений ДРС (70-80% P_{mmax}). Так, если на низких и умеренных величинах ДРС 40% P_{mmax} (первое тестирование – $3,91 \pm 0,45$, второе тестирование – $3,53 \pm 0,48$) и 60% P_{mmax} (первое тестирование – $5,08 \pm 0,51$, второе тестирование – $4,92 \pm 0,52$) не отмечалось различий в восприятии резистивных нагрузок ($p > 0,05$), то градации ДРС 70% P_{mmax} (первое тестирование – $7,51 \pm 0,77$, второе тестирование – $6,09 \pm 0,78$) и 80% P_{mmax} (первое тестирование – $8,22 \pm 0,83$, второе тестирование – $6,94 \pm 0,83$) демонстрировали достоверность ощущений одышки в первом и втором исследовании ($p < 0,05$). Таким образом, повторное тестирование высокими градациями ДРС характеризуется уменьшенным ощущением одышки, возникающей при действии инспираторных резистивных дыхательных нагрузок.

На рис. 2 приведены средние значения времени дыхания под резистивной нагрузкой при проведении нагрузочного тестирования разными величинами ДРС. Данный показатель подразумевал диапазон времени от момента включения ДРС до подачи испытуемым сигнала остановки, т.е. этот показатель являлся мерой переносимости резистивной нагрузки. Если участник исследования не подавал сигнала остановки, время

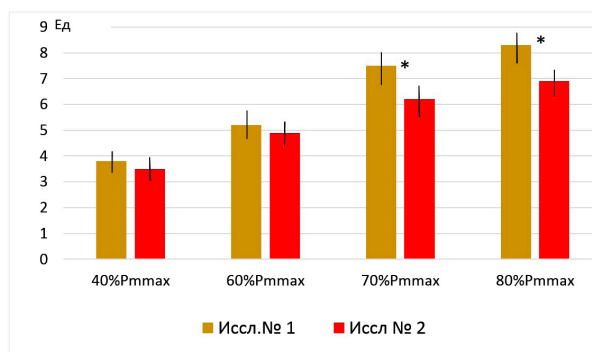


Рис. 1. Средние значения ощущения одышки по шкале Борга (ед.) во время действия дополнительных респираторных сопротивлений в диапазоне 40-80% P_{mmax} при первом и втором тестировании испытуемых (*- $p < 0,05$).

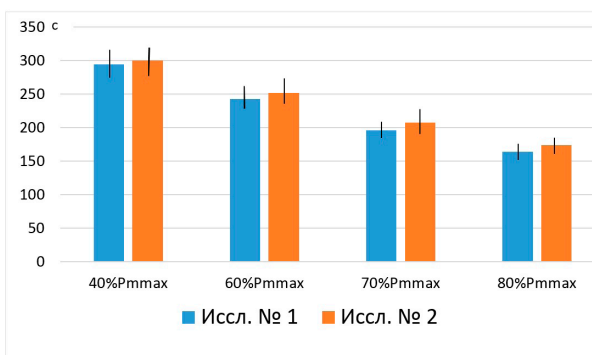


Рис. 2. Средние значения времени дыхания (время от включения резистивной нагрузки до подачи стоп-сигнала, сек) во время действия дополнительных респираторных сопротивлений в диапазоне 40-80% P_{mmax} при первом и втором тестировании испытуемых.

действия резистивной нагрузки ограничивалось 300 секундами. Как следует из рис. 2, переносимость ДРС и в первом и во втором исследовании определялась величиной действующей резистивной нагрузки: наибольшие значения времени дыхания наблюдались при включении ДРС 40% P_{mmax} (291 ± 32 сек. в первом исследовании и 299 ± 27 с. во втором, $p > 0,05$), наименьшие – ДРС 80% P_{mmax} ($164,5 \pm 19,2$ сек. в первом исследовании и $148,0 \pm 17,6$ сек. во втором, $p > 0,05$). На всех используемых градациях ДРС разница во времени преодоления резистивной нагрузки между первым и вторым исследованием не достигает статистически достоверных значений ($p > 0,05$). Таким образом, нам не удалось показать достоверных различий средних значений времени дыхания в условиях ДРС при повторном исследовании.

Для того, чтобы оценить повторяемость моторного компонента системы дыхания, мы сопоставили работу дыхательной мускулатуры по

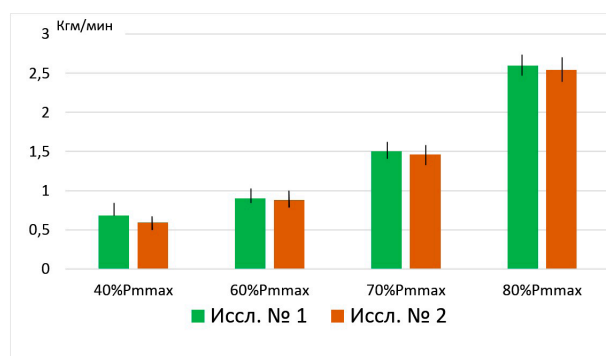


Рис.3. Показатели работы дыхания (W, кгм/мин) в условиях дополнительных респираторных сопротивлений 40-80%P_{max} при первом и втором тестировании испытуемых

преодолению разных величин ДРС при первом и втором тестировании испытуемых (рис. 3). Как следует из данных, приведенных на рис. 3, работа дыхания в условиях ступенчатого увеличения ДРС в диапазоне от 40 до 80%P_{max}, определяется величиной действующей резистивной нагрузки. Так, резистивная нагрузка 40%P_{max} характеризовалась работой дыхания (0,71±0,09 в первом исследовании и 0,68±0,08 кгм/мин – во втором, p>0,05). При действии ДРС 60%P_{max} работа дыхания составляла 0,84±0,14 в первом и 0,79±0,12 кгм/мин во втором исследовании (p>0,05). Резистивная нагрузка 70%P_{max} определяла величину работы дыхания на уровне 1,52±0,19 в первом исследовании и 1,46±0,17 кгм/мин во втором (p>0,05). Наконец, на максимальной градации ДРС 80%P_{max} работа дыхания составила 2,64±0,21 в первом исследовании и 2,57±0,18 кгм/мин во втором (p>0,05). По мере ступенчатого увеличения значений ДРС мы не обнаружили достоверных различий в работе дыхания во втором исследовании (p>0,05). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторное тестирование испытуемых разными величинами ДРС не приводило к достоверным различиям показателей работы дыхания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании оценивалась повторяемость оценки восприятия ДРС у практически здоровых испытуемых. Мы наблюдали, что во втором тесте показатели восприятия одышки на действие ДРС 70 и 80%P_{max} были достоверно ниже, чем в первом тесте. При этом повторное измерение объективных показателей испытуемых, таких как работа дыхания во время использования резистивных нагрузок, и продолжительность дыхания на этих нагрузках, не выявило статистических различий с результатами первого теста. Эти результаты могут указывать

на эффект обучения к действию ДРС, связанный с лучшим контролем ощущения одышки корковыми афферентами, что обусловлено знакомой по первому тесту процедурой исследования и, следовательно, более комфортным выполнением второго теста [14]. Еще одна точка зрения заключается в том, что частично возникает уменьшение чувствительности к ощущению одышки в головном мозге. Десенсибилизация к одышке часто обсуждается как механизм, объясняющий эффекты реабилитации пациентов с ХОБЛ [15]. Распространенной гипотезой, используемой для объяснения этого механизма, является уменьшение страха за счет повторяющегося выполнения упражнений в безопасной и контролируемой среде [16].

Ряд исследований показали, что одышка многомерна и что между сенсорными и эмоциональными аспектами ее восприятия могут быть различия [17]. Уровень восприятия одышки, оцениваемый системами индукции одышки, у разных людей различается; однако существует несколько исследований, оценивающих повторяемость этих тестов [18].

Banzett R.B. с соавторами предположили, что одышку можно оценить с помощью создания многомерных шкал для оценки качественных аспектов сенсорных и эмоциональных симптомов [19]. В нашем исследовании для измерения восприятия одышки использовалась модифицированная шкала Борга [20]. Модифицированная шкала Борга представляет собой простой и проверенный инструмент, который широко используется в клинической практике для оценки одышки [21].

В работе Ramsook A.H. с соавторами у здоровых испытуемых одышку моделировали с помощью субмаксимальной резистивной нагрузки, при параллельном проведении объективных измерений кардиореспираторной функции [22]. Одышку оценивали с помощью серийных визуальных аналоговых шкал, но с различными мерами для повышения повторяемости. Несмотря на субъективный характер оценки, был получен высокий уровень воспроизводимости. Mador M.J. с соавторами [23] оценили воспроизводимость 5-недельной оценки дыхательных усилий по шкале Борга и степени дискомфорта, вызываемого дыханием у пациентов с ХОБЛ во время физических упражнений. Они пришли к выводу, что во время повторных измерений оценки одышки по шкале Борга не так воспроизводимы, как физиологические показатели у пациентов с ХОБЛ. Grant S. с соавторами [24] сравнили воспроизводимость и чувствительность к изменению визуальных аналоговых шкал, шкал Борга и шкал Лайкерта у здоровых испытуемых во время

действия субмаксимальных значений ДРС. Это исследование показало, что субъективные шкалы могут воспроизводимо измерять симптомы во время устойчивых упражнений и определять эффект лекарственного вмешательства. Chetta A. с соавторами [25] изучали у астматиков оценку одышки, связанной с бронхоспазмом по шкале Борга. Они показали хорошую воспроизводимость и считали, что это позволяет проводить серийную оценку восприятия одышки у пациента с помощью шкалы Борга в клинических условиях и в физиологической лаборатории.

Клиническое значение настоящего исследования связано с повторным использованием теста для оценки одного и того же испытуемого с течением времени. В этом случае следует учитывать возможность адаптации человека, которая сама по себе может обуславливать изменение восприятия одышки.

ВЫВОДЫ

1. Повторное тестирование высокими величинами дополнительного респираторного сопротивления характеризуется уменьшением ощущения одышки.

2. В работе не удалось показать достоверных различий средних значений времени дыхания в условиях действия дополнительного респираторного сопротивления при повторном тестировании.

3. Повторное тестирование испытуемых разными величинами дополнительного респираторного сопротивления не сопровождалось достоверными изменениями показателей работы дыхания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith J., Albert P., Bertella E., Lester J., Jack S., Calverley P. Qualitative aspects of breathlessness in health and disease. *Thorax* 2009;64(8):713-8. doi:10.1136/thx.2008.104869
2. Lansing R. W., Gracely R. H., Banzett R. B. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167(1):53-60. doi:10.1016/j.resp.2008.07.012
3. Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G., Hida W., Homma M., Shirato R., Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330(19):1329-34. doi:10.1056/nejm199405123301901
4. Magadle R., Berar-Yanay N., Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and

fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121(2):329-33. doi:10.1378/chest.121.2.329

5. Castro M., Zimmermann N. A., Crocker S., Bradley J., Leven C., Schechtman K. B. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1095-9. doi:10.1164/rccm.200208-877oc

6. Von L. A., Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest* 2005; 128(5): 3345-9. doi:10.1378/chest.128.5.3345

7. Cullen D. L., Rodak B. Clinical utility of measures of breathlessness. *Respir Care* 2002; 47(9):986-93.

8. Killian K. J., Bucens D. D., Campbell E. J. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 52(3):578-84. doi:10.1152/jappl.1982.52.3.578

9. McEntire S. J., Smith J. R., Ferguson C. S., Brown K. R., Kurti S. P., Harms C. A. The effect of exercise training with an additional inspiratory load on inspiratory muscle fatigue and time-trial performance. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;230:54-59. doi:10.1016/j.resp.2016.05.001

10. Eckert D. J., Catcheside P. G., Smith J. H., Frith P. A., McEvoy R. D. Hypoxia suppresses symptom perception in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(11):1224-30. doi:10.1164/rccm.200305-630oc

11. British Standards Institution Part 1. Precision of test methods, part 1: guide for the determination of repeatability and reproducibility for a standard test method 1979. doi:10.3403/00133748

12. Eastwood P. R., Hillman D. R., Morton A. R., Finucane K. E. The effects of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1190-6. doi:10.1152/jappl.1994.76.1.185

13. Бяловский Ю. Ю., Булатецкий С. В. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека. М.: Ритм; 2018.

14. Pereira C. A., Sato T., Rodrigues S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):397-406.

15. Cooper C. B. Desensitization to dyspnea in COPD with specificity for exercise training mode. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:33-43.

16. Migliore A. Management of dyspnea guidelines for practice for adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Ther Health Care* 2004;18(3):1-20. doi:10.1080/j003v18n03_01

17. Von L. A., Ambruzsova R., Nordmeyer S., Jeske N., Dahme B. Sensory and affective

aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea. *Respiration* 2006;73(6):762-8. doi:10.1159/000095910

18. Shei R. J., Chapman R. F., Gruber A. H., Mickleborough T. D. Inspiratory muscle training improves exercise capacity with thoracic load carriage. *Physiol Rep.* 2018;6:135-58. doi:10.14814/phy2.13558

19. Banzett R. B., Pedersen S. H., Schwartzstein R. M., Lansing R. W. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(12):1384-90. doi:10.1164/rccm.200711-1675oc

20. Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-81.

21. Wilson R. C., Jones P. W. Long-term reproducibility of Borg scale estimates of breathlessness during exercise. *Clin Sci (Lond)* 1991;80(4):309-12. doi:10.1042/cs0800309

22. Ramsook A. H., Molgat-Seon Y., Schaeffer M. R., Wilkie S. S., Camp P. G., Reid W. D., Romer L. M., Guenette J. A. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol.* 2017;122:1267-1275. doi:10.1152/jappphysiol.00046.2017

23. Mador M. J., Rodis A., Magalang U. J. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest* 1995;107(6):1590-7. doi:10.1378/chest.107.6.1590

24. Grant S., Aitchison T., Henderson E. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest* 1999;116(5):1208-17. doi:10.1378/chest.116.5.1208

25. Chetta A., Castagnaro A., Foresi A. Assessment of breathlessness perception by Borg scale in asthmatic patients: reproducibility and applicability to different stimuli. *J Asthma* 2003;40(3):323-9. doi:10.1081/jas-120018632

REFERENCES

1. Smith J., Albert P., Bertella E., Lester J., Jack S., Calverley P. Qualitative aspects of breathlessness in health and disease. *Thorax* 2009;64(8):713-8. doi:10.1136/thx.2008.104869

2. Lansing R. W., Gracely R. H., Banzett R. B. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167(1):53-60. doi:10.1016/j.resp.2008.07.012

3. Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G., Hida W., Homma M., Shirato R., Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in

patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330(19):1329-34. doi:10.1056/nejm199405123301901

4. Magadle R., Berar-Yanay N., Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121(2):329-33. doi:10.1378/chest.121.2.329

5. Castro M., Zimmermann N.A., Crocker S., Bradley J., Leven C., Schechtman K. B. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1095-9. doi:10.1164/rccm.200208-877oc

6. Von L.A., Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest* 2005;128(5):3345-9. doi:10.1378/chest.128.5.3345

7. Cullen D.L., Rodak B. Clinical utility of measures of breathlessness. *Respir Care* 2002;47(9):986-93.

8. Killian K. J., Bucens D. D., Campbell E. J. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;52(3):578-84. doi:10.1152/jappl.1982.52.3.578

9. McEntire S. J., Smith J. R., Ferguson C. S., Brown K. R., Kurti S. P., Harms C. A. The effect of exercise training with an additional inspiratory load on inspiratory muscle fatigue and time-trial performance. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;230:54-59. doi:10.1016/j.resp.2016.05.001

10. Eckert D. J., Catcheside P. G., Smith J. H., Frith P. A., McEvoy R. D. Hypoxia suppresses symptom perception in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(11):1224-30. doi:10.1164/rccm.200305-630oc

11. British Standards Institution Part 1. Precision of test methods, part 1: guide for the determination of repeatability and reproducibility for a standard test method 1979. doi:10.3403/00133748

12. Eastwood P. R., Hillman D. R., Morton A. R., Finucane K. E. The effects of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1190-6. doi:10.1152/jappl.1994.76.1.185

13. Byalovsky Yu. Yu., Bulatetsky S. V. Physiological mechanisms of human resistive respiration. M: Ritm, 2018.412 p. - ISBN 978-5-6041754-4-6 (In Russ.).

14. Pereira C. A., Sato T., Rodrigues S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):397-406.

15. Cooper C. B. Desensitization to dyspnea in COPD with specificity for exercise training mode. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:33-43.

16. Migliore A. Management of dyspnea guidelines for practice for adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Ther Health Care* 2004;18(3):1-20. doi:10.1080/j003v18n03_01
17. Von L. A., Ambruzsova R., Nordmeyer S., Jeske N., Dahme B. Sensory and affective aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea. *Respiration* 2006;73(6):762-8. doi:10.1159/000095910
18. Shei R. J., Chapman R. F., Gruber A. H., Mickleborough T. D. Inspiratory muscle training improves exercise capacity with thoracic load carriage. *Physiol Rep.* 2018;6:135-58. doi:10.14814/phy2.13558
19. Banzett R. B., Pedersen S. H., Schwartzstein R. M., Lansing R.W. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(12):1384-90. doi:10.1164/rccm.200711-1675oc
20. Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5):377-81.
21. Wilson R. C., Jones P. W. Long-term reproducibility of Borg scale estimates of breathlessness during exercise. *Clin Sci (Lond)* 1991;80(4):309-12. doi:10.1042/cs0800309
22. Ramsook A. H., Molgat-Seon Y., Schaeffer M. R., Wilkie S. S., Camp P. G., Reid W. D., Romer L. M., Guenette J. A. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol.* 2017; 122:1267–1275. doi:10.1152/jappphysiol.00046.2017
23. Mador M. J., Rodis A., Magalang U. J. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest* 1995;107(6):1590-7. DOI:10.1378/chest.107.6.1590
24. Grant S., Aitchison T., Henderson E. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest* 1999;116(5):1208-17. doi:10.1378/chest.116.5.1208
25. Chetta A., Castagnaro A., Foresi A. Assessment of breathlessness perception by Borg scale in asthmatic patients: reproducibility and applicability to different stimuli. *J Asthma* 2003; 40(3):323-9. doi:10.1081/jas-120018632

РЕАБИЛИТАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО НАРУШЕННОГО СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИМЕНЕНИЕМ ФАКТОРОВ РОСТА ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ

Демяшкин Г. А.^{1,2}, Боровая Т. Г.³, Корякин С. Н.², Вадюхин М. А.¹, Щекин В. И.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», 119048, Москва, Россия

²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ (ФГБУ «НМИЦ радиологии»), 249036, Обнинск, Россия.

³ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, 123098, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович, к.м.н., зав. лабораторией гистологии ИТМиБ, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заведующий отделом патоморфологии «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: dr.dga@mail.ru

For correspondence: Demyashkin Grigory, PhD, Head of Department of Histology, ITM & B of Sechenov University; Head of the Department of Pathomorphology, «NMRC for Radiology», e-mail: dr.dga@mail.ru

Information about authors:

Demyashkin G. A., <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Borovaya T. G., <https://orcid.org/0000-0001-8444-1801>

Koryakin S. N., <https://orcid.org/0000-0003-0128-4538>

Vadyukhin M. A., <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>

Shchekin V. I., <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>

РЕЗЮМЕ

Разработка новых способов лечения мужского бесплодия, которые являлись бы максимально эффективными и экономически выгодными во вспомогательных репродуктивных технологиях, остается предметом научных исследований. Представляет актуальность изучение восстановления нарушенного сперматогенеза с применением различных факторов роста и их комбинаций. Цель исследования - оценка морфологических изменений семенников при использовании факторов роста плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). Материал и методы. Самцы Wistar (n=135) были поделены на 5 групп: I – Контроль; II, III, IV – локально облучали электронами, доза 2 Гр; затем животным III группы вводили PRP и IGF-1, IV и V – вводили PRP. Результаты. Через неделю после облучения у животных отмечали нарушение сперматогенеза, постепенное восстановление которого наблюдали на фоне введения PRP+IGF и PRP. Заключение. Биологически активные вещества, содержащиеся в плазме, обогащенной тромбоцитами, индуцируют восстановление мужских половых клеток после экспериментального гипосперматогенеза, вызванного облучением электронами, а рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста – 1 усиливает пролиферативную активность мужских гамет.

Ключевые слова: сперматогенез, бесплодие, облучение, плазма, обогащенная тромбоцитами.

REHABILITATION OF EXPERIMENTALLY IMPAIRED SPERMATOGENESIS USING PLATELET-RICH PLASMA GROWTH FACTORS

Demyashkin G. A.^{1,2}, Borovaya T.G.³, Koryakin S. N.², Vadyukhin M. A.¹, Shchekin V. I.^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Medical Radiological Scientific Center named after A.F. Tsyba – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

³National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei, Moscow, Russia

SUMMARY

The development of new treatments for male infertility, which would be the most effective and cost-effective in assisted reproductive technologies, remains the subject of scientific research. It is urgent to study the restoration of impaired spermatogenesis using various growth factors and their combinations. The aim of the study was to assess morphological changes in the testes using platelet-rich plasma (PRP) growth factors. Material and methods. Wistar males (n = 135) were divided into 5 groups: I - Control; II, III, IV — locally irradiated with electrons, dose 2 Gy; then the animals of group III were injected with PRP and IGF-1, IV and V were injected with PRP. Results. One week after irradiation, the animals showed impaired spermatogenesis, a gradual recovery of which was observed against the background of the administration of PRP + IGF and PRP. Conclusion. Biologically active substances contained in platelet-rich plasma

induce the restoration of male germ cells after experimental hypospermatogenesis caused by electron irradiation, and recombinant insulin-like growth factor-1 enhances the proliferative activity of male gametes.

Key words: spermatogenesis, infertility, radiation, platelet-rich plasma.

Разработка новых способов лечения мужского бесплодия, которые являлись бы максимально эффективными и экономически выгодными во вспомогательных репродуктивных технологиях, остается предметом научных исследований. Представляет актуальность изучение восстановления нарушенного сперматогенеза с применением различных факторов роста и их комбинаций [1; 2]. Подобные факторы в определенных количествах присутствуют, к примеру, в бедной лейкоцитами плазме, обогащенной тромбоцитами (Leukocyte-poor platelet-rich plasma, LP-PRP) [3; 4]. Некоторые из этих факторов способны повышать качественные и количественные параметры сперматозоидов и, следовательно, – увеличивать шансы позитивного результата экстракорпорального оплодотворения [5]. Одним из ключевых факторов роста тромбоцитов в составе PRP является инсулиноподобный фактор роста-1 (Insuline-like growth factor-1, IGF-1), который запускает процессы пролиферации во многих тканях организма и способен уменьшать активность апоптоза половых клеток, способствуя генерации округлых и удлиненных сперматид [6; 7].

Цель исследования – оценка морфологических изменений семенников при использовании факторов роста плазмы, обогащенной тромбоцитами, в условии экспериментального бесплодия, вызванного облучением электронами в дозе 2 Гр.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Крысы породы Wistar (n=135) были поделены на группы (условные названия): I-ая – контрольные (n=10), которым вводили физиологический раствор; II-ая, III-ая, IV-ая – крысы (n=95), однократное локальное облучение семенников электронами дозой 2 Гр (2IR); крысам III-ей группы в течение 11 недель вводили плазму, содержащую высокую концентрацию тромбоцитов и низкую концентрацию лейкоцитов – LP-PRP в комбинации с рекомбинантным IGF-1, а IV-ой группе (n=30) только LP-PRP; V-ая (n=30) получали LP-PRP. Животных всех групп выводили из эксперимента 1 раз в 2 недели на протяжении 12 недель.

Все манипуляции осуществляли согласно Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985), Европейской конвенции о защите по-

звоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ЕЭС, Страсбург, 1986), Руководствам по проведению медико-биологических исследований по уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS), Правилам лабораторной практики и приказу Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 043 от 11.08.2020 г.

Семенники после фиксации в растворе Буэна готовили по протоколу гистологического исследования. Морфометрический анализ проводили в 10-ти случайно выбранных полях зрения светового микроскопа при увеличении $\times 400$, при этом подсчитывали количество половых клеток с помощью системы видео-микроскопии (микроскоп Leica DM2000) с использованием программного обеспечения Leica Application Suite, Version 4.9.0. Полученные данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Сравнение между группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA со значимостью $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В семенниках крыс II-ой группы через неделю после облучения наблюдали нарушение гистоархитектоники и признаки гипосперматогенеза (рис. 1).

На фоне введения LP-PRP обнаружили увеличение количества половых клеток уже на 14 сутки после облучения с постоянной положительной динамикой. В III-ей группе по мере введения LP-PRP в комбинации с IGF-1 отмечали постепенное увеличение численности половых клеток: на 42 сутки сперматогоний – в 12,6 раза, сперматоцитов (в 5,6 раза) и сперматид (в 4,1 раза) по сравнению со II-ой группой (табл. 1).

К концу эксперимента в III-ей и IV-ой группах отмечали количество половых клеток, близкое к показателям контрольной группы, а в просвете семенных канальцев присутствовали сперматозоиды (появились на 56 сутки). Ежедневное введение LP-PRP с IGF-1 (III-я группа) и LP-PRP (IV-ая группа) привели к постепенному увеличению количества половых клеток, причем до-

полнительное введение рекомбинантного IGF-1 ускорило процесс восстановления гистоархитектоники семенника и увеличения количества половых клеток на 4 недели (табл.1, рис.).

Таким образом, окончательное восстановление сперматогенеза наблюдали к концу эксперимента

(на 84 сутки) в IV-ой группе и за 4 недели до конца эксперимента в III-ей группе (на 56 сутки). Животные V-ой группы после введения LP-PRP на протяжении всего эксперимента не показали достоверных отличий по всем изученным параметрам по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1
Количество половых клеток в семенных канальцах при облучении электронами дозой 2 Гр

Группы	Сперматогонии	Сперматоциты	Сперматиды
Контроль	31.2±1.5	123.3±6.1	165.9±8.2
2IR 7 сутки	22.8±1.1a	83.4±4.0a	134.7±6.6a
2IR 14 сутки	10.2±0.4a	37.8±1.7a	69.8±3.2a
2IR 28 сутки	4.3±0.2a	21.1±0.7a	34.1±1.6a
2IR 42 сутки	2.1±0.1a	15.3±0.6a	28.2±1.2a
2IR 56 сутки	1.8±0.08a	7.9±0.3a	16.9±0.6a
2IR 70 сутки	12.2±0.5a	6.1±0.2a	7.1±0.2a
2IR 84 сутки	16.2±0.6a	9.4±0.4a	4.1±0.2a
2IR+LP-PRP+IGF-1 14 сутки	12.3±0.5b	47.1±2.1b	93.6±4.0b
2IR+LP-PRP+IGF-1 28 сутки	15.7±0.6b	63.4±2.4b	105.7±4.9b
2IR+LP-PRP+IGF-1 42 сутки	26.4±1.2b	86.3±4.0b	116.8±5.3b
2IR+LP-PRP+IGF-1 56 сутки	26.8±1.3b	101.5±4.7b	137.6±6.6b
2IR+LP-PRP+IGF-1 70 сутки	27.0±1.1b	104.2±4.9b	139.3±6.8b
2IR+LP-PRP+IGF-1 84 сутки	28.1±1.3b	111.4±5.1b	142.1±6.9b
2IR+LP-PRP 14 сутки	10.4±0.4c	43.3±2.0c	77.2±3.7c
2IR+LP-PRP 28 сутки	12.1±0.5c	57.7±2.7c	86.8±3.9c
2IR+LP-PRP 42 сутки	15.3±0.6c	69.2±3.2c	94.5±4.1c
2IR+LP-PRP 56 сутки	17.6±0.6c	82.5±3.7c	105.6±4.9c
2IR+LP-PRP 70 сутки	20.6±0.7c	95.7±4.4c	117.8±5.3c
2IR+LP-PRP 84 сутки	24.3±1.0c	103.1±4.8c	129.1±5.4c
LP-PRP	31.3±1.4	124.0±6.1	166.2±8.5

Примечание: ap <0,01 (контроль и 2IR), bp <0,01 (2IR и 2IR+LP-PRP+IGF), cp <0,01 (2IR и 2IR+LP-PRP)

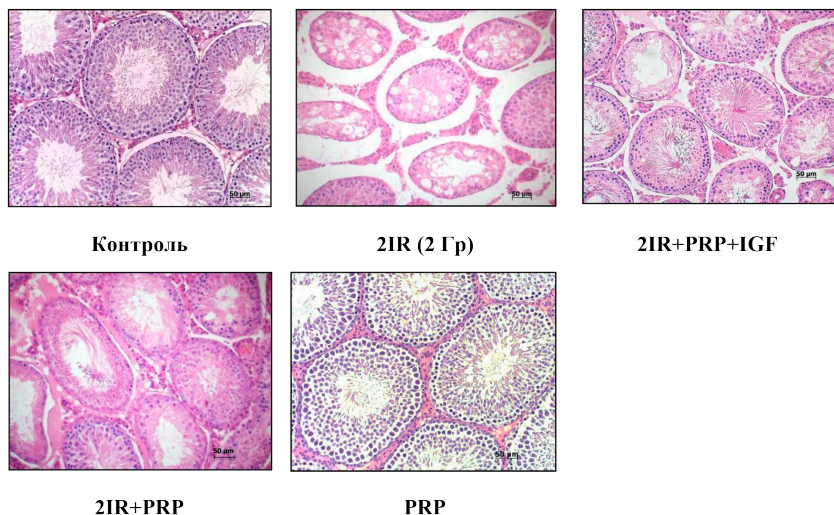


Рисунок 1. Микроскопия семенников крыс на 84 сутки эксперимента в группах контроля, облучения (2IR), 2IR+LP-PRP+IGF-1, 2IR+LP-PRP и LP-PRP. Окраска – гематоксилином и эозином, увелич. ×200.

ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве улучшения показателей сперматогенеза после облучения электронами животным III-ей и IV-ой групп вводили LP-PRP, механизмы которого не были полностью выяснены, но лабораторные исследования показали, что высокая концентрация факторов роста в LP-PRP потенциально может ускорить процесс восстановления тканей [8]. Согласно имеющимся данным в специализированной литературе, факторы роста α -гранул тромбоцитов играют важную роль в улучшении качественно-количественных характеристик мужских гамет и их микроокружения. Многие из них улучшают пролиферацию, дифференцировку и предотвращают апоптоз [3]. В III-ей и IV-ой группах наблюдалось улучшение всех показателей и положительная динамика на протяжении всего эксперимента по сравнению с группой облучения, которые доходили до нормальных значений: увеличивались масса и объем семенников, площадь и диаметр семенных канальцев, количество и светооптическая характеристика половых клеток, высота сперматогенного эпителия, однако снижался объем интерстициальной ткани. Такие результаты могут быть обусловлены влиянием многих факторов роста и биологически-активных молекул, высвобождающихся из α -гранул тромбоцитов LP-PRP, основными из которых являются фактор роста тромбоцитов (изомеры PDGF-AA, BB и AB), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), интерлейкин-1 (IL-1), фактор ангиогенеза тромбоцитов (PDAF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия тромбоцитов (PDEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), остеокальцин (Oc) и фибриноген (Ff) [9; 10; 11; 12].

В качестве дополнительного воздействия нами был выбран рекомбинантный IGF-1, который известен как мощный стимулятор пролиферации и дифференцировки во многих тканях, при этом отмечалось улучшение сперматогенеза. В III-ей группе по сравнению с IV-ой группой восстановление сперматогенеза практически до нормальных значений наблюдалось уже на 9 неделе эксперимента. Скорее всего, это было связано с биологическими свойствами IGF-1, который опосредует свои эффекты, главным образом, сигнальными путями митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK/ERK1/2) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K/Akt) [13]. Введение этого фактора роста смогло снизить степень выраженности апоптоза, запускаемого облучением, и стимулировать восстановление стромального компонента семенников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологически активные вещества, содержащиеся в плазме, обогащенной тромбоцитами, индуцируют восстановление мужских половых клеток после экспериментального гипосперматогенеза, вызванного облучением электронами дозой 2 Гр, а рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста-1 усиливает пролиферативную активность мужских гамет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Nasser R., Khrait Z., Jamali S. The Effectiveness of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in the Therapy of Infertile Men with Non-Abstractive Azoospermia. *J Reprod Med Gynecol Obstet.* 2018; 3:11. DOI:10.24966/RMGO-2574/100011
2. Sekerci C. A., Tanidir Y., Sener T. E., Sener G., Cevik O., Yarat A., Alev-Tuzuner B., Cetinel S., Kervancioglu E., Sahan A., Akbal C. Effects of platelet-rich plasma against experimental ischemia/reperfusion injury in rat testis. *J Pediatr Urol.* 2017; 13(3): 317.e1-317.e9. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.12.016.
3. Lubkowska A., Dolegowska B., Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26(2):135–225.
4. Bielecki T. M., Gazdzik T. S., Arendt J., Szczepanski T., Krol W., Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br Volume.* 2007;89(3):417–20. doi: 10.1302/0301-620X.89B3.18491.
5. Pan Y., Cui Y., Baloch A. R. Insulin-like growth factor I improves yak (*Bos grunniens*) spermatozoa motility and the oocyte cleavage rate by modulating the expression of Bax and Bcl-2. *Theriogenology.* 2015; 84(5): 756-762. doi:10.1016/j.theriogenology.2015.05.007
6. Middleton K., Barro V., Muller B., Terada S., Fu F. 2012. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *The Iowa Orthopaedic Journal.* 2012;32:63–150.
7. Maria-Angeliki G., Alexandros-Efstratios K., Dimitris R., Konstantinos K. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatricial Alopecias. *Int J Trichology.* 2015; 7(2): 54-63. doi:10.4103/0974-7753.160098

8. International Cellular Medicine Society. Platelet-Rich plasma (PRP) guidelines [Internet]. Las Vegas: International Cellular Medicine Society; 2011. Available from: <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines/guidelines>.
9. Magalon J., Bausset O., Serratrice N., Giraudo L., Aboudou H., Veran J., Magalon G., Dignat-Georges F., Sabatier F. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single donor model. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2014;30, 629–638. doi: 10.1016/j.arthro.2014.02.020.
10. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011;39:266–271. doi:10.1177/0363546510387517.
11. Laskaj R, Dodig S, Cepelak I, Kuzman I. Superoxide dismutase, copper and zinc concentrations in platelet-rich plasma of pneumonia patients. *Ann Clin Biochem*. 2009; 46:123–128. doi:10.1258/acb.2008.008178.
12. Appel TR, Potzsch B, Muller J, von Lindern J-J, Berge SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13:522–528. doi:10.1034/j.1600-0501.2002.130512.x.
13. Ahmad S. S., Ahmad K., Lee E. J., Lee Y. H., Choi I. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells*. 2020;9(8):1773. doi: 10.3390/cells9081773.
- Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br Volume*. 2007;89(3):417–20. doi: 10.1302/0301-620X.89B3.18491.
5. Pan Y., Cui Y., Baloch A. R. Insulin-like growth factor I improves yak (*Bos grunniens*) spermatozoa motility and the oocyte cleavage rate by modulating the expression of Bax and Bcl-2. *Theriogenology*. 2015; 84(5): 756-762. doi:10.1016/j.theriogenology.2015.05.007
6. Middleton K., Barro V., Muller B., Terada S., Fu F. 2012. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *The Iowa Orthopaedic Journal*. 2012;32:63–150.
7. Maria-Angeliki G., Alexandros-Efstratios K., Dimitris R., Konstantinos K. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatricial Alopecias. *Int J Trichology*. 2015; 7(2): 54-63. doi:10.4103/0974-7753.160098
8. International Cellular Medicine Society. Platelet-Rich plasma (PRP) guidelines [Internet]. Las Vegas: International Cellular Medicine Society; 2011. Available from: <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines/guidelines>.
9. Magalon J., Bausset O., Serratrice N., Giraudo L., Aboudou H., Veran J., Magalon G., Dignat-Georges F., Sabatier F. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single donor model. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2014;30, 629–638. doi: 10.1016/j.arthro.2014.02.020.
10. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011;39:266–271. doi:10.1177/0363546510387517.
11. Laskaj R, Dodig S, Cepelak I, Kuzman I. Superoxide dismutase, copper and zinc concentrations in platelet-rich plasma of pneumonia patients. *Ann Clin Biochem*. 2009; 46:123–128. doi:10.1258/acb.2008.008178.
12. Appel TR, Potzsch B, Muller J, von Lindern J-J, Berge SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13:522–528. doi:10.1034/j.1600-0501.2002.130512.x.
13. Ahmad S. S., Ahmad K., Lee E. J., Lee Y. H., Choi I. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells*. 2020;9(8):1773. doi: 10.3390/cells9081773.

REFERENCES

УДК: 546.49:612.017.1(470-924.71)

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-2-33-40

РТУТЬ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ФОНОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В ГОРОДСКОЙ СРЕДЕ НА ТЕРРИТОРИИ КРЫМА

Евстафьева Е. В., Слюсаренко А. Е., Залата О. А.

Кафедра физиологии нормальной, Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Слюсаренко Александра Евгеньевна, доцент кафедры физиологии нормальной, Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И.Вернадского», e-mail: alexandra_sls@mail.ru

For correspondence: Alexandra E. Slusarenko, associate professor of the department of normal physiology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: alexandra_sls@mail.ru

Information about authors:

Evstafeva E. V., <https://orcid.org/0000-0002-8331-4149>

Slusarenko A. E., <https://orcid.org/0000-0002-2045-7548>

Zalata O. A., <http://orcid.org/0000-0003-0440-2405>

РЕЗЮМЕ

Значимость ртути для функционального состояния иммунной системы жителей г. Симферополя разного возраста оценивали по результатам непараметрического корреляционного анализа в группах: 0-3 года (грудной период и раннее детство), 4-6 лет (первое детство), 7-11 лет (второе детство), 12-15 лет (подростковый период), 20-45 лет (юношеский и зрелый возраст), 46-70 лет (зрелый и пожилой возраст). Ее содержание определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии в таком индикаторном биологическом субстрате как волосы, что характеризует долговременное поступление металла по всем возможным путям. Иммунный статус оценивали по состоянию клеточного и гуморального звеньев. Более широкий спектр отклонений отмечен у детей со стороны обоих звеньев иммунитета, при этом на ранних этапах онтогенеза наблюдали стимуляцию Т-клеточного звена, позже - его супрессию наряду с подавлением В-клеточного звена иммунитета. У взрослых имели место изменения со стороны антителообразования, но не количества В-лимфоцитов, изменения в клеточном звене носили в основном перераспределительный характер. Несмотря на то, что содержание ртути не выходило за пределы условной нормы, результаты корреляционного анализа с иммунными показателями свидетельствуют о том, что в ряде случаев отклонения в иммунном статусе могут являться следствием ртуть-индуцированных эффектов, наиболее значимых в возрастных категориях 4-6 и 20-45 лет. Балльная оценка «иммунотропности» по числу и силе корреляционных связей показала, что иммунная система наиболее чувствительна к присутствию в организме ртути в возрасте 20-45 лет и до 6 лет; наименее чувствительная период 46-70 лет.

Ключевые слова: ртуть, иммунная система, дети, взрослые.

MERCURY-INDUCED EFFECTS ON THE IMMUNE SYSTEM OF ADULTS AND CHILDREN UNDER BACKGROUND EXPOSURE IN URBAN ENVIRONMENT IN THE CRIMEA

Evstafyeva E. V., Slusarenko A. E., Zalata O. A.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», V.I. Vernadsky Crimean Federal University Department of Normal Physiology

SUMMARY

The significance of mercury for the functional state of the immune system of residents of Simferopol of different ages was estimated by non-parametric correlation analysis in groups: 0-3 years (breast and early childhood), 4-6 years (first age childhood), 7-11 years (second age childhood), 12-15 years (adolescence), 20-45 years (youth and mature age), 46-70 years (mature and old age). Its content was determined by atomic absorption spectrophotometry in such an indicator biological substrate as hair, which characterizes the long-term arrival of metal along all possible paths. Immune status was assessed by cellular and humoral status. A wider range of deviations was noted in children from both links of immunity, while at the early stages of ontogenesis stimulation of the T-cell link was observed, later its suppression along with suppression of the B-cell link of immunity. In adults, there were changes on the side of antibody formation, but not the number of B-lymphocytes, changes in the cell unit were mainly redistributive. Although the mercury content did not go beyond the conditional norm, the results of correlation analysis with immune indicators indicate that in some cases deviations in immune status may result from mercury-induced effects, most significant in age categories 4-6 and 20-45 years. A score of «immunotropy» on the number and strength of correlations showed that the immune system is most sensitive to the presence of mercury in the body at the age of 20-45 years and up to 6 years; least sensitive in the period of 46-70 years.

Key words: mercury, immune system, children, adults, anthropogenic press.

Загрязнению окружающей среды ртутью уделяется большое внимание как в зарубежных исследованиях, так и на территории Российской Федерации [1]. Несмотря на отсутствие локальных промышленных источников ртутного загрязнения на территории Крымского полуострова, другие техногенные источники [2], трансграничный перенос этого металла и его совокупное со многими другими антропогенными факторами действие увеличивают актуальность исследования воздействия ртути на организм жителей Крыма.

Критической системой, обеспечивающей резистентность организма при действии внешних факторов, является иммунная система, состояние которой служит индикатором здоровья организма и его приспособительных возможностей. Известно, что ртуть, особенно ее органические соединения, обладают подавляющим иммунитет действием [3], которое может усиливаться на фоне негативного влияния других факторов среды. В целом, вопрос о влиянии хронического воздействия низких концентраций метилртути на здоровье человека, остается спорным и может иметь выраженные региональные особенности [4].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение содержания ртути в организме и ее значимости для функционального состояния иммунной системы жителей г.Симферополя разного возраста. Для этого решали следующие задачи:

1. Определить и оценить содержание ртути в организме по такому индикаторному биологическому субстрату как волосы, которые характеризуют долговременное поступление металла по всем возможным путям;
2. Определить иммунный статус в разных возрастных группах жителей г.Симферополя;
3. Оценить и сравнить возможный вклад ртути в состояние иммунной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки иммунологического статуса определяли состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы: количество Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулины А, М, G, Е, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), а также абсолютное и относительное содержание форменных элементов белой крови у 150 детей разных возрастных групп и подростков, 58 взрослых. С учетом онтогенетических особенностей развития данные систематизировали по группам: 0-3 (грудной период и раннее детство), 4-6 (первое детство), 7-11 (второе детство), 12-

15 (подростковый период), 20-45 (юношеский и зрелый возраст), 46-70 лет (зрелый и пожилой возраст). Работа соответствует Федеральному закону РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральному закону «О персональных данных» от 27 июля 2006 года N 152-ФЗ, включая изменения.

Для определения лимфоцитов и их субпопуляций использовали «укороченную» панель МКАТ серии LT для выявления следующих CD-маркеров: CD3+(Т-лимфоциты), CD4+(Т-хелперы), CD8+(Т супрессоры/цитотоксические), CD16+(NK-клетки), CD22+(В-лимфоциты), CD25+ (активированные Т; В-лимфоциты и моноциты).

CD-маркеры определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Определение иммуноглобулинов классов А, М, G, Е проводили иммуноферментным методом. ЦИК определяли по методу Наскова в модификации Ю.А.Гриневиц и А.Н.Алферова (1977).

Ртуть в волосах определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Распределение иммунных показателей и содержания тяжелых металлов в волосах в каждой из подгрупп и для всех групп в целом проверяли на предмет соответствия закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорс. С учетом того, что распределение изучаемых показателей не соответствовало закону нормального распределения, для анализа использовали непараметрические методы статистики медианы и перцентили (Me [p25; p75]). Анализ связи иммунологических показателей с уровнем тяжелых металлов в организме производили посредством непараметрического корреляционного анализа по Спирмену, являющегося наиболее корректным для данного рода исследований и наиболее часто используемого при оценке значимости металлов для физиологических параметров организма [5; 6; 7]. Статистически значимыми считали значения при $p \leq 0,05$. Математическую обработку данных всеми указанными методами производили с помощью стандартного пакета программ «Statistica 10,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ртути во всех возрастных группах находилось в пределах условной нормы, приближаясь к ее нижней границе или находясь ниже предела обнаружения (табл. 1.).

Оценка состояния иммунной системы в соответствии с полученными результатами и сравнение с нормативными значениями позволила кон-

Таблица 1

Содержание ртути (медианы и перцентили) в волосах детей и взрослых разных возрастных групп

Возрастная группа	[Me (p25; 75)]	Условная норма, мкг/г
0-3 года	[0,60 (0,29; 1,025)]	0-2,00
3-6 лет	[0 (0; 0)]	
7-11 лет	[0 (0; 0,16)]	
12-15 лет	[0 (0; 0,48)]	
20-45 лет	[0,08 (0,04; 0,22)]	
46-70 лет	[0,05 (0; 0,12)]	

статировать детей всех возрастных групп некоторый дефицит гуморального звена иммунитета, который выражался в пониженном количестве В-лимфоцитов и уровня IgA (табл. 2). Для детей до 7 лет низкое содержание IgA является понятным [8], однако у детей старшего возраста это может свидетельствовать о недостаточном местном противоинфекционном иммунитете [9; 10; 11; 12].

Что касается клеточного звена иммунитета, то у детей до 3-х лет отмечен повышенный уровень содержания 0-лимфоцитов и других показателей клеточного звена: абсолютного и относительного количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+). Начиная с 7 и до 15 лет отмечается дефицит Т-клеточного звена, который выражался в пониженном содержании всех основных субпопуляций на фоне снижения общего количества Т-лимфоцитов, но при сохранении их количественных соотношений (табл. 2). У детей старшей группы это может быть обусловлено пубертатным скачком массы и длины тела, которое сопровождается относительным уменьшением массы лимфоидной ткани, что приводит к ослаблению клеточного иммунитета и компенсаторному усилению гуморального [8]. Однако в отношении группы 7-11 лет это вряд ли может быть причиной наблюдаемого дефицита. Тем более, что стимуляции антителообразования и у тех, и у других, за исключением IgE, который существенно увеличивался, мы не наблюдали.

Иммунный статус взрослых характеризовался иными особенностями, более выраженными в возрастной группе 20-45 лет, но менее выраженными, чем у детей (табл. 3). Они заключались в увеличении абсолютного и относительного общего числа лимфоцитов и Т-клеток на фоне уменьшения относительного количества их субпопуляций CD8+ и CD16+. Со стороны В-клеток изменений отмечено не было, но антителообразование характеризовалось пониженной концентрацией IgA, увеличением ЦИК и некоторым увеличением IgE в группе 20-45 лет.

Таким образом, иммунный статус детей г.Симферополя и взрослых имел определенные отличия, которые сложно отнести на счет собственного возрастных особенностей иммунитета, поскольку данное исследование не являлось лонгитюдным. У детей имел место более широкий спектр отклонений со стороны и гуморального, и клеточного звеньев иммунитета, связанный, по всей видимости, с изменением кроветворной функции и позволяющий констатировать иммуносупрессию вначале В- (у самых младших), а затем Т-клеточного звена. У взрослых изменения со стороны гуморального звена касались антителообразования, но не количества В-лимфоцитов, а изменения в клеточном звене носили в основном перераспределительный характер.

Общим характерным признаком иммунного статуса детей и взрослых явилось снижение относительного содержания НК-клеток и IgA. Известно, что НК-клетки играют важную роль в обеспечении антиопухолевого иммунитета [13], а исследование предрасположенности населения, в том числе детского, к онкозаболеваниям в связи с экспозицией антропогенных экологических факторов показало наличие таковой [14].

Выявленные различия, на наш взгляд, могут быть обусловлены в большей степени разной резистентностью иммунной системы, которая формировалась в том числе в разных, стремительно меняющихся в последнее время условиях окружающей среды.

Подтверждением этому явилась оценка «чувствительности» иммунной системы к присутствию в организме ртути в выявленных количествах.

Результаты корреляционного анализа показали достаточно существенную значимость этого тяжелого металла, которая, по всей видимости, обусловлена его высоко токсичными свойствами, способными вызвать ртуть-индуцированные эффекты даже при таком низком содержании (табл.4).

Сопоставление характера корреляционных связей с направленностью отклонений от нор-

Таблица 2

Иммунный статус детей разного возраста, жителей г. Симферополя

Показатели	Норма	Возрастные группы			
		0-3 года	1-6 лет	7-11 лет	12-15 лет
1	2	3	4	5	6
Лейк., $\times 10^9/\text{л}$		13,37 \pm 0,88 (4,8-15,6)	6,74 \pm 0,44 (4,8-15,6)	5,70 \pm 0,30 (3,1-10)	5,52 \pm 0,20 (3-9,8)
Лим. $\times 10^9/\text{л}$		7,36 \pm 0,6 (2,1-11,2)	3,28 \pm 0,28 (2,1-11,2)	2,35 \pm 0,16 (1,06-4,9)	2,11 \pm 0,10 (0,95-4,6)
Лим. %		55,63 \pm 2,44 \uparrow (30-50)	48,17 \pm 2,47 (30-76)	42,60 \pm 2,40 (20-55)	39,14 \pm 1,46 (18-52)
CD3 $\times 10^9/\text{л}$	1,8-3,0	4,7 \pm 0,38 \uparrow	2,14 \pm 0,19	1,56 \pm 0,01 \downarrow	1,37 \pm 0,07 \downarrow
CD3 %	62-69	64,13 \pm 1,12	65,62 \pm 1,28	66,52 \pm 1,16	65,16 \pm 0,90
CD4 $\times 10^9/\text{л}$	1,0-1,8	2,81 \pm 0,23 \uparrow	1,25 \pm 0,01	0,90 \pm 0,05 \downarrow	0,81 \pm 0,04 \downarrow
CD4 %	30-40	38,61 \pm 0,73	38,75 \pm 0,90	39,00 \pm 0,88	38,78 \pm 0,58
CD8 $\times 10^9/\text{л}$	0,8-1,5	1,84 \pm 0,16 \uparrow	0,87 \pm 0,08	0,65 \pm 0,05 \downarrow	0,55 \pm 0,002 \downarrow
CD25, $\times 10^9/\text{л}$	0,2-0,9	1,14 \pm 0,1 \uparrow	0,54 \pm 0,04	0,39 \pm 0,02	0,35 \pm 0,02
В-лим. $\times 10^9/\text{л}$		1,05 \pm 0,1 (0,7-2,96)	0,55 \pm 0,06 \downarrow (0,65-1,15)	0,38 \pm 0,003 \downarrow (0,5-1,15)	0,34 \pm 0,001 \downarrow (0,5-1)
В-лим. %		14,63 \pm 0,84 \downarrow (15-28)	16,75 \pm 0,84 (14-28)	16,35 \pm 0,68 \downarrow (18-24)	16,05 \pm 0,52 \downarrow (18-24)
О-лим $\times 10^9/\text{л}$	0,1-0,8	1,13 \pm 0,14 \uparrow	0,35 \pm 0,04	0,24 \pm 0,02	0,22 \pm 0,001
NK $\times 10^9/\text{л}$	0,2-0,6	0,45 \pm 0,04	0,49 \pm 0,02	0,18 \pm 0,002 \downarrow	0,34 \pm 0,07
NK %	8-15	6,25 \pm 0,32 \downarrow	7,29 \pm 0,49 \downarrow	7,09 \pm 0,54 \downarrow	7,87 \pm 0,37 \downarrow
IgG, г/л		13,11 \pm 2,76 \uparrow (4,42-8,8)	12,40 \pm 0,54 \uparrow (4,42-8,8)	12,23 \pm 0,44 \uparrow (6,67-11,8)	13,09 \pm 0,38 (8,53-14,6)
IgA, г/л		0,29 \pm 0,03 (0,19-0,25)	1,24 \pm 0,07 \downarrow (1-1,5)	1,14 \pm 0,07 \downarrow (1,29-1,69)	1,24 \pm 0,06 \downarrow (1,39-2,61)
IgE, мЕ/мл	до 25	56,79 \pm 9,25 \uparrow	195,2 \pm 36,67 \uparrow	238,0 \pm 30,86 \uparrow	171,2 \pm 25,28 \uparrow
эоз %	1-5	5,83 \pm 0,55 \uparrow	6,08 \pm 0,8 \uparrow	6,96 \pm 1,10 \uparrow	5,11 \pm 0,68 \downarrow
ПН%	1-5	1,02 \pm 0,43	1,12 \pm 0,08	1,39 \pm 0,02	1,22 \pm 0,02
СН%	40-72	36,33 \pm 2,72 (17-62)	43,70 \pm 2,72	47,91 \pm 2,29	53,92 \pm 1,68 \uparrow
моноциты%	3-11	4,27 \pm 0,32 (3-15)	1,33 \pm 0,03 \downarrow	1,17 \pm 0,05 \downarrow	1,24 \pm 0,04 \downarrow

Примечание (здесь и далее): \downarrow – снижение, \uparrow – увеличение показателя относительно нормы

мы иммунных показателей позволяет предполагать, что в ряде случаев имеет место определенный вклад ртути в наблюдаемые изменения иммунного статуса. Так, в возрастной группе 4-6 лет повышенное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов имело место на фоне положительной корреляционной связи с содержанием ртути в волосах. Положительная корреляция ртути с количеством лимфоцитов обнаружена и у корейских детей при отсутствии связи с общим количеством лейкоцитов, гранулоцитов и моноцитов [15].

При этом изменение антителообразования в зависимости от уровня ртути выявлено только у детей 7-11 лет, у которых имела место отрицательная корреляционная связь Ig G и IgM, что может свидетельствовать об иммунной супрессии, которая хорошо известна для ртути и при низких дозах, тем более когда ее влияние на лимфоциты суммируется с подобным действием других загрязнителей [16].

В то же время в литературе имеются сведения об увеличении уровня IgA при увеличении концентрации ртути в плазме крови у 15-лет-

Таблица 3

Иммунный статус взрослых жителей Крыма

Показатели	Норма	20-45 лет	46-70 лет
1	2	3	4
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,6-9	6,27 \pm 0,46	5,55 \pm 0,34
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,6-2,4	2,62 \pm 0,31 \uparrow	2,29 \pm 0,12
Лимфоциты %	28-39	41,35 \pm 2,90 \uparrow	41,42 \pm 2,47 \uparrow
CD3, $\times 10^9/\text{л}$	1,1-1,7	1,77 \pm 0,21 \uparrow	1,55 \pm 0,01
CD3 %	67-76	68,15 \pm 1,23	67,81 \pm 1,01
CD4, $\times 10^9/\text{л}$	0,7-1,1	1,02 \pm 0,13	0,87 \pm 0,01
CD4 %	38-46	38,90 \pm 0,91	38,46 \pm 0,88
CD8, $\times 10^9/\text{л}$	0,5-0,9	0,74 \pm 0,08	0,63 \pm 0,06
CD8 %	31-40	29,25 \pm 0,86 \downarrow	28,85 \pm 0,71 \downarrow
ИРИ %	1,0-1,5	1,36 \pm 0,06	1,35 \pm 0,05
CD25, $\times 10^9/\text{л}$	0,2-0,9	0,67 \pm 0,01	0,59 \pm 0,07
CD25 %	до 40	23,10 \pm 1,58	24,58 \pm 1,27
В-лим $\times 10^9/\text{л}$	0,2-0,5	0,36 \pm 0,05	0,30 \pm 0,03
В-лим%	11-16	13,30 \pm 0,48	13,23 \pm 0,55
О-лим $\times 10^9/\text{л}$	0,1-0,8	0,21 \pm 0,03	0,22 \pm 0,02
О-лим%	до 40	8,85 \pm 1,08	9,54 \pm 0,96
NK, $\times 10^9/\text{л}$	0,2-0,4	0,24 \pm 0,003	0,23 \pm 0,02
NK %	10-19	9,60 \pm 0,41 \downarrow	9,42 \pm 0,42 \downarrow
ЦИК, ед. экст	ОП– 0,006-0,110	0,14 \pm 0,007 \uparrow	0,19 \pm 0,02 \uparrow
IgG, г/л	7,5-15,45	14,09 \pm 0,45	14,19 \pm 0,34
IgA, г/л	1,25-2,5	1,19 \pm 0,08 \downarrow	1,72 \pm 0,50 \downarrow
IgM, г/л	0,65-1,65	1,38 \pm 0,003	1,35 \pm 0,03
IgE, ме/мл	до 25	27,08 \pm 11,04 \uparrow	23,89 \pm 3,01
эозинофилы %	1-5	3,40 \pm 0,83	3,85 \pm 0,08
ЮН%	0-1	0,15 \pm 0,01	0,39 \pm 0,01
ПН%	1-5	2,35 \pm 0,46	2,50 \pm 0,03
СН%	45-65	50,00 \pm 3,31	48,69 \pm 2,55
моноциты%	2-8	2,60 \pm 0,03	3,04 \pm 0,05

них юношей. Для них установлена связь между уровнем IgA и аллергическими заболеваниями, в то время как связи между концентрацией ртути и IgE не установлено [17]. В то же время в более поздних исследованиях [18] установлена связь концентрации ртути в организме детей 7-8 и 11-12 лет с риском развития астмы. Однако ни у детей, ни у взрослых при выявленном отклонении этих классов антител от нормы, особенно значительном для IgE, значимой корреляционной связи с содержанием ртути не установлено. Но интересно отметить, что в целом в группе 20-70 лет по данным корреляционного анализа выявляется прямая корреляционная связь уровня IgE с содержанием ртути, что можно все-таки

расценивать как свидетельство ее возможной сенсибилизирующей роли при длительном воздействии в низких дозах.

Сравнительный анализ «иммунотропности» ртути, выполненный по авторской методике с учетом числа и силы корреляционных связей [19] показал, что она была наиболее высокой в группе 20-45 лет (36 баллов) и у детей до 6 лет (29 баллов); ниже у детей 7-11 лет (18 баллов), 12-15 лет (11) и наименьшей - у 46-70-летних (4 балла). У детей до 3-х лет корреляций с содержанием ртути не выявлено (рис. 1).

Тем не менее, считается, что возрастная группа от 1,5 до 6 лет является наиболее уязвимой к неблагоприятному воздействию факторов сре-

Таблица 4

Корреляционный анализ показателей иммунной системы и содержания ртути в волосах детей и взрослых разных возрастных групп

Показатели	Величины коэффициента корреляции (r) и уровня значимости (p)				
	4-6 лет	7-11 лет	12-15 лет	20-45 лет	46-70 лет
лейкоциты	0,58(0,01)	-0,4(0,06)			-0,40(0,05)
с/я нейтрофилы (%)			0,34(0,06)		
моноциты (%)	-0,42(0,08)				
эозинофилы (%)	0,44(0,06)				
лимфоциты (абс.)	0,42(0,07)	-0,37(0,1)	-0,39(0,03)	-0,50(0,04)	
В-лимф. (абс.)		-0,45(0,05)		-0,58(0,01)	
В-лимф. (%)		-0,4(0,06)			
CD3 (абс.)	0,47(0,04)			-0,52(0,03)	0,45(0,1)
CD3 (%)	0,42(0,03)				
CD4 (абс.)	0,45(0,05)	-0,45(0,04)	-0,32(0,09)	-0,54(0,02)	-0,34(0,02)
CD4 (%)	0,41(0,08)			-0,43(0,08)	
CD8 (абс.)	0,56(0,01)			-0,46(0,06)	
CD25 (абс.)	0,42(0,07)		-0,36(0,06)	-0,59(0,01)	0,36(0,01)
CD25 (%)		0,46(0,03)		-0,67(0,03)	
ЦИК	-0,42(0,07)				
ИРИ				-0,59(0,01)	
NK (абс.)				-0,54(0,02)	
IgG		-0,5(0,02)			
IgM		-0,37(0,09)			

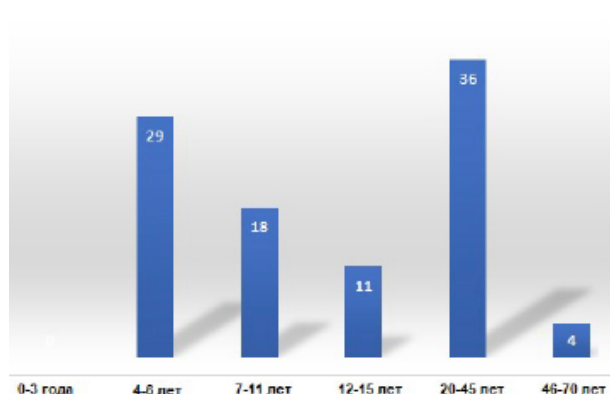


Рис.1. «Иммунотропность» ртути в разных возрастных группах жителей Республики Крым. Столбцы гистограммы отражают количество баллов, установленных по числу и силе корреляционных связей содержания ртути с иммунными показателями в разных возрастных группах.

ды (что большей частью соответствует и нашим данным), поскольку в этот период иммунная система, определяющая адаптационные возможности организма, находится в процессе функциональной перестройки [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание ртути в волосах жителей г.Симферополя разного возраста находилось на уровне нижней границы принятой на сегодняшний день нормы. У детей имел место более широкий спектр отклонений со стороны и гуморального, и клеточного звеньев иммунитета, позволяющий констатировать на ранних этапах онтогенеза стимуляцию Т-клеточного звена, а затем его супрессию наряду сподавлением В-клеточного звена иммунитета. У взрослых изменения со стороны гуморального звена касались антителообразования, но не количества В-лимфоцитов, а изменения в клеточном звене носили в основном перераспределительный характер. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что в ряде случаев отклонения в иммунном статусе (состояние Т-клеточного звена, содержание IgG и M) могут являться следствием ртути-индуцированных эффектов, наиболее значимых в возрастных категориях 4-6 и 20-45 лет. Необходимы дальнейшие исследования для установления клинической значимости этих ассоциаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Chemical, Wastes and Climate Change Interlinkages and Potential for Coordinated Action: Report of Secretariats of the Basel, Rotterdam, Stockholm Conventions (BRS), and Minamata Convention on Mercury (MC). 2021:78.
2. Tatiana Kimáková, Boshra Nasser, Marwan Issa, Ivan Uher. Mercury cycling in the terrestrial, aquatic and atmospheric environment of the Slovak Republic. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(2):273-279. doi: 10.26444/aaem/105395.
3. Said Havarinasab, Per Hultman. Organic mercury compounds and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2005;4(5):270-5. doi:10.1016/j.autrev.2004.12.001.
4. Young-Seoub Hong, Yu-Mi Kim, Kyung-Eun Lee. Methylmercury exposure and health effects. *J Prev Med Public Health.* 2012;45(6):353-63. doi:10.3961/jpmph.2012.45.6.353.
5. Grandjean P. Mercury Risks: Controversy or Just Uncertainty? *Public Health Reports.* 1999;144:512–517.
6. Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F., Araki S., Murata K., Yokoyama K. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology.* 1997;19:417–428.
7. Grandjean P., White R.F., Sullivan K. Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. *Neurotoxicology and Teratology.* 2001;23:141–146.
8. Гимранова Г. Г., Бакиров А. Б., Масыгутова Л. М. Особенности иммунного статуса работников нефтедобывающей промышленности. *Acta Biomedica Scientifica.* 2010;4(74):85-90.
9. Ботвиньева В. В., Дмитриева М. Л., Киселевич О. К., Брызгунов И. П. Уровни субклассов IgG и субклассов IgA в крови здоровых детей. Материалы 5 Конгресса педиатров. 1999:43–44.
10. Вельтищев Ю. Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность, иммунодефициты. Приложение журнала Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996:23–25.
11. Судаков К. В. Системные механизмы поведения. *Функциональные системы организма.* М.: Медицина; 1987:104–292.
12. Суржикова Г. С., Аппельганс Т. В., Толоконникова Л. А. Факторы неспецифической защиты у рабочих металлургического комбината: Докл. на 2 Международном конгрессе «Иммунореабилитация и реабилитация в медицине». *International J. Immunorehabil.* 1996;(2):188.
13. Иммунология: Пер. с англ. Под ред. У. Пола. М.: Мир; 1988.
14. Зайцева Н. В., Долгих О. В., Тырыкина Т. И., Шур П. З. Анализ предрасположенности детского населения к онкозаболеваниям в связи с экспозицией антропогенных экологических факторов. *Медицинская иммунология.* 2001;3(2):290–291.
15. Jeong Hong Kim, Keun-Hwa Lee, Seong-Chul Hong, Hye-Sook Lee, Jaechun Lee, Ju Wan Kang. Association between serum mercury concentration and leukocyte differential count in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(2):109-14. doi: 10.3109/08880018.2013.853222.
16. Krishna Das, Ursula Siebert, Audrey Gillet, Aurélie Dupont, Carole Di-Poï, Sonja Fonfara, Gabriel Mazzucchelli, Edwin De Pauw, Marie-Claire De Pauw-Gillet. Mercury immune toxicity in harbour seals: links to in vitro toxicity. *Environ Health.* 2008;7:52. doi:10.1186/1476-069X-7-52.
17. Herrstrom P., Hogsted B., Holthuis N., Schultz A., Rastam L. Allergic disease, immunoglobulins, exposure to mercury and dental amalgam in Swedish adolescents *Clinical Rev. Allergy Immunol.* 1997;22:33–44.
18. Kyoung-Nam Kim, Sanghyuk Bae, Hye Yin Park, Ho-Jang Kwon, Yun-Chul Hong. Low-level Mercury Exposure and Risk of Asthma in School-age Children. *Epidemiology.* 2015 ;26(5):733-9. doi:10.1097/EDE.0000000000000351.
19. Патент РФ на полезную модель №164769. Оpubл. 26.08.2016 г. Евстафьева Е. В., Залата О. А., Евстафьева И. А. Способ оценки влияния биоэлементов на функциональное состояние центральной нервной системы.
20. Гирко И. Н., Шишко Г. А., Перковская А. Ф., Тарасова Е. Е., Черевко А. Н., Кильчевская Е. В., Самойлович Е. О., Капустик Л. А. Показатели специфической резистентности у часто и длительно болеющих детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах республики Беларусь. *Медицинская иммунология.* 2001;3(2):287–288.

REFERENCES

1. Chemical, Wastes and Climate Change Interlinkages and Potential for Coordinated Action: Report of Secretariats of the Basel, Rotterdam, Stockholm Conventions (BRS), and Minamata Convention on Mercury (MC).2021:78.
2. Tatiana Kimáková, Boshra Nasser, Marwan Issa, Ivan Uher. Mercury cycling in the terrestrial, aquatic and atmospheric environment of the Slovak Republic. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(2):273-279. doi:10.26444/aaem/105395.
3. Said Havarinasab, Per Hultman. Organic mercury compounds and autoimmunity. *Autoimmun Rev.*2005;4(5):270-5. doi: 10.1016/j.autrev.2004.12.001.
4. Young-Seoub Hong , Yu-Mi Kim, Kyung-Eun Lee. Methylmercury exposure and health effects. *J Prev Med Public Health.* 2012;45(6):353-63. doi: 10.3961/jpmph.2012.45.6.353.
5. Grandjean P. Mercury Risks: Controversy or Just Uncertainty? *Public Health Reports.* 1999;144:512–517.
6. Grandjean P., Weihe P., White R. F., Debes F., Araki S., Murata K., Yokoyama K. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology.*1997;19:417–428.
7. Grandjean P., White R. F., Sullivan K. Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. *Neurotoxicology and Teratology.* 2001;23:141–146.
8. Gimranova G. G., Bakirov A. B., Masyagutova L. M. The immune status specificities in petrochemical workers. *Acta Biomedica Scientifica.* 2010;4(74):85-90. (In Russ.).
9. Botvinyeva V. V., Dmitrieva M. L., Kiselevich O. K., Bryazgunov I. P. Levels of IgG and IgA subclasses in the blood of healthy children. *Materials of the 5th Congress of Pediatricians.*1999:43–44. (in Russ.).
10. Veltischev Yu. E. Formation and development of the immune system in children. Immune deficiency, immunodiathesis. Appendix of the journal *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.*1996:23–25. (In Russ.).
11. Sudakov K. V. System mechanisms of behavior. *Functional systems of the body. M.: Medicine;* 1987:104- 292. (In Russ.).
12. Surzhikova G. S., Appelgans T. V., Tolokonnikova L. A. Factors of nonspecific protection in workers of metallurgical combine: Dokl. at the 2nd International Congress «Immunorehabilitation and rehabilitation in medicine». *International J. Immunorehabil.* 1996;(2):188. (In Russ.).
13. *Immunology: Translated from English.* Edited by U. Paul. M.: Mir;1988. (In Russ.).
14. Zaitseva N. V., Dolgikh O. V., Tyrykina T. I., Shur P. Z. Analysis of the predisposition of the child population to oncological diseases in connection with the exposure of anthropogenic environmental factors. *Medical immunology.* 2001;3(2):290–291. (In Russ.).
15. Jeong Hong Kim, Keun-Hwa Lee, Seong-Chul Hong, Hye-Sook Lee, Jaechun Lee, Ju Wan Kang. Association between serummercury concentration and leukocyte differential count in children. *PediatrHematol Oncol.* 2015;32(2):109-14. doi: 10.3109/08880018.2013.853222.
16. Krishna Das, Ursula Siebert, Audrey Gillet, Aurélie Dupont, Carole Di-Poï, Sonja Fonfara, Gabriel Mazzucchelli, Edwin De Pauw, Marie-Claire De Pauw-Gillet. Mercury immune toxicity in harbour seals: links to in vitro toxicity. *Environ Health .*2008;7:52. doi:10.1186/1476-069X-7-52.
17. Herrstrom P., Hogsted B., Holthuis N., Schultz A., Rastam L. Allergic disease, immunoglobulins, exposure to mercury and dental amalgam in Swedish adolescents *Clinical Rev. Allergy Immunol.* 1997;22:33–44.
18. Kyoung-Nam Kim, Sanghyuk Bae, Hye Yin Park, Ho-Jang Kwon, Yun-ChulHong . Low-level Mercury Exposure and Risk of Asthma in School-age Children. *Epidemiology.* 2015;26(5):733-9. doi: 10.1097/EDE.0000000000000351.
19. Evstafyeva E. V., Zalata O. A., Evstafyeva I. A. A method for assessing the effect of bioelements on the functional state of the central nervous system. Utility model Patent No. 164769 State. Register of utility models of the Russian Federation 26.08.2016. (In Russ)
20. Girko I. N., Shishko G. A., Perkovskaya A. F., Tarasova E. E., Cherevko A. N., Kilchevskaya E. V., Samoilovich E. O., Kapustik L. A. Indicators of specific resistance in frequently and long-term ill children living in ecologically unfavorable regions of the Republic of Belarus. *Medicalimmunology.* 2001;3(2): 287–288.(In Russ)

УДК: 616.61-001-099:616.153.96

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-2-41-48

ДИНАМИКА ЛАКТОФЕРРИЦИНА И АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В КРОВИ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Серебряков А. А., Коханов А. В.

Кафедра химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», 414000, улица Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», e-mail: kokhanov@mail.ru

For correspondence: Alexander V. Kokhanov, MD, professor of Department of Chemistry of the Astrakhan State Medical University, e-mail: kokhanov@mail.ru

Information about authors:

Serebryakov A. A., <http://orcid.org/0000-0002-2574-7739>

Kokhanov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-4167-6299>

РЕЗЮМЕ

Повреждение печени, возникающее после травмы живота, сопровождается появлением в сыворотке крови повышенных концентраций некоторых специфических острофазовых и фетальных белков, к числу которых относятся лактоферрин и альфа-фетопротеин. В результате гидролиза лактоферрина был получен пептид лактоферрицин, обладающий многими качествами превосходящими исходный белок. Целью данной работы было изучение динамики кроличьих лактоферрицина и альфа-фетопротеина в сыворотке крови кроликов после травматического и токсического повреждения печени.

Концентрация лактоферрицина в крови кроликов статистически достоверно повышается, начиная с третьих суток на 183% после травмы печени и на 174% после ингаляционного воздействия тетрахлорметана. При обеих моделях максимум наблюдается на 5-е сутки исследования, с плавным снижением значений в последующие сроки наблюдения. Уровни альфа-фетопротеина в крови кроликов более резко отличаются на двух моделях, поэтому при токсическом поражении печени, начиная с первых суток, наблюдается статистически достоверное отличие не только от контрольной группы интактных кроликов, но и от контрольной группы кроликов, перенесших операцию гепатопластики. При токсическом действии на кроликов тетрахлорметана на обеих моделях значения альфа-фетопротеина достигают максимума раньше (на 3-и сутки), при этом на пике они превышают контрольные значения в 7 раз.

Применение в экспериментальной хирургии иммунохимического теста на альфа-фетопротеин в сочетании со спектрофотометрическим определением уровня лактоферрицина может быть использовано для оценки особенностей различных типов вмешательства на печени, при этом кроличий ЛФцин и АФП отражают разные стороны репаративных процессов в печени.

Ключевые слова: хирургическая травма печени, токсическое повреждение печени, опыты на кроликах, лактоферрицин, альфа-фетопротеин, определение в крови.

DYNAMICS OF LACTOFERRICIN AND ALPHA-FETOPROTEIN IN RABBITS' BLOOD AFTER VARIOUS VARIANTS OF LIVER DAMAGE

Serebryakov A. A., Kokhanov A. V.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Liver damage that occurs after abdominal trauma is accompanied by the appearance in the blood serum of increased concentrations of certain specific acute phase and fetal proteins, which include lactoferrin and alpha-fetoprotein. As a result of hydrolysis of lactoferrin, the peptide lactoferricin was obtained, which has many properties superior to the original protein. The aim of this work was to study the dynamics of rabbit lactoferricin and alpha-fetoprotein in the blood serum of rabbits after traumatic and toxic liver damage.

The concentration of lactoferricin in the blood of rabbits statistically significantly increases, starting from the third day by 183% after liver injury and by 174% after inhalation exposure to carbon tetrachloride. With both models, the maximum is observed on the 5th day of the study, with a gradual decrease in the values in the subsequent periods of observation. The levels of alpha-fetoprotein in the blood of rabbits differ more sharply in two models, therefore, with toxic liver damage, starting from the first day, there is a statistically significant difference not only from the control group of intact rabbits, but also from the control group of rabbits that underwent hepato-plasty surgery. With the toxic effect of carbon tetrachloride on rabbits in both models, the alpha-fetoprotein figures reach a maximum earlier (on the 3rd day), while at the peak they exceed the control values by 7 times.

The use of an immunochemical test for alpha-fetoprotein in experimental surgery in combination with a spectrophotometric determination of the level of lactoferricin can be used to assess the characteristics of various types of interventions on the liver, while rabbit lactoferricin and AFP reflect different aspects of reparative processes in the liver.

Key words: surgical liver injury, toxic liver damage, rabbit experiments, lactoferricin, alpha-fetoprotein, blood determination.

Повреждение печени возникает как после травмы живота, так и при других патологических состояниях в организме. Известно, что травмы печени являются серьезным осложнением в современной абдоминальной хирургии [1; 2]. При этом в процессе репаративной регенерации паренхимы печени посттравматические метаболические изменения сопровождаются появлением в сыворотке крови повышенных концентраций некоторых специфических острофазовых и фетальных белков, к числу которых относятся лактоферрин (ЛФ) [3; 4] и альфа-фетопротейн (АФП) [5]. И если ЛФ и продукт его кислотного гидролиза лактоферрицин (ЛФцин) при патологии печени имеют лейкоцитарное происхождение [6], то АФП при травме имеет строго печеночное происхождение, хотя в литературе имеются сведения о внепеченочном синтезе АФП клетками иммунной системы [7].

ЛФ – это биологически активная молекула, относящаяся к железосодержащим белкам из семейства трансферринов. ЛФ впервые обнаружили еще в 1939 году M. Sørensen и S.P.L. Sørensen в молоке человека и коровы [3; 8]. Значительно позднее установлен факт синтеза ЛФ вторичными гранулами нейтрофилов и макрофагов, что имеет первостепенное значение для антибактериальной защиты [9]. Оба варианта ЛФ синтезируются одним и тем же геном [10].

ЛФ человека представляет собой гликозилированный одноцепочечный полипептид из 710 аминокислот массой 78,2 кДа. ЛФ имеет два сайта обратимого связывания трехвалентного железа при участии карбонат-аниона формирующих единую высокостабильную структуру ЛФ. Гликозилирование ЛФ снижает его восприимчивость к протеолизу и термической денатурации [3].

В последние годы обнаружено множество новых функций ЛФ, которые связаны, как с целой макромолекулой лактоферрина, так и с ее определенными фрагментами. Так, например, при ферментативном гидролизе лактоферрина человека образуется пептид, названный лактоферрицином (ЛФ-цин), который оказался более активными в уничтожении различных штаммов бактерий, чем интактный ЛФ [6; 11].

Такие пептиды, как лактоферрицин и лактоферрампин, проявляют активность против всех протестированных штаммов бактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Listeria spp.*, *Staphylococcus spp.*), а также эффективны против инфекций, вызываемых штаммами устойчивыми к антибиотикам *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [12].

Бактерицидный домен за счет специфического распределения положительно заряженных участков по поверхности макромолекулы

образует сайт связывания для бактериального липополисахарида (LPS) [11].

Современные базы данных (UniProt) и компьютерные программы (BLAST, Clustal) обеспечивают исследователей необходимыми функциональными возможностями для проведения сравнительного анализа первичных структур белков с целью обнаружения в них сходных аминокислотных последовательностей.

Лактоферрицин человека состоит из 48 аминокислотных остатков, включающих аминокислоты с 20-го по 67-й канонической последовательности ЛФ и имеет молекулярную массу 5,6 кДа. В 2005 году определена 3D структура лактоферрицина человека. Он существует внутри N-глобулы в форме заряженной α -спирали и гидрофобного хвоста. Из зрелого человеческого лактоферрицина, содержащего укороченный сигнальный пептид, выделена последовательность с 13 по 30 аминокислотные остатки, соответствующая 18-членному пептиду, следующего состава QPEATKCFQWQRNMRKVR [13].

Механизм антимикробного действия лактоферрицинов, по-видимому, сходен с механизмом действия дефенсинов, протегринов, бактеницина и других антимикробных пептидов животного происхождения, синтезируемых в лизосомах нейтрофилов.

Однако конкретных сведений, касающихся изучения лактоферрицина кролика в литературе отсутствуют. Аналогична ситуация, касающаяся изучения влияния кроличьего альфа-фетопротейна на процессы посттравматической регенерации печени в условиях экспериментов на различных животных.

Целью данной работы было изучение динамики лактоферрицина и альфа-фетопротейна в крови кроликов в остром периоде токсического и травматического повреждения печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 30 кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой 1,5-2,0 кг в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» и требованиями European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123. Экспериментальное исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 06.05.2019 г.).

Животные были распределены на 2 опытные и контрольную группы, на которых моделировали механическую и токсическую травмы печени. Обезболивание при моделировании раны

печени проводилось внутривенным введением 5% раствора Золетила 100 («Virbac», Франция) из расчета 7,5 мг/кг веса животного.

В первой группе кроликов из 10 животных после анестезии через лапаротомический разрез с помощью специального устройства по передней поверхности печени разрывалась паренхима и у всех животных моделировали идентичные рвано-ушибленные раны размерами 0,6×0,2 см и глубиной 0,2 см, не проникающие в систему полостей. Раны печени ушивали двойным восьмиобразным гемостатическим швом [14].

10 кроликов второй экспериментальной группы поочередно подвергали воздействию тетрахлорметаном (CCl₄) в закрытом аквариуме емкостью 20 л, на дно которого наносили 0,5 мл CCl₄ (время экспозиции 15 минут). Показателем степени острого токсического повреждения печени служил иммунохимический тест на сывороточный альфа-фетопротеин (АФП) кролика, тест система на который разработана нами ранее [15; 16].

Малые параметры моделируемой раны печени и концентрация гепатотоксина тетрахлорметана были подобраны таким образом, чтобы обеспечить динамику заживление раны на протяжении двух-трех недель [14].

Контрольной группой служили 10 интактных кроликов, у которых кровь для исследований забиралась однократно. В обеих опытных группах забор крови из ушной вены производился на 1, 3, 5, 7, 14 и 21 день после операции или токсического воздействия животных. Индивидуальные пробы сывороток крови кроликов после центрифугирования, разливались в микропробирки, и хранились до исследования в морозильной камере.

Лактоферрицин в индивидуальных пробах получали путем обработки каждого из образцов сыворотки кроликов раствором свиного пепсина с активностью 90 U/мг (Sigma, США) в кислой среде (рН 2,0) при 37°C в течение 4 часов. По окончании процесса гидролиза, оставшиеся в пробах белки осаждали 10% раствором трихлоруксусной кислоты, осадок отделяли центрифугированием, а надосадочную жидкость нейтрализовали до рН 7,2. Концентрацию лактоферрицина в пробах оценивали спектрофотометрически при длине волны 280 нм, а экстинцию выражали в единицах оптической плотности.

Полученные нами количественные показатели представили в виде медианы (Me) и размаха между значениями 5 и 95 перцентилей (Pc05-Pc95). Так как исследуемые показатели в группах, из-за высокой степени асимметрии и эксцесса, отличаются от нормального распределения, для сравнений различий между группами применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения уровней ЛФцина и АФП в сыворотке крови кроликов после моделирования у них операционной раны печени (РП) или ее острого токсического повреждения (ТП) четыреххлористым углеродом отражены в таблицах 1 и 2.

Средние значения по ЛФцину у 10 интактных кроликов составили $0,267 \pm 0,033$, медиана – 0,264, а значения 5-го и 95-го перцентилей (0,126 и 0,411). Количественные показатели по лактоферрицину между двумя экспериментальными группами во все сроки наблюдения статистически достоверно между собой не отличались, поэтому в табл. 1 представлены только различия с контрольной группой.

На следующий день после операции и токсического воздействия в обеих группах кроликов наблюдается статистически недостоверный подъем: на 163% (травма печени) и на 140% (затравка печени), верхняя строка табл. 1. Статистически достоверные различия в крови кроликов в обеих группах наблюдаются, начиная с третьих суток наблюдения: на 183% (после травмы печени) и на 174% (после токсического повреждения печени).

Наиболее высокие значения лактоферрицина в сыворотке крови кроликов обеих групп по сравнению с контрольными значениями наблюдаются на пятые сутки исследования: на 223% (после травмы) и 270% соответственно (после токсического повреждения). Статистически различия при этом составили $p=0.015$ и $p=0.002$ соответственно. Следует отметить, что, начиная с пятых суток и во все остальные сроки наблюдения значения уровней после токсического повреждения печени всегда выше, чем после оперативного лечения травмы печени (табл. 1).

На 7-е, 14-е и 21-е сутки после оперативного лечения раны печени уровни лактоферрицина неуклонно снижались до 153%, 126% и 110% соответственно и во все эти сроки статистически достоверные не отличались от контрольных значений кроличьего ЛФцина (табл. 1). На 7-е и 14-е сутки после токсического повреждения печени уровни ЛФцина составили 210% и 189% соответственно и были по-прежнему статистически достоверно выше контрольных показателей ($p=0.015$ и $p=0.039$ соответственно). И только на 21-е сутки уровни ЛФцина составили 138% от контроля и стали статистически недостоверными (табл. 1).

Уровни видоспецифического альфа-фетопротеина кроликов в его сыворотке крови после оперативной травмы или токсического повреждения паренхимы печени определяли с помощью тест-системы на кроличий АФП, разработанной в Астраханском ГМУ (табл. 2).

Таблица 1

Изучение динамики уровней лактоферрина в сыворотке крови кроликов после оперативного и токсического повреждения паренхимы печени

Сроки после повреждения		Медиана (Ме) и размах между 5-м и 95-м процентилем уровней лактоферрина			
		В ед.экст и в % к контролю	Размах между 5 и 95 процентами	Значение p	Контроль
1-е сутки	Операционная рана печени	0,429 (163%)	(0,139±0,636)	p=0.09	0,264 (0,126±0,411)
	Токсическое повреждение	0,369 (140%)	(0,082±0,590)	p=0.31	
3-е сутки	Операционная рана печени	0,483 (183%)	0,162±0,682	p=0.028*	
	Токсическое повреждение	0,519 (174%)	0,067±0,796	p=0.039*	
5-е сутки	Операционная рана печени	0,535 (223%)	0,155±0,835	p=0.015*	
	Токсическое повреждение	0,697 (270%)	0,200±0,974	p=0.002*	
7-е сутки	Операционная рана печени	0,404 (153%)	0,100±0,828	p=0.11	
	Токсическое повреждение	0,554 (210%)	0,138±0,897	p=0.015*	
14-е сутки	Операционная рана печени	0,333 (126%)	0,096±0,493	p=0.50	
	Токсическое повреждение	0,499 (189%)	0,104±0,818	p=0.039*	
21-е сутки	Операционная рана печени	0,290 (110%)	0,078±0,511	p=0.74	
	Токсическое повреждение	0,376 (138%)	0,113±0,668	p=0.11	

Примечание: * достоверные различия между опытными и контрольной группами

Средние значения альфа-фетопротеина у 10 интактных кроликов составили $6,27 \pm 1,13$, при этом медиана составила 5,62 при значениях 5-го и 95-го процентилей (2,20 и 12,10). Различия по АФП между двумя экспериментальными группами статистически достоверны, поэтому они также представлены в таблице 2.

Установлено, что после гепатоластики статистически существенный подъем АФП наблюдали только на третьи и пятые сутки эксперимента, когда концентрация белка возрастала в 2,25 раза ($p=0.009$) и в 1,9 раза ($p=0.009$) соответственно. То есть максимальный пик АФП приходился на 3-и сутки. Во все остальные сроки значения мало отличаются от контрольных значений (табл. 2).

Наоборот, после токсического повреждения печени уровни АФП были существенно

повышены уже через сутки более чем в 5 раз ($p=0.0008$) по сравнению с контролем. Как и при операционном ранении печени, после ее токсического повреждения уровни АФП максимально повышены на 3-и сутки, что почти в 7 раз выше ($p=0.0002$) по сравнению с контролем (табл. 2).

В последующие пятые, седьмые и до 14-х суток АФП медленно снижался, сохраняясь во все эти сроки на достоверно повышенном уровне: 532% ($p=0.0002$) на 5-е сутки, 338% ($p=0.001$) на 7-е сутки и 235% ($p=0.005$) через две недели с начала эксперимента. И только на третьей неделе к 21-м суткам происходило восстановление уровней АФП на показателях статистически не отличающихся от контрольных значений (табл. 2). При сравнении уровней АФП после токсического повреждения печени не с контролем, а с результатами оперативного лечения раны пе-

Таблица 2

Изучение динамики уровней кроличьего альфа-фетопротеина в крови кроликов после оперативного и токсического повреждения паренхимы печени

Сроки после повреждения		Медиана (Ме) и размах между 5-м и 95-м процентилем уровней лактоферрицина				Контроль
		В ед.экст и в % к контролю	Размах между 5 и 95 процентами	Значение p ¹	Значение p ²	
1-е сутки	Операционная рана печени	8,35 (149%)	5,56±11,69	p=0.13	339% p=0.0016**	0,264 (0,126±0,411)
	Токсическое повреждение	28,30 (504%)	9,28±57,91	p=0.0008*		
3-е сутки	Операционная рана печени	12,65 (225%)	6,82±26,64	p=0.009*	309% p=0.0023**	
	Токсическое повреждение	39,04 (695%)	15,75±76,75	p=0.0002*		
5-е сутки	Операционная рана печени	10,69 (190%)	6,19±19,17	p=0.019*	280% p=0.0015**	
	Токсическое повреждение	29,90 (532%)	13,26±61,93	p=0.0002*		
7-е сутки	Операционная рана печени	7,23 (129%)	3,06±15,71	p=0.34	263% p=0.004**	
	Токсическое повреждение	18,99 (338%)	10,25±39,98	p=0.001*		
14-е сутки	Операционная рана печени	6,39 (114%)	3,52±13,99	p=0.47	207% p=0.014**	
	Токсическое повреждение	13,20 (235%)	6,28±28,68	p=0.005*		
21-е сутки	Операционная рана печени	6,00 (107%)	2,86±13,03	p=0.67	135% p=0.22	
	Токсическое повреждение	8,11 (144%)	4,04±17,81	p=0.12		

Примечание: * достоверные различия между опытными и контрольной группами; ** достоверные различия между двумя опытными группами

печени получены следующие результаты: 339% (p=0.0016) на 1-е сутки, 309% (p=0.0023) на 3-е сутки, 280% (p=0.0015) на 5-е сутки, 263% (p=0.004) на 7-е сутки и 207% (p=0.014) на 14-е сутки от начала эксперимента. И только на 21-е сутки концентрация АФП статистически достоверно не отличались в группах животных с токсическим и травматическим поражением печени (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Любое повреждение паренхимы печени влечет за собой как местную, так и системную воспалительную реакцию в виде острофазового ответа и активации метаболических процессов в нейтрофилах [8; 14]. Специфическим маркером локальных процессов в печени может служить

альфа-фетопротеин (АФП), а индикатором метаболических процессов в нейтрофилах является лактоферрицин (ЛФцин) [12; 16].

Так как одна из антимикробных функций лактоферрина связана с возможностью отнимать железо у бактерий, очевидно, что этот вариант антимикробного действия не возможен для лактоферрицина. Однако за счет высокого положительного заряда специфического аминокислотного состава лактоферрицина, для ЛФцина возможны другие механизмы антимикробной, противопулевой и другой активности [8; 13].

По информации, содержащейся в базе данных UniProt, и ЛФцин человека, и ЛФцин кролика состоят каждый из 48 аминокислотных остатков и имеют одинаковое строение с дисульфидными связями в идентичных местах

между 28-64 и 38-55 остатками цистеина. Молекулярные массы обоих пептидов составляют соответственно 5345 Да для человека и 5345 Да для кролика. Оба пептида ЛФцина не являются антигенами, в связи с чем, в нашем исследовании их определение в индивидуальных образцах сыворотки осуществлялось спектрофотометрическим методом. Наоборот, для изучения влияния иммуногенного кроличьего полипептида АФП на различные варианты повреждения печени мы применяли традиционный иммунохимический метод [16]. И если лактоферрин при патологии печени имеют строго лейкоцитарное происхождение [6], то АФП, несмотря на известные факты его синтеза в лейкоцитах [5], при повреждениях печеночной паренхимы в основном увеличивается за счет активации синтетических процессов в печени [7; 15].

Известно, что АФП применяется не только в онкологии, неонатологии и акушерстве, но и для мониторинга изменений пролиферативного режима в печени, которые приводят к метаболическим сдвигам, сопровождающихся усилением биосинтеза АФП [7; 14; 15].

В проведенном исследовании и ЛФцин, и АФП имели сходную динамику нарастания и снижения с максимумами на третьи-пятые сутки, что свидетельствует о соизмеримости избранных экспериментальных моделей. Однако, крайне высокие значения уровней АФП, по сравнению с уровнями ЛФцина на модели токсического повреждения печени кроликов, указывают на различные механизмы воздействия этих веществ на поврежденную печень. Следовательно, уровни альфа-фетопротеина и лактоферрина в сыворотке крови кроликов после травматического и токсического повреждения печени отражают различные стороны репаративной регенерации [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в экспериментальной хирургии иммунохимического теста на альфа-фетопротеин в сочетании со спектрофотометрическим определением уровней лактоферрина может быть использовано для изучения различных способов вмешательства на печени, при этом кроличий ЛФцин и АФП отражают разные стороны репаративных процессов в печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Кузьяев Т. Р. Тампонирование в хи-

рургическом лечении тяжелых повреждений печени. Политравма / Polytrauma. 2020; 1: 18-22. doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.

2. Евтихов А. В., Любимый Е. Д., Ким В. Л. Клинические наблюдения лечения тяжелых травматических повреждений печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; 7: 89-92. doi:10.17116/hirurgia202007189.

3. Алешина Г. М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма. Медицинский академический журнал. 2019; 19(1): 35-44. doi:10.17816/MAJ19135-44.

4. Михайличенко В. Ю., Трофимов П. С., Кчибеков Э. А., Самарин С. А., Топчиев М. А., Биркун А. А. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21: 98-103.

5. Черешнев В. А., Заморина С. А., Тимганова В. П., Бочкова М. С., Храмов П. В., Шардина К. Ю., Раев М. Б. Иммуномодулирующие эффекты альфа-фетопротеина. Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2020; 1:38–44. doi:10.7242/2658-705X/2020.1.4

6. Трубицина Т. П., Колоскова Е. М., Езерский В. А., Максименко С. В., Белова Н. В., Кутьин И. В., Рябых В. П. Проблемы и перспективы использования рекомбинантного лактоферрина человека и его производных. Проблемы биологии продуктивных животных. 2018; 4:5-26. doi:10.25687/1996-6733.prodanimbio.2018.3.5-26.

7. Терентьев А. А., Лычкова А. Э., Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Пузиков А. М. Влияние синтетического пептида из альфа-фетопротеина человека на течение экспериментальной язвы. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(1): 108. doi:10.17116/dokgastro20187155-110.

8. Mayeur S., Spahis S., Pouliot Y., Levy E. Lactoferrin, a pleiotropic protein in health and disease. Antioxid. Redox Signal. 2016; 24: 813-836. doi:10.1089/ars.2015.6458

9. Pawlica-Gosiewska D, Solnica B, Gawlik K. et al. The use of selected neutrophil protein plasma concentrations in the diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis – a preliminary report. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017; 71(1): 0-0. doi:10.5604/01.3001.0010.3810.

10. Mariller C, Hardiville S, Hoedt E. et al. Delta-lactoferrin, an intracellular lactoferrin isoform that acts as a transcription factor. Biochem Cell Biol. 2012; 90(3): 307-319. doi:10.1139/o11-070.

11. Hunter H. N., Demcoe A. R., Jenssen H. et al. Human lactoferricin is partially folded in aqueous solution and is better stabilized in a

membrane mimetic solvent. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3387-3395. doi:10.1128/AAC.49.8.3387-3395.2005.

12. Drago-Serrano M. E., Campos-Rodriguez R., Carrero J. C., de la Garza M. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(10):1067-1078. doi:10.2174/1381612824666180327155929.

13. Arias M., McDonald L. J., Haney E. F., Nazmi K., Bolscher J. G., Vogel H. J. Bovine and human lactoferricin peptides: chimeras and new cyclic analogs. *Biometals.* 2014;27(5):935-948. doi:10.1007/s10534-014-9753-4

14. Мусатов О. В., Журнаджан С. А., Коханов А. В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте. *Астраханский медицинский журнал.* 2017; 12(2): 63-69.

15. Медведева С. Ю., Шафигуллина З. А., Данилова И. Г. Состояние соединительнотканых элементов при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции. *Российский иммунологический журнал.* 2019; 13(2-2): 861-863. doi: 10.31857/S102872210006647-6.

16. Мусатов О. В., Коханов А. В., Журнаджан С. А. Прогнозирование характера течения репаративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени. *Оренбургский медицинский вестник.* 2015; 4(12): 76-77.

REFERENCES

1. Shapkin Yu. G., Chalyk Yu. V., Stekolnikov N. Yu., Kuzyaev T.R. Packing in surgical treatment of severe liver damage. *Polytrauma.* 2020;1:18-22. (In Russ.). doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.

2. Evtikhov AV, Lyubivyy ED, Kim VL. Treatment of severe liver trauma. *Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya.* 2020;7:89-92. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202007189.

3. Aleshina GM. Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Medical Academic Journal.* 2019;19(1):35-44. (In Russ.). doi:10.17816/MAJ19135-44.

4. Mikhailichenko V. Yu., Trofimov P. S., Kchibekov E. A., Samarin S. A., Topchiev M. A., Birkun A. A. Evaluation of the dynamics of the blood serum lactoferrin level in postoperative monitoring of patients operated on for generalized peritonitis. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2018; 21: 98-103. (In Russ.).

5. Chereshev V. A., Zamorina S. A., Timganova V. P., Bochkova M. S., Khrantsov P. V., Shardina K. Yu., Rayev M. B. Immunomodulating effects of alpha-fetoprotein. *Bulletin of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian*

Academy of Sciences. 2020;1:38-44. (In Russ.). doi:10.7242/2658-705X/2020.1.4

6. Trubitsina T. P., Koloskova E. M., Yezerskii V. A., Maksimenko S. V., Belova N. V., Kut'in I. V., Ryabykh V. P. Problems and prospects of using recombinant human lactoferrin and its derivatives. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh – Problems of Productive Animal Biology.* 2018; 4: 5-26. (In Russ.). doi:10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2018.3.5-26.

7. Terentiev A. A., Lychkova A. E., Kazimirsky A. N., Salmasi Zh. M., Puzikov A. M. Influence of a synthetic peptide from human alpha-fetoprotein on the course of an experimental ulcer. *Evidence-based gastroenterology.* 2018;7(1):108. (In Russ.). doi:10.17116/dokgastro20187155-110.

8. Mayeur S., Spahis S., Pouliot Y., Levy E. Lactoferrin, a pleiotropic protein in health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2016; 24: 813-836. doi: 10.1089/ars.2015.6458

9. Pawlica-Gosiewska D, Solnica B, Gawlik K. et al. The use of selected neutrophil protein plasma concentrations in the diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis – a preliminary report. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017;71(1):0-0. doi:10.5604/01.3001.0010.3810.

10. Mariller C, Hardiville S, Hoedt E. et al. Delta-lactoferrin, an intracellular lactoferrin isoform that acts as a transcription factor. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):307-319. doi:10.1139/o11-070.

11. Hunter H. N., Demcoe A. R, Jenssen H. et al. Human lactoferricin is partially folded in aqueous solution and is better stabilized in a membrane mimetic solvent. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3387-3395. doi:10.1128/AAC.49.8.3387-3395.2005.

12. Drago-Serrano M. E., Campos-Rodriguez R., Carrero J. C., de la Garza M. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(10):1067-1078. doi: 10.2174/1381612824666180327155929.

13. Arias M., McDonald L. J., Haney E. F., Nazmi K., Bolscher J. G., Vogel H. J. Bovine and human lactoferricin peptides: chimeras and new cyclic analogs. *Biometals.* 2014;. 27(5): 935-948. doi: 10.1007/s10534-014-9753-4

14. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V. Activity of serum alkaline phosphatase depending on the type of operation at liver, spleen and kidney wounds experimentally. *Astrakhan Medical Journal.* 2017; 12(2): 63-69. (In Russ.).

15. Medvedeva S. Yu., Shafigullina Z. A., Danilova I. G. The state of connective tissue elements of the liver with diffuse toxic damage and its correction. *Russian immunological journal.*

2019; 13(2-2): 861-863. (In Russ.). doi: 10.31857/S102872210006647-6.

16. Musatov O. V., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A. The prediction of clinical course of reparative

regeneration following surgical management of mechanical injury of liver. Orenburg medical bulletin. 2015; 4(12): 76-77. (In Russ.).

УДК 616.61:612.466:612.467

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-2-49-53

МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ НЕПОЛНОЙ ОБСТРУКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Соснин Д. А., Островский О. В., Рогова Л. Н., Попова Т. А., Лютикова А. А., Ломинюга К. В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 400131, пл Павших Борцов 1, Волгоград, Россия

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Андреевич, врач клинико-лабораторной диагностики ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», e-mail: dasosnin@yandex.ru

For correspondence: Sosnin Dmitrii Andreievich, clinical laboratory diagnostics doctor of SBIHC Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3, e-mail: dasosnin@yandex.ru

Information about authors:

Sosnin D. A., <https://orcid.org/0000-0003-0771-7525>

Ostrovkiy O. V., <https://orcid.org/0000-0001-9827-9545>

Rogova L. N., <https://orcid.org/0000-0003-1046-0329>

Popova T. A., <https://orcid.org/0000-0001-6879-5127>

Lutikova A. A., <https://orcid.org/0000-0001-9351-0453>

Lominoga K. V., <https://orcid.org/0000-0002-9798-5939>

РЕЗЮМЕ

Механизмы развития патологии клеток паренхимы почек при неполной обструктивной уропатии, вызванной нарушением оттока мочи, исследованы недостаточно полно. Материал и методы. Неполная обструкция нижних мочевыводящих путей моделировалась путем введения альгинатного материала в мочевой пузырь крыс. Животные выводились из эксперимента на 21 и 30 сутки. Функция митохондриального дыхания определялась полярографическим методом. Степень повреждения ядерной ДНК оценивалась методом комет-анализа. Результаты. Было выявлено угнетение дыхательного фосфорилирования первого и второго дыхательного комплекса митохондрий до 84% и 90% на 30 сутки эксперимента, отмечались признаки разобщения процессов дыхания и фосфорилирования в митохондриях клеток паренхимы почек. Комет-анализ установил увеличение содержания ДНК в хвостах комет на 38% к 30-м суткам эксперимента. Это позволяет констатировать увеличение числа разрывов ядерной ДНК в клетках почечной паренхимы при обструкции мочевыводящих путей. Выводы. Проведенное исследование показало важную роль в механизме внутриклеточного повреждения нарушения функции клеточного дыхания и последующее повреждение ядерного ДНК клеток почечной паренхимы

Ключевые слова: Неполная обструкция мочевыводящей системы, нарушение митохондриального дыхания, повреждение ДНК

THE MECHANISM OF KIDNEY TISSUE DAMAGE BY IN INCOMPLETE OBSTRUCTION OF THE LOWER URINARY TRACT

Sosnin D. A., Ostrovskiy O. V., Rogova L. N., Popova T. A., Lutikova A. A., Lominoga K. V.

Volgograd state medical university, Volgograd, Russia

SUMMARY

Violation of urine outflow is widespread in clinical practice, but the movement of kidney damage is not well understood in these conditions. Materials and methods. Incomplete obstruction of the lower urinary tract was modeled by injecting alginate material into the bladder of rats. Animals were withdrawn from the experiment on days 21 and 30. Mitochondrial respiration has been studied by polarography. Nuclear DNA damage was studied using the comet method. Results. Inhibition of respiratory phosphorylation of the first and second respiratory complex of mitochondria was revealed, signs of uncoupling of the processes of respiration and phosphorylation of kidney parenchyma cells into mitochondria were noted. Comet analysis allows us to state an increase in the number of nuclear DNA breaks in the cells of the renal parenchyma during obstruction of the urinary tract. Conclusions. The study showed an important role in the mechanism of intracellular damage of dysfunction of cellular respiration and subsequent damage to the nuclear DNA of renal parenchyma cells.

Key words: The mechanism of development of obstructive uropathy, the pathogenesis of CKD, cellular respiration, DNA damage.

Согласно литературным данным, в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы, приводящий к нарушению оттока мочи [1; 2]. Учитывая тот факт, что при волнообразном течении ДГПЖ на 1 и 2 стадии обструкция часто носит невыраженный и интермиттирующий характер, диагностика обструктивной уропатии бывает затруднена, а пациенты часто не полу-

чают вовремя адекватную терапию (как консервативную, так и хирургическую) [3]. Поэтому дальнейшее изучение механизмов повреждения почечной паренхимы при неполной обструктивной уропатии может помочь в разработке новых методов диагностики и консервативного лечения этого патологического состояния.

Несмотря на господствующее мнение, о том, что ведущим звеном в патологии клеток почеч-

ной паренхимы при длительной обструкции являются апоптоз эпителиоцитов канальцев и нефросклероз [4], детально внутриклеточные механизмы повреждения клеток изучены недостаточно [5].

Цель работы – выявление внутриклеточных механизмов повреждений клеток почек при неполной обструктивной уропатии, воспроизведенной экспериментально.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методика исследования. Обструктивная уропатия воспроизводилась в эксперименте на 50 самках крыс, поделенных на две группы. В первую подопытную группу вошло 36 крыс, во вторую, контрольную – 14. Крысам первой группы моделировали уропатию путем введения в уретру стоматологического материала «Orthoprint» (highly elastic) Zhermac (Италия), вызывающего формирование в мочевом пузыре искусственных конкрементов диаметром 7-15 мм [6]. Крысам контрольной серии не проводилось моделирование обструкции. Животные выводились из эксперимента путем декапитации на 21-е и 30-е сутки эксперимента.

Для оценки фосфорилирующей способности митохондрий применялся полярографический метод [7; 8]. Почечную ткань гомогенизировали на гомогенизаторе Поттера-Эльвейма в соотношении 1:5 со средой выделения (220 мМ маннита, 100 мМ сахарозы). После осаждения клеточных ядер и дебриса полученный супернатант центрифугировали при той же температуре 0-2°C на 6000 об/мин в течении 20 минут. Полученную митохондриальную фракцию осадка ресуспендировали в 1 мл среды выделения.

Полярография проводилась на Oxytherm (Великобритания), с использованием малата калия, сукцината калия, ротенона (ингибитор дыхательной цепи), АДФ. В качестве рабочего катода восстановления кислорода использовалась платина, для электрода сравнения - серебро. Измерение проводилось при последовательном внесении суспензии митохондрий, малата, АДФ, сукцината, АДФ, ротенона, АДФ. Полярограммы обрабатывались в программе OxyTrace+. Рассчитывалось отношение молярного количества добавленного АДФ к количеству стимулированного им поглощения кислорода (метод Чанса-Вильямса), отношение скорости окисления в присутствии АДФ к скорости окисления после исчерпания АДФ (дыхательный контроль).

Для выявления степени повреждений ДНК в ядрах клеток почечной паренхимы применялся метод кометного анализа [9; 10]. Гомогенаты клеточной ткани вносили в 0,5% гель агарозы в фосфатном буфере, затем полученную смесь рас-

пределяли по поверхности предметного стекла. Электрофорез проводили в горизонтальной камере в течении 20 мин (напряженность поля 1 В/см, сила тока -300 мА) после предварительного лизиса клеток. Приготовленные препараты после фиксации и окраски микрофотографировали на флуоресцентном микроскопе при длине волны 530 нм. Цифровые изображения клеток дифференцировали на клетки без дефрагментации и клетки с различной степенью дефрагментации при помощи программы CometScore 2.0.0.38 («Tritek Corp.» США). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 («Dell» США). В качестве параметров, отражающих степень повреждения ДНК, рассматривались процент ДНК в хвостах комет (количество мигрировавшего ДНК в хвост), а также индекс ДНК-комет (отношение суммы ДНК-комет каждого типа к общей сумме подсчитанных ДНК-комет). Достоверность отличия выборок оценивалось по критерию Краскела-Уоллиса с последующими множественными сравнениями по Бонферрони-Данну.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования дыхательных функций митохондрий представлены в таблице 1.

Дыхательная активность митохондрий клеток почечной паренхимы на 21-е сутки с момента моделирования обструктивной уропатии по отношению к контрольной группе в стадию V-1 увеличивалась на 140% и уменьшалась на 12% у крыс, выведенных на 30-е сутки эксперимента.

На 21-е сутки эксперимента уровень процесса окислительного фосфорилирования был ниже аналогичных показателей контрольной группы на 46% для первого комплекса дыхательной цепи и на 49% для второго. На 30-е сутки обструктивной уропатии показатели окислительного фосфорилирования для первого и второго комплексов дыхательной цепи были снижены на 84% и 90% соответственно.

Митохондриальное дыхание в состоянии после исчерпания АДФ было снижено на 15% на 21-й день обструктивной уропатии и на 60% на 30-е сутки эксперимента. Показатель дыхательного контроля для первого комплекса дыхательной цепи был ниже по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы на 33% на 21-е сутки эксперимента и на 55% на 30-е сутки обструктивной уропатии. Для второго комплекса дыхательной цепи дыхательный контроль был ниже на 50% и на 60% на 21-е и 30-е сутки эксперимента соответственно.

Как видно из рисунка 1, люминисцентная микроскопия выявила размывание электрофорезом контуров ядер клеток почек крыс с обструктив-

Таблица 1

Скорость поглощения кислорода митохондриями клеток почек, нмоль O₂/мин/мг-белка

Клетки почек контрольная группа						
	V1	V3-1	V3-2	V4-1	V3/4-1	V3/4-2
Me	14,28	114,62	72,62	32,75	3,35	3,17
(Q1-Q3)	13,71-15,55	78,17-128,51	69,0-75,21	24,04-37,86	3,16-3,55	3,12-3,32
Клетки почек на 21-е сутки обструкции						
	V1	V3-1	V3-2	V4-1	V3/4-1	V3/4-2
Me	34,68*	62,14	36,72*	27,76	2,24*	1,56*
(Q1-Q3)	25,48-51,87	42,18-95,74	25,57-54,79	19,87-40,10	2,13-2,39	1,42-1,82
Клетки почек на 30-е сутки обструкции						
	V1	V3-1	V3-2	V4-1	V3/4-1	V3/4-2
Me	11,24*	18,47*	7,09*	12,76*	1,50*	1,25*
(Q1-Q3)	10,75-11,58	18,42-19,25	6,34-7,37	12,17-14,14	1,48-1,53	1,20-1,29

Примечание. Me – медиана, (Q1-Q3) – интерквартильный размах. * - изменения статистически достоверны по критерию Краскела-Уоллиса по сравнению контрольной группой при $p < 0,05$. V1 - скорость поглощения кислорода после добавления митохондрий, V3-1 - дыхание в состоянии окислительного фосфорилирования (по Чансу) для первого комплекса дыхательной цепи, V3-2 дыхание в состоянии окислительного фосфорилирования (по Чансу) для второго комплекса дыхательной цепи, V4-1 - скорость дыхания после истощения АДФ (по Чансу) для первого комплекса дыхательной цепи, V3/V4-1, V3/V4-2 - дыхательный контроль для первого и второго комплекса дыхательной цепи соответственно

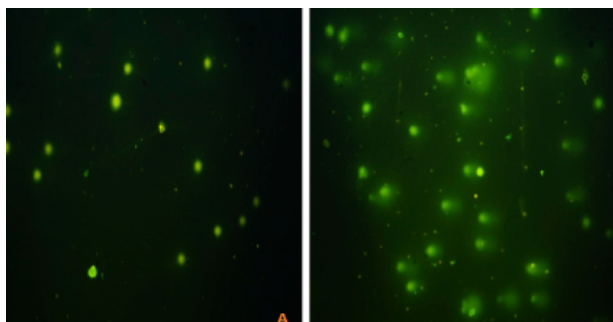


Рис.1. Микрофотографии ядер клеток почечной паренхимы: А - неповрежденной ДНК (контрольная группа), Б - дефрагментированной ДНК (30-е сутки эксперимента)

ной уропатией, что может говорить о наличии повреждений ДНК при данном патологическом процессе. Результаты математической обработки изображений отражены в таблице 2. В почках крыс на 21-е сутки обструктивной уропатии относительно контрольной группы содержание ДНК в хвостах клеточных ядер увеличивалось на 28%. На 30-е сутки эксперимента данный показатель был увеличен на 36%. Кроме того, индекс ДНК комет на 40% превышал аналогичный показатель клеточных ядер паренхимы почек крыс контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение показателей базового дыхания у животных на 21-е сутки эксперимента связано,

Таблица 2

Параметры распределения процента ДНК в хвостах комет в клетках почек крыс при неполной обструкции нижних мочевыводящих путей

Группа	Содержание ДНК в хвосте кометы			Индекс ДНК комет		
	М	М+ σ	ИП	М	М+ σ	ИП
Контроль	4,21	3,39-5,03		0,1	0,05-0,15	
21 сутки	5,4*	4,3-6,5	1,28	0,13	0,04--0,22	1,3
30-е сутки	5,81*	4,7-6,92	1,36	0,24*	0,22-0,26	2,4

Примечание. * – достоверные отличия при уровне значимости $p < 0,05$; М – среднее значение, σ - стандартное отклонение, ИП – Индекс повреждения - отношение ДНК в хвосте кометы опытной группы к аналогичному показателю контрольной

очевидно, с нарушением целостности митохондрий и утечкой электронов. Снижение показателей базового дыхания, дыхания в состоянии окислительного фосфорилирования может быть проявлением деградации и последующего окисления белков первого и второго комплекса дыхательной цепи. Уменьшение дыхательного контроля как на 21-е, так и на 30-е сутки с начала моделирования развивается, очевидно, вследствие разобщения процессов дыхания и фосфорилирования в поврежденных клетках почечной паренхимы при неполной обструктивной уропатии.

Увеличение общего содержания и индекса ДНК в хвостах комет ядер клеток почечной паренхимы могут отражать увеличение числа повреждений ядерного ДНК в процессе развития неполной обструктивной уропатии.

Общепринятым считается, что при затруднении пассажа мочи происходит повышение гидростатического давления в почечных канальцах, что, за счет механического сдавливания, развивающегося восходящего инфекционного процесса и эндогенной интоксикации, приводит к нарастающим внутриклеточным повреждениям эпителиоцитов [11]. Эпителиоциты при обструктивной уропатии чаще всего гибнут за счет апоптоза, что ведет в свою очередь к уменьшению числа функционирующих нефронов и сопровождается развитием нефросклероза [12]. Результаты нашего исследования подтверждают и дополняют существующие представления о механизме развития обструктивной уропатии. Характерными внутриклеточными процессами при обструктивной уропатии являются повреждение белков дыхательного пути и разобщение процессов дыхания и фосфорилирования, что, за счет увеличения свободных форм кислорода, по нашему мнению, способно приводить к увеличению числа повреждения ядерной ДНК и запуску механизма апоптоза. Выявленные нами более выраженные нарушения клеточного дыхания при обструктивной уропатии, по сравнению с умеренным нарастанием разрывов ДНК, могут говорить о том, что патологические процессы в митохондриях предшествуют деструктивным процессам в ядерной ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют дополнить картину развития повреждения почечной паренхимы при неполной (варьирующей) обструктивной уропатии. Нарушение клеточного дыхания и увеличение повреждений ядерного ДНК могут предшествовать и запускать механизмы клеточной гибели по типу апоптоза, что в конечном итоге способно приводить к прогрессированию хронической болезни почек. Результаты исследования могут помочь в разработке консер-

вативной терапии при невозможности хирургического устранения причин обструкции мочевыводящих путей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Esprit D. H., Koratala A., Chorny V., Wingo C. S. Obstructive nephropathy without hydronephrosis: suspicion is the key. *Urology*. 2017;101(1):9. doi: 10.1016/j.urology.2016.11.041.
2. Robert G., Taille A., Descazeaud A. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol*. 2018;28(15): 803. doi:10.1016/j.purol.2018.08.005
3. Guo R. Q., Yu W., Meng Y. S. Correlation of benign prostatic obstruction-related complications with clinical outcomes in patients after transurethral resection of the prostate. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017;33(3): 144. doi:10.1016/j.kjms.2017.01.002
4. Klahr S., Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):861. doi:10.1152/ajprenal.00362.2001
5. Chevalier R. L., Thornhill B. A., Forbes M. S., Kiley S. C. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25(4):687. doi: 10.1152/ajprenal.00362.2001
6. Смирнов А. В., Кропачев А. Ю., Почепцов А. Я., Соснин Д. А. Ультрасруктура эпителиоцитов проксимальных канальцев почек при варьирующей (непостоянной) окклюзии мочевыводящих путей. *Вестник ВолГМУ*. 2008;2(26): 56.
7. Кондрашева М. Н., Аланенко А. А. Обследование состояния выделенных митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М.: Наука; 1973.
8. Методы изучения митохондрий растений. Полярография и электрофорез. Под ред. Салеева Р.К. М.: СИФИБР; 2004.
9. Филиппов Э. В. Использование метода ДНК-комет для детекции и оценки степени повреждений ДНК клеток организмов растений, животных и человека, вызванных факторами окружающей среды. М: Наука и образование; 2014.
10. Uno Y. JaCVAM-organized international validation study of the in vivo rodent alkaline comet assay for detection of genotoxic carcinogens: II. Summary of definitive validation study results. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2015;78(1):45. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.04.010

11. Nogueira A., Pires M. J., Oliveira P. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. *In Vivo*. 2017;31(1):1. doi: 10.21873/invivo.11019

12. Faulkner J. L., Szykalski L.M., Springer F., Barnes J. L. Origin of interstitial fibroblasts in an accelerated model of angiotensin II-induced renal fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2005;167(5):1193. doi:10.1016/S0002-9440(10)61208-4

REFERENCES

1. Esprit D. H., Koratala A., Chorny V., Wingo C. S. Obstructive nephropathy without hydronephrosis: suspicion is the key. *Urology*. 2017;101(1):9. doi: 10.1016/j.urology.2016.11.041.

2. Guo R. Q., Yu W., Meng Y. S. Correlation of benign prostatic obstruction-related complications with clinical outcomes in patients after transurethral resection of the prostate. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017;33(3):144. doi:10.1016/j.kjms.2017.01.002

3. Robert G., Taille A., Descazeaud A. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol.* 2018;28(15):803. doi:10.1016/j.purol.2018.08.005

4. Klahr S., Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(5):861. doi:10.1152/ajprenal.00362.2001

5. Chevalier R. L., Thornhill B. A., Forbes M. S., Kiley S. C. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25(4):687. doi:10.1152/ajprenal.00362.2001

6. Smirnov A., Kropachev A., Pocheptsov A., Sosnin D. Ultrastructure of proximal tubular epitheliocytes in unstable occlusion of urinary tract. *Journal of VolSMU.* 2008;2(26): 56. (In Russ.).

7. Kondrasheva M. N., Alanenko A. A. Examination of the state of isolated mitochondria. Guide to the study of biological oxidation by the polarographic method. Moscow: Nauka; 1973. (In Russ.).

8. Salyaeva R. K. Methods for studying plant mitochondria. Polarography and electrophoresis. Moscow: SIFIBR; 2004. (In Russ.).

9. Filippov, E. V. Use of the DNA comet method for detection and assessment of the degree of DNA damage in plant, animal and human cells caused by environmental factors. Moscow: Science and education; 2014. (In Russ.).

10. Uno Y. JaCVAM-organized international validation study of the in vivo rodent alkaline comet assay for detection of genotoxic carcinogens: II. Summary of definitive validation study results. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2015;78(1):45. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.04.010

11. Nogueira A., Pires M. J., Oliveira P. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. *In Vivo*. 2017;31(1):1. doi:10.21873/invivo.11019

12. Faulkner J. L., Szykalski L.M., Springer F., Barnes J. L. Origin of interstitial fibroblasts in an accelerated model of angiotensin II-induced renal fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2005;167(5):1193. doi:10.1016/S0002-9440(10)61208-4

УДК: 616.314.17-008.1+61:620.3

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-2-54-60

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА

Тофан Ю. В.¹, Харченко В. З.², Демьяненко С. А.¹, Морозова М. Н.¹, Чегодарь Д. В.²,Марченко Н. В.¹, Кириченко В. Н.³, Овчаренко Е. Н.⁴

¹Кафедра стоматологии и ортодонтии, ²кафедра общей и клинической патофизиологии, ³кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ⁴кафедра ортопедической стоматологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Тофан Юлия Владимировна, кандидат мед. наук, ассистент кафедры стоматологии и ортодонтии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: julia.tofan@yandex.ru

For correspondence: Tofan Yulia Vladimirovna, PhD, Assistant of the Department of Dentistry and Orthodontics, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: julia.tofan@yandex.ru

Information about authors:

Тофан Ю. В., <http://orcid.org/0000-0002-1190-596X>

Харченко В. З., <http://orcid.org/0000-0001-5092-4672>.

Демьяненко С. А., <http://orcid.org/0000-0002-2743-498X>.

Морозова М. Н., <http://orcid.org/0000-0002-4627-925X>.

Чегодарь Д. В., <http://orcid.org/0000-0001-8067-6411>.

Марченко Н. В., <http://orcid.org/0000-0001-8157-5807>.

Кириченко В. Н., <http://orcid.org/0000-0002-2313-3936>.

Овчаренко Е. Н., <http://orcid.org/0000-0003-0425-8263>.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время одной из актуальных проблем в современной стоматологической практике является выбор методов патогенетической терапии больных хроническим апикальным периодонтитом. Несмотря на существенные достижения отечественной эндодонтии в лечении данной патологии, апикальный периодонтит остается основной причиной утраты зубов у взрослого населения Российской Федерации, что в дальнейшем ведёт к деформации зубного ряда, патологии височно-нижнечелюстного сустава, снижению жевательной функции ротовой полости, а это, в итоге, приводит к ухудшению качества жизни пациентов. Существующие протоколы лечения связаны с качественным выполнением механической и антисептической обработки системы корневых каналов и их полноценной obturацией. Основным объектом воздействия - инфицированный корневой канал. Однако после завершения эндодонтического лечения, даже при технически безупречном пломбировании корневого канала, патологический очаг сохраняется до 6-12 месяцев, а в некоторых случаях - продолжает прогрессировать, создавая опасность рецидивов и осложнений. При этом, общепризнанный протокол эндодонтического лечения не предусматривает активного воздействия на патологические ткани за верхушкой корня.

Ключевые слова: хронический апикальный периодонтит, наночастицы серебра, плазма, обогащенная тромбоцитами, компоненты протеиназ-ингибиторной системы.

CLINICAL AND PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF THE USE OF SILVER NANOPARTICLES IN THE TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS

Tofan Y. V., Kharchenko V. Z., Demyanenko S. A., Morozova M. N., Chegadar D. V., Marchenko N. V., Kirichenko V. N., Ovcharenko E. N.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Currently, one of the urgent problems in modern dental practice is the choice of methods of pathogenetic therapy for patients with chronic apical periodontitis. Despite the significant achievements of domestic endodontics in the treatment of this pathology, apical periodontitis remains the main cause of tooth loss in the adult population of the Russian Federation, which subsequently leads to deformation of the dentition, pathology of the temporomandibular joint, a decrease in the masticatory function of the oral cavity, and this, as a result, leads to a deterioration in the quality of life of patients. Existing treatment protocols are associated with the qualitative performance of mechanical and antiseptic treatment of the root canal system and their full obturation. The main object of influence is an infected root canal. However, after the completion of endodontic treatment, even with a technically flawless root canal filling, the pathological focus persists for up to 6-12 months, and in some cases continues to progress, creating a risk of relapses and complications. At the same time, the generally accepted protocol of endodontic treatment does not provide for an active impact on pathological tissues behind the root apex.

Key words: chronic apical periodontitis, silver nanoparticles, platelet-enriched plasma, components of the proteinase-inhibitory system.

Деструктивные формы хронического апикального периодонтита (ХАП) являются основной причиной возникновения и развития гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области [1]. В исследованиях было показано, что микрофлора этих очагов, особенно ассоциаций бактерий с актиномицетами и грибами рода *Candida*, может принимать непосредственное участие в развитии органопатологии [2]. В ряде случаев, такие очаги инфекции могут выступать не как местный очаг хронического воспалительного процесса, а как источник аутоинфекции и интоксикации организма [3].

Существующие в настоящее время методы лечения деструктивных форм ХАП направлены на качественное выполнение основных этапов эндодонтии: механической и антисептической обработки системы корневых каналов с их последующей полноценной obturацией [4]. Однако, после завершения эндодонтического лечения, патологический очаг в тканях у верхушки корня может сохраняться до нескольких лет [5], создавая опасность возникновения гнойных осложнений и вызывая необходимость повторного эндодонтического вмешательства [6-8]. В связи с этим, проблема повышения качества эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами ХАП требует продолжения научного поиска его решения.

В настоящее время одно из направлений медицинской науки, в области биотехнологии, является поиск новых фармакологических методов лечения ХАП на основе современных нанотехнологических разработок [9-11]. Особый интерес для профилактики и терапии воспалительных процессов в стоматологии представляют наночастицы серебра, обладающие выраженными антибактериальными, антимикотическими и противовирусными свойствами а также являются альтернативным препаратом для преодоления антибиотикоустойчивости [12; 13].

Наноматериалы обладают антимикробным эффектом, в связи с чем нашли широкое применение в стоматологической биокерамике, изготовлении пломбирочных материалов, при покрытии дентальных имплантатов, использовании эндодонтических герметиков [14].

Одним из представителей биокompозитных материалов, содержащих коллоидное серебро, является «Коллапан-С», антибактериальная, противовирусная и противогрибковая активность которого составляет в биопленке корневого канала до 20 суток от начала применения. При этом, по сравнению с другими широко известными препаратами коллоидного серебра, размер частиц «Коллапана-С» обуславливает

агрегационную устойчивость и более высокую антибактериальную активность [15; 16].

Следовательно, применение препаратов, содержащих ионы серебра, может рассматриваться как альтернативный фармакологический метод эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами ХАП, что требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Целью исследования явилось изучение сочетанного влияния наночастиц серебра и плазмы, обогащенной тромбоцитами, на реакцию компонентов протеиназ –ингибиторной системы при лечении ХАП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на две группы. В 1 группу вошли 30 пациентов (33%), лечение которым проводили согласно протоколу Европейского общества эндодонтов. На первом этапе лечения после инструментальной и механической обработки корневых каналов зуб временно пломбировали препаратом, изготовленным на основе гидроокиси кальция, сроком на 10-14 дней. На втором этапе лечения после удаления корневой медикаментозной повязки проводили повторную медикаментозную обработку каналов с последующей их obturацией силлером и восстановление коронковой части зуба с учетом терапевтических или ортопедических показаний.

Во 2 группу были включены 36 пациентов (39%). Первый этап лечения был проведен аналогично 1 группе и длился 10 суток. На втором этапе, после удаления корневой повязки и медикаментозной обработки, расширяли физиологическое сужение (не менее, чем до 30 размера по шкале ISO), канал обрабатывали, высушивали и с помощью каналонаполнителя в него на двое суток вводили 0,1 мл биоактивного геля «Коллапан-С». Зуб закрывали временной повязкой. В следующее посещение, после удаления повязки и порошкообразных остатков геля, с помощью эндодонтической иглы заапикально вводили плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP), полученную у пациента непосредственно перед процедурой. Через 10 минут канал высушивали и obturировали силлером и гуттаперчевыми штифтами. Заканчивали лечение восстановлением коронковой части зуба по терапевтическим или ортопедическим показаниям.

В качестве контроля были изучены биохимические параметры ротовой жидкости (РЖ) и плазмы крови 20 добровольцев в возрасте 20-45 лет, не страдающих хроническими соматическими заболеваниями.

Забор РЖ и крови проводили до лечения у пациентов разных групп, у которых диагностирован был ХАП, и через 30 суток после пломбирования корневых каналов постоянным материалом. Ротовую жидкость собирали с помощью стерильного шприц-тюбика: отсасывали около 1 мл слюны из подъязычной области.

Исследование антитриптической (АТА), трипсиноподобной (ТПА), эластазоподобной (ЭПА) активности протеолитических ферментов и их кислотостабильных ингибиторов (КСИ) проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов [17].

Для статистической обработки данных исследования был использован пакет статистических программ STATISTICA 8.1. Оценка влияния методов лечения на изучаемые показатели проводилась дисперсионным анализом с повторяющимися переменными (Repeated measures ANOVA).

Отличия в отдельных группах исследуемых показателей определяли с помощью апостериорных (post-hoc) критериев Тьюки и метода контрастов.

Для сравнения эффективности различных методов лечения был использован дисперсионный анализ с повторяющимися переменными (ANOVA with repeated measures).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что наличие деструктивных форм ХАП, а также метод лечения больных в значительной степени отражаются на состоянии протеиназ–ингибиторной системы организма.

При этом следует, что включение в схему лечения «Коллапан-С» предотвращает развитие выраженной активации неспецифических протеиназ в РЖ и приводит к нормализации изучаемых показателей (рис. 1).

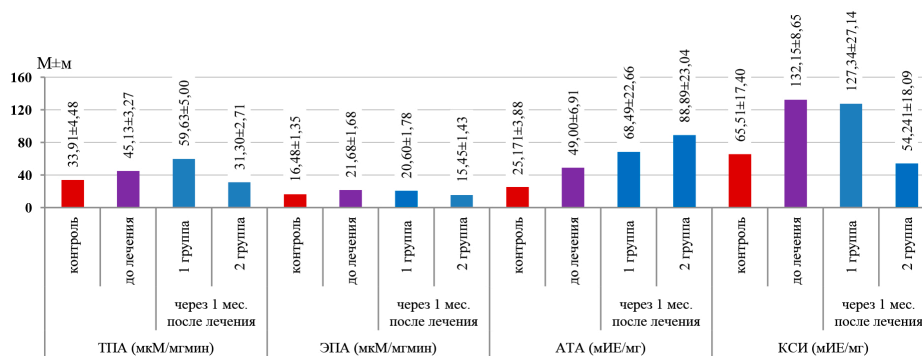


Рис.1 – Изменение протеиназ-ингибиторной активности ротовой жидкости у пациентов двух групп на фоне санации одонтогенных очагов инфекции

При применении стандартного лечения с использованием препарата на основе гидроокиси кальция изменения уровня ЭПА в РЖ были недостоверными по отношению к контролю. Однако, дополнительное применение плазмы, обогащённой тромбоцитами, приводило к двукратному повышению уровня ЭПА ($P<0,01$) по отношению к значениям контрольной группы, что было на 60,2 % ($P<0,05$) выше показателей больных, прошедших стандартное лечение. Дополнительное применение препарата «Коллапан-С» приводило к нормализации активности эластазоподобных ферментов, снижая их уровень на 59,8 % ($P<0,01$) по сравнению с показателями группы, получавшей лечение препаратом плазмы. При этом, отличия от контроля в этой группе были статистически недостоверными.

На наш взгляд, повышение ЭПА способствует вторичному повреждению соединительнотканых структур, нарушая тем самым течение репаративных процессов. Включение в терапев-

тическую схему препарата «Коллапан-С» снижает степень вторичного повреждения, вызванного активацией эластазоподобных ферментов.

Активность трипсиноподобных протеиназ также подверглась значительным изменениям в зависимости от примененного метода лечения. Так, проведение стандартной терапии с применением гидроокиси кальция приводило к повышению ТПА на 58 % ($P<0,05$) по отношению к контролю. В группе больных, получавших комбинированную терапию препаратом плазмы и «Коллапан-С» уровень ТПА снизился более значительно – на 47 % ($P<0,01$) по отношению к группе, получавшей стандартное лечение.

На наш взгляд повышение уровня ТПА на фоне стандартного лечения с применением гидроокиси кальция может объясняться кофакторным действием ионов кальция по отношению к трипсину. Известно, что трипсиноподобные протеиназы, помимо прямого деструктивного воздействия на соединительнотканые структу-

ры, способны за счет ограниченного протеолиза активировать медиаторные системы, такие как калликреин-кининовая и система комплемента [18-19]. Последние, обладая выраженными вазоактивными эффектами, могут вызывать эксудацию и нарушения микроциркуляции, что неизбежно приводит к нарушению репаративных процессов. На этом фоне комбинированное применение PRP и «Коллапан-С» показало более выраженное нормализующее воздействие на активность трипсиноподобных протеиназ.

Терапия апикального периодонтита отразилась на состоянии локального ингибиторного потенциала. При этом, все варианты патогенетической коррекции сопровождались повышением АТА в ротовой жидкости. Так, при применении стандартного лечения с применением гидроксида кальция уровень АТА возрос почти в 4 раза ($P < 0,001$), при комбинированном применении PRP и «Коллапан-С» – в 4 раза ($P < 0,001$) по отношению к контролю. Следует отметить, что столь значительный рост уровня АТА может объясняться не только терапевтическим эффектом применяемых методов, но и поступлением

плазменных ингибиторов в зону воспаления при эксудации.

Различные варианты лечения апикального периодонтита по-разному повлияли на уровень КСИ. Так, при стандартной терапии с применением гидроксида кальция уровень КСИ повысился на 78,4 % ($P < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями. При этом, изменения данного показателя при апикальном пародонтите на фоне применения PRP и «Коллапан-С» были статистически недостоверными.

Таким образом, включение в схему лечения апикального периодонтита PRP и «Коллапан-С» предотвращает развитие выраженной активации неспецифических протеиназ в РЖ, а также повышает уровень локального ингибиторного потенциала, преимущественно за счет повышения АТА.

Изменения показателей протеиназ-ингибиторной системы при развитии деструктивных форм ХАП наблюдалось и на системном уровне – в плазме крови. Результаты изучения динамики уровня протеиназ в плазме крови представлены на рис. 2 и рис.3.

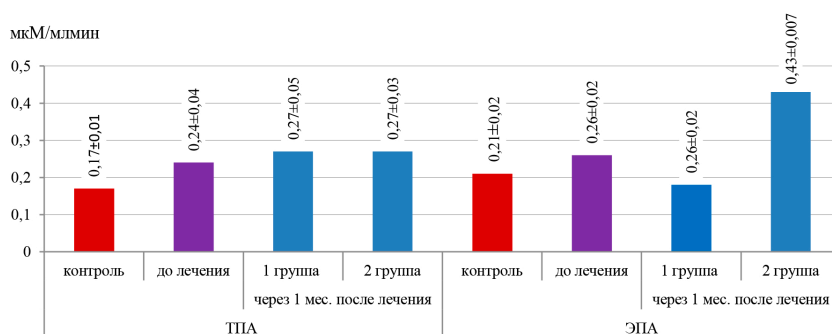


Рис. 2 – Динамика ТПА и ЭПА в плазме крови на фоне лечения хронического апикального периодонтита

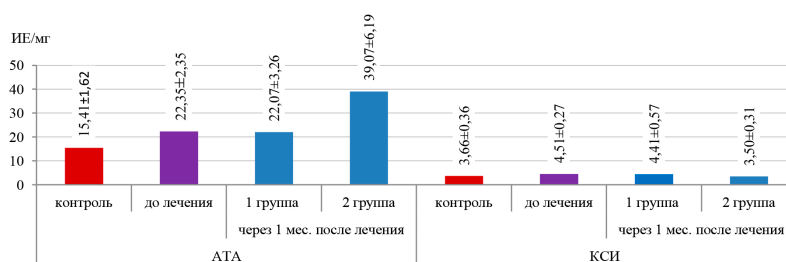


Рис. 3 – Динамика АТА и КСИ в плазме крови на фоне лечения хронического апикального периодонтита

В результате проведения стандартного лечения апикального периодонтита с применением гидроксида кальция изменения уровня ЭПА в сыворотке крови были статистически недостоверными. Однако, включение в терапевтическую схему PRP и «Коллапан-С» приводило

к повышению активности эластазоподобных ферментов на 81,7 % ($P < 0,01$) по отношению к аналогичному показателю контрольной группы. При этом, ЭПА в этой группе была в 2 раза ($P < 0,01$) выше, чем в группе со стандартной терапией.

Сходная динамика наблюдалась и в отношении изменений сывороточной активности трипсиноподобных протеиназ. При применении стандартной терапевтической схемы для лечения апикального периодонтита с применением гидроокиси кальция статистически недостоверных изменений уровня ТПА в сыворотке крови не наблюдалось. В группе больных, прошедших комбинированное лечение PRP и «Коллапан-С», уровень ТПА был на 50,7 % ($P < 0,01$) выше контрольных значений.

Умеренное повышение активности неспецифических протеиназ в сыворотке крови на фоне применения комбинированной терапии апикального пародонтита с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и «Коллапан-С», на наш взгляд, может объясняться активацией и экзоцитозом лейкоцитов на фоне стимуляции лейкоцитарных реакций продуктами бактериального распада, поскольку «Коллапан-С» включает в свой состав ионы серебра с выраженным антибактериальным эффектом.

Все примененные в процессе исследования терапевтические схемы приводили к повышению антитриптического ингибиторного потенциала сыворотки крови. При этом включение в схему патогенетической коррекции PRP и «Коллапан-С» приводило к более значительному повышению АТА. Использование стандартной схемы лечения апикального пародонтита с применением гидроокиси кальция сопровождалось статистически достоверным повышением уровня АТА сыворотки крови на 46,2 % ($P < 0,05$) по отношению к уровню контрольных значений. При комбинированном применении PRP и «Коллапан-С» уровень АТА в этой группе был на 148,5 % ($P < 0,001$) выше контроля и на 70 % ($P < 0,01$) выше показателей группы, получившей стандартное лечение.

Следовательно, АТА плазмы крови играет важную протективную роль, предотвращая системную активацию неспецифических протеиназ, способную оказывать не только прямое деструктивное воздействие на белковые компоненты тканей, гисто-гематических барьеров и т.д., но и вызывать активацию компонентов плазменных медиаторов воспаления. Проведенные нами исследования указывают на то, что повышение АТА в сыворотке крови на фоне применения комбинированной терапии апикального пародонтита с применением PRP и «Коллапан-С» выступает в роли опосредованного противовоспалительного воздействия на течение изучаемой патологии.

Следует отметить, что ни одна из примененных схем патогенетической коррекции не привела к статистически достоверным изменениям

уровня КСИ в сыворотке крови. КСИ являются группой низкомолекулярных локально синтезируемых ингибиторов, продуцируемых лишь некоторыми тканями, такими как легкие и поджелудочная железа [20]. Отсутствие статистически достоверной динамики КСИ говорит о том, что примененные схемы лечения апикального периодонтита не сопровождаются выраженным воздействием на протеиназ-ингибиторный гомеостаз, что позволяет применять предлагаемый метод патогенетической коррекции с использованием комбинации PRP и «Коллапан-С», не опасаясь протеолитической альтерации органов и тканей.

Таким образом, применение предлагаемых методов патогенетической коррекции апикального пародонтита сопровождается изменениями состояния протеиназ-ингибиторного гомеостаза как локально – в РЖ, так и на системном уровне – в плазме крови. При этом, изменения показателей протеиназ-ингибиторной системы в РЖ характеризовались признаками активации лейкоцитарных саногенетических механизмов с одновременным повышением локального ингибиторного потенциала, играющего протекторную роль при воспалительно-деструктивных процессах.

Динамика показателей протеиназ-ингибиторной системы в плазме крови при апикальном пародонтите при лечении с применением «Коллапан-С» характеризовалась умеренным повышением активности неспецифических протеиназ на фоне выраженной активации антипротеиназных механизмов. Полученные данные свидетельствуют о позитивном воздействии предлагаемых методов лечения апикального пародонтита на состояние протеиназ-ингибиторного гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усовершенствование общепринятого протокола эндодонтического лечения деструктивных форм ХАП с использованием препаратов, обладающих не только антибактериальным, противовоспалительным эффектом, но и высоким регенераторным потенциалом, позволяет существенно повысить результативность стоматологической санации и снизить риск развития осложнений одонтогенных процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова, М. Н. Концепция липополисахарид-зависимого этиопатогенеза одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Таврический медико-биологический вестник. 2010;13(3):137-141.

2. Орехова, Л. Ю., Слажнева Е. С. Новые возможности в визуализации поддесневой микробной биопленки с помощью сканирующей электронной микроскопии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(4): 544-548.

3. Демьяненко С. А., Марченко Н. В., Кириченко В. Н. Эффективность лечения хронического гранулирующего периодонтита у больных с гепатобилиарной патологией. Российский стоматологический журнал. 2015;19(5):12–15.

4. Митронин А. В., Волков Д. П., Митронин В. А. Оценка клинической эффективности применения озвученного раствора наносеребра при эндодонтическом лечении апикального периодонтита. Эндодонтия today. 2017;(4):29.

5. Карак К. Г. Эндодонтическое лечение периодонтитов / Актуальные вопросы клинической стоматологии: материалы 52 Всерос. науч.-практ. конф. Ставрополь. 2017:145–147.

6. Рябушко В. И., Юркова И. Н. Новое антимикотическое средство Аргодерм®, содержащее наночастицы серебра и биополимеры морских водорослей. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10(4):190–191.

7. Абдрахманов А. К., Мамаева Е. В., Яковлева Г. Ю., Ильинская О. Н. Кальцинированные нанообъекты в слюне пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Пародонтология. 2017;22(1):65-69. doi:10.33925/1683-3759

8. Арутюнов А. В., Старченко В. И., Ларина А. Б., Игнатиади О. Н. Лечение деструктивных форм верхушечного периодонтита с использованием биоактивного геля «Коллапан-С». Стоматология для всех. 2015;4:14-16. doi:10.35556/idr

9. Борисова, И. В., Черкашина С. В. Результаты лечения деструктивных форм периодонтита с применением кальцийсодержащих материалов и профилактика осложнений в отдаленные сроки наблюдения. Современная стоматология. 2010;5:18-21.

10. Румянцев В. А., Федотова Т. А., Юсупова Ю. И., Рябиков М. Д., Задорожний Д. В. Оценка эффективности эндодонтической наноимпрегнации корней зубов с помощью электронной микроскопии. Стоматолог-практик. 2016;1:28-30.

11. Гризодуб, Д. В. Клиническое обоснование выбора альгинатного материала в различных клинических ситуациях. Український стоматологічний альманах. 2012;3:25-28.

12. Кубишкін А. В., Харченко В. З., Алієв Л.Л., Семенець П.Ф., Фомочкіна І. І., Анисимова Л. В. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах: методичні рекомендації. Київ, 2010.

13. Самойлова Н. А., Краюхина М. А., Попов Д. А., Анучина Н. М., Ямсков И. А. Исследование антимикробных свойств наночастиц серебра, стабилизированных сополимерами малеиновой кислоты. Биотехнология. 2015;1:75-84.

14. Рябинин С. В., Самодай В. Г., Полесский М. Г. Клинический случай применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении тяжелого посттравматического артроза голеностопных суставов. Практическая медицина. 2016;2(2):62–64.

15. Опанасюк И. В., Опанасюк Ю. Л. Костнопластические материалы в современной стоматологии. Современная стоматология. 2002;1:77-80.

16. Горбатенко, А. И., Костяная Н. О. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов. Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. 2016;2:40-45.

17. Харченко В. З., Кубишкін А. В., Фомочкіна І. І. Молекулярные механизмы развития экстремальных состояний и их коррекция. Симферополь: Доля, 2011:3-129.

18. Herpin, A., Lelong C., Favrel P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans. Dev. Comp. Immunol. 2004;28(5):461-485.

19. Marx, R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2004;62(4):489-496.

20. McGuirk, P., Mills K. Pathogen specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases. Trends Immunol. 2002;23(9):450-455.

REFERENCES

1. Morozova M. N. The concept of lipopolysaccharide-dependent etiopathogenesis of odontogenic purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2010;13(3):137-141.

2. Orekhova L. Yu., Slazhneva E. S. New opportunities in the visualization of subgingival microbial biofilm using scanning electron microscopy. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2020;15(4):544-548.

3. Demyanenko S. A., Marchenko V., Kirichenko V. N. The effectiveness of the treatment of chronic granulating periodontitis in patients with hepatobiliary pathology. *Russian Dental Journal*. 2015;19(5):12–15.
4. Mitronin A. V., Volkov D. P., Mitronin V. A. Evaluation of the clinical effectiveness of the use of sounded nanosilver solution in endodontic treatment of apical periodontitis. *Endodontics today*. 2017;(4)29.
5. Karakov K. G. Endodontic treatment of periodontitis. *Topical issues of clinical dentistry: materials of 52 All-Russian. scientific-practical. conf. Stavropol*. 2017:145-147.
6. Ryabushko, V. I., Yurkova I. N. New antimycotic agent Argoderm® containing silver nanoparticles and seaweed biopolymers. *Clinical and Experimental Pathology*. 2011;10(4)190–191.
7. Abdrakhmanov A. K., Mamaeva E. V., Yakovleva G. Yu., Ilinskaya O. N. Calcified nano-objects in the saliva of patients with inflammatory periodontal diseases. *Periodontology*. 2017;22(1):65-69. doi:10.33925/1683-3759.
8. Arutyunov A. V., Starchenko V. I., Larina A. B., Ignatiadi O. N. Treatment of destructive forms of apical periodontitis using bioactive gel «Kollapan-S». *Dentistry for everyone*. 2015;4:14-16. doi: 10.35556/idr.
9. Borisova I. V., Cherkashina S. V. The results of the treatment of destructive forms of periodontitis with the use of calcium-containing materials and the prevention of complications in the long-term follow-up. *Modern dentistry*. 2010;5:18-21.
10. Rumyantsev V. A., Fedotova T. A., Yusupova Yu. I., Ryabikov M. D., Zadorozhniy D. V. Evaluation of the effectiveness of endodontic nanoimpregnation of tooth roots using electron microscopy. *Dentist-practitioner*. 2016;1:28-30.
11. Grizodub, D. V. Clinical rationale for the choice of alginate material in various clinical situations. *Ukrainian Dental Almanac*. 2012;3:25-28.
12. Kubishkin A. V., Kharchenko V. Z., Aliev L. L., Semenets P. F., Fomochkina I. I., Anisimova L. V. Methods for the determination of the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in blood serosa and biological motherlands: methodological recommendations. Kiev, 2010.
13. Samoiloa N. A., Krayukhina M. A., Popov D. A., Anuchina N. M., Yamskov I. A. Study of antimicrobial properties of silver nanoparticles stabilized with maleic acid copolymers. *Biotechnology*. 2015;1:75-84.
14. Ryabinin, S. V., Samoday V. G., Polesky M. G. A clinical case of the use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of severe post-traumatic arthrosis of the ankle joints. *Practical Medicine*. 2016;2(2):62–64.
15. Opanasyuk, I. V., Opanasyuk Yu. L. Osteoplastic materials in modern dentistry. *Modern dentistry*. 2002;1:77-80.
16. Gorbatenko, A. I., Kostyanaya N. O. The use of platelet-rich autoplasm in the complex therapy of osteoarthritis of the knee joints. *Bulletin of traumatology and orthopedics named after N. N. Priorov*. 2016;2:40-45.
17. Kharchenko V. Z., Kubishkin A. V., Fomochkina I. I. Molecular mechanisms of development of extreme states and their correction. Simferopol: Share, 2011:3-129.
18. Herpin, A., Lelong C., Favrel P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans. *Dev. Comp. Immunol*. 2004;28(5):461-485.
19. Marx, R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;62(4):489-496.
20. McGuirk, P., Mills K. Pathogen specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases. *Trends Immunol*. 2002;23(9):450-455.

УДК: 616.995.1(09)470

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-2-61-72

К 90 ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ,
ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**ПРОФЕССОРА КАФЕДРЫ: ПЯТКИН КИРИЛЛ ДМИТРИЕВИЧ
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ МИКРОБИОЛОГИИ В
ПОСЛЕВОЕННЫЙ ПЕРИОД И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ УЧЕБНОГО
ПРОЦЕССА****Хайтович А. Б.**

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Хайтович Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, e-mail: khaytovych@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr B. Khaitovich, MD, Professor of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. E-mail: khaytovych@rambler.ru

Information about author:

Khaitovich A. B., <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>

РЕЗЮМЕ

Пяткин Кирилл Дмитриевич родился в семье крестьянина-батрака в деревне Первая Любовка Тютчевской волости Козловского уезда Тамбовской губернии 22 февраля 1905 г. Вначале получил начальное образование в церковно-приходской школе, затем работал и в 20 лет поступил в Тамбовский рабфак, который закончил с отличием через три года. Затем Пяткин К.Д. поступил на медицинский факультет Донского университета (г. Ростов-на-Дону) в 1928 г., где проучился и, через три с половиной года получил диплом врача. После этого, для получения медицинской специальности был командирован в Центральный институт усовершенствования врачей (г. Москва) на трехмесячные курсы по циклу бактериологии. После получения специальности с октября 1932 г. работал в Курском санитарно-бактериологическом институте врачом-бактериологом, но в марте 1933 г. был призван на военную службу в пограничные войска Закавказья. Находясь в армии, в мае 1934 г. сдал вступительные экзамены в аспирантуру Центрального института эпидемиологии и микробиологии (г. Москва), которую закончил в 1937 г. Закончив аспирантуру для работы был распределен в Сталинградский медицинский институт на должность ассистента кафедры микробиологии, где проработал до 1941 г. С началом Великой Отечественной войны, как и большинство мужчин призывного возраста поступил на военную службу. Войну, майор медицинской службы Пяткин К.Д., прошел от Сталинграда до Кенигсберга. Все военные годы Пяткин К.Д. служил в действующей армии на разных должностях (начальника базовой лаборатории, начальника санитарно-эпидемиологического отряда 57-й армии) и на разных фронтах (Сталинградском, Северо-Западном, Западном, 1-м Белорусском). После окончания войны, в 1945 г., Пяткин К.Д. демобилизовался. В этом же году Пяткин К.Д. получил приглашение в Крымский медицинский институт на должность заведующего кафедрой микробиологии, где проработал с 1945 по 1980 гг., а с 1980 по 1985 гг. работал в должности научного консультанта. В мае 1940 г. защитил кандидатскую диссертацию «Антиинфекционный иммунитет при дифтерии» (Ростовский медицинский институт), а в 28 ноября 1944 г. - докторскую диссертацию «Патогенез и иммунитет при дифтерии» (Центральный институт усовершенствования врачей, г. Москва). Работая в послевоенные годы на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Крымского медицинского института профессором Пяткиным К.Д. была воссоздана кафедра, которая оснастилась необходимым оборудованием для проведения учебного процесса и научных исследований. Тезисы лекций профессора Пяткина К.Д. стали основой для подготовки студентов, которые в последующем были переработаны и изданы в качестве учебника и практикума для всех медицинских вузов СССР. В 1983 г. учебник «Микробиология» (авторы Пяткин К.Д., Кривошеин Ю.С.), опубликованный в 1980 г., был удостоен Государственной премии УССР. Высокий методический уровень учебной литературы, написанный профессором Пяткиным К.Д. и его соавторами, был отмечен и за рубежом, когда учебники и практическое руководство было переведены на английский, испанский, румынский, украинский, молдавский и белорусский языки. Сотрудниками кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии под руководством заведующего кафедрой микробиологии, профессора Пяткина К.Д. была разработана типовая «Программа по микробиологии и вирусологии» для медицинских вузов страны. В 1977 г. кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Крымского государственного медицинского института была утверждена в стране как опорная и определена как Учебно-методический Центр по преподаванию микробиологии, вирусологии и иммунологии в СССР. Много сил и знаний посвятил профессор Пяткин К.Д. с сотрудниками кафедры написанию рецензий на издающиеся в стране учебники и базовые монографии по разным проблемам микробиологии и эпидемиологии. Большое внимание уделял профессор Пяткин К.Д. научным исследованиям, проводившимся сотрудниками кафедры и практическими работниками. В 1961 г. при его участии была открыта при кафедре проблемная научная лаборатория, которая занималась современными проблемами микробиологии, вирусологии, генетики и региональной инфекционной патологии Крымского региона. За период работы на кафедре профессором Пяткиным К.Д. подготовлено 7 докторов и 22 кандидата медицинских наук; опубликовано более 150 научных

статей, в том числе монографии, учебники и учебные пособия. Научную и педагогическую деятельность Пяткин К.Д. успешно сочетал с общественной работой. В 1940 г. Пяткина К.Д. вступил в ряды КПСС, в 1941 г. его избрали секретарем партийного бюро Сталинградского медицинского института; в январе 1947 г. его ввели в состав бюро Симферопольского горкома партии; в октябре 1949 г. исключили сначала из бюро, а затем из партии; в 1956 г. профессор был восстановлен в партии Партийной комиссией при ЦК КПСС, а затем избирался членом парткома медицинского института. Профессор Пяткин К.Д. избирался в многие организации и структуры: с 1963 по 1969 гг. - депутатом Крымского областного Совета народных депутатов и Председателем постоянной комиссии здравоохранения и социального обеспечения; с 1948 по 1985 гг. - членом Президиума областного правления общества «Знание» и лектором общества; с 1975 по 1985 гг. - руководителем философско-методологического семинара по проблемам биологии и медицины в Крымском медицинском институте; с 1957 по 1969 гг. работал деканом педиатрического факультета института; с 1948 по 1950 гг. и с 1958 по 1991 гг. избран Председателем Крымского филиала научного общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов. Заслуги профессора Пяткина К.Д. отмечены многими правительственными наградами. Умер профессор Пяткин К.Д. в 1993 г. в г. Симферополе.

Ключевые слова: биография, кафедра, микробиология, институт, медицинский.

**PROFESSORS OF THE DEPARTMENT: PYATKIN KIRILL DMITRIEVICH
HEAD OF THE DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY IN THE POST-
WAR PERIOD AND IMPROVEMENT OF THE EDUCATIONAL AND
METHODOLOGICAL SUPPORT OF THE EDUCATIONAL PROCESS**

Khaitovich A. B.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Pyatkin Kirill Dmitrievich was born in the village of Pervaya Lyubovka, Tyutchevskaya volost, Kozlovsky district, Tambov province, on February 22, 1905. Initially, he received his primary education at a parochial school, then worked and at the age of 20 entered the Tambov Rabfak, which he graduated with honors in three years. Then he entered the medical faculty of the Don University (Rostov-on-Don) in 1928, where he studied after three and a half years Pyatkin K.D. and received a medical degree. After that, to obtain a specialty, he was sent to the Central Institute for the Improvement of Doctors (Moscow) for a three-month course in the cycle of bacteriology. After receiving his specialty, he worked at the Kursk Sanitary and Bacteriological Institute as a bacteriologist since October 1932 for several months, since in March 1933 he was called up for military service in the border troops of Transcaucasia. While in the army in May 1934, he passed the entrance exams to the graduate school of the Central Institute of Epidemiology and Microbiology (Moscow), which he graduated in 1937. After graduating, he was assigned to the Stalingrad Medical Institute as an assistant at the Department of Microbiology, where he worked from until 1941. With the beginning of the Great Patriotic War, like most men of military age, he entered the military service. Throughout the war, major of the medical service Pyatkin K.D., went from Stalingrad to Koenigsberg. All the war years Pyatkin K.D. served in the army in various positions: head of the base laboratory, head of the sanitary and epidemiological detachment of the 57th Army on different fronts (Stalingrad, North-Western, Western, 1st Belorussian). After the end of the war, in 1945, Pyatkin K.D. demobilized. In the same year Pyatkin K.D. received an invitation to the Crimean Medical Institute for the position of head of the Department of Microbiology, where he worked from 1945 to 1980, and from 1980 to 1985. - as a scientific consultant. In May 1940 he defended his Ph.D. thesis «Anti-infectious immunity in diphtheria» (Rostov Medical Institute), and in November 28, 1944 - his doctoral dissertation «Pathogenesis and Immunity in Diphtheria» (Central Institute for Postgraduate Medical Education, Moscow). Working in the post-war years at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Crimean Medical Institute, Professor Pyatkin K.D. the department was recreated, which was equipped with the necessary equipment for the educational process and scientific research. The abstracts of the lectures formed the basis of the first printed manuals and textbooks, which were subsequently published as a textbook and workshop for all medical universities in the USSR. In 1983, the textbook «Microbiology», published in 1980, was awarded the State Prize of the Ukrainian SSR, and Professor Pyatkin K.D. and his successor, follower, student Professor Krivoshein Yu.S. became laureates of the State Prize of Ukraine. High methodological level of educational literature, written by Professor Pyatkin K.D. and his co-authors, was also noted abroad when textbooks and practical guidance were translated into English, Spanish, Romanian, Ukrainian, Moldovan and Belarusian. It was developed by the staff of the Department of Microbiology under the guidance of the Head of the Department of Microbiology, Professor Pyatkin K.D. standard «Program in microbiology and virology» for medical universities in the country. In 1977, the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Crimean State Medical Institute was approved in the country as a pivotal one and defined as the Educational and Methodological Center for teaching microbiology, virology and immunology in the USSR. Professor Pyatkin K.D. devoted a lot of effort and knowledge. with the staff of the department writing reviews of textbooks and basic monographs published in the country on various problems of microbiology and epidemiology. Much attention was paid by Professor Pyatkin K.D. scientific research conducted by the staff of the department and practitioners. In 1961, with his participation, a problem laboratory was opened at the department, which dealt with modern problems of microbiology, virology, genetics and regional infectious pathology of the Crimean region. During the period of work at the department, Professor Pyatkin K.D. trained 7 doctors and 22 candidates of medical sciences; published more than 150 scientific articles, including monographs, textbooks and manuals. Scientific and pedagogical activity Pyatkin K.D. successfully combined with social work. In 1940 Pyatkin K.D. joined the ranks of the CPSU, in 1941 he was elected secretary of the party bureau of the Stalingrad Medical Institute; in January 1947 he was introduced to the bureau of the Simferopol City Party Committee; in October 1949 he was expelled first from the bureau and then from the party; in 1956 the professor was reinstated in the party by the

Party Commission under the Central Committee of the CPSU. From 1963 to 1969 - Deputy of the Crimean Regional Council of People's Deputies and Chairman of the Permanent Commission for Health and Social Welfare; member of the party bureau of the Crimean Medical Institute; from 1948 to 1985 - Member of the presidium of the regional board of the society «Knowledge» and lecturer of the society; from 1975 to 1985 - Head of the philosophical and methodological seminar on problems of biology and medicine at the Crimean Medical Institute; from 1957 to 1969 - Dean of the Pediatric Faculty of the Institute; from 1948 to 1950 and from 1958 to 1991. - Chairman of the Crimean branch of the Scientific Society of Microbiologists, Epidemiologists and Parasitologists. The merits of Professor Pyatkin K.D. received many government awards. Died professor Pyatkin K.D. in 1993 in Simferopol.

Key words: biography, department, microbiology, institute, medical.

Пяткин К.Д. родился в семье крестьянина-батрака 22 февраля 1905 года в деревне Первая Любовка Тютчевской волости Козловского уезда Тамбовской губернии [1 - 4] (рис.1). В своих воспоминаниях Пяткин К.Д. писал «Росли и жили мы как бы в тесном мире, с ограниченными впечатлениями от однотипных сказок и рассказов про демонов, оборотней, ведьм» [5, 6]. Непростым было его детство. В первую мировую войну отца мобилизовали на фронт, и он, как старший сын, взял на свои плечи все заботы о семье, состоящей из 6 человек. Ему рано пришлось познать крестьянский труд. Пяткин К.Д. в своих мемуарах писал «Труд крестьянина в ту пору был тяжелым. Всё делали вручную – косили, вязали снопы, сушили их, затем вывозили и укладывали в скирды. В свободное от полевых работ время молотили, обычно цепами, редко молотилками с конным приводом. Жарко и пыльно было на токах: люди, мокрые от пота, становились чёрными, видны только белки глаз. Очень трудно добывался хлеб насыщенный. К

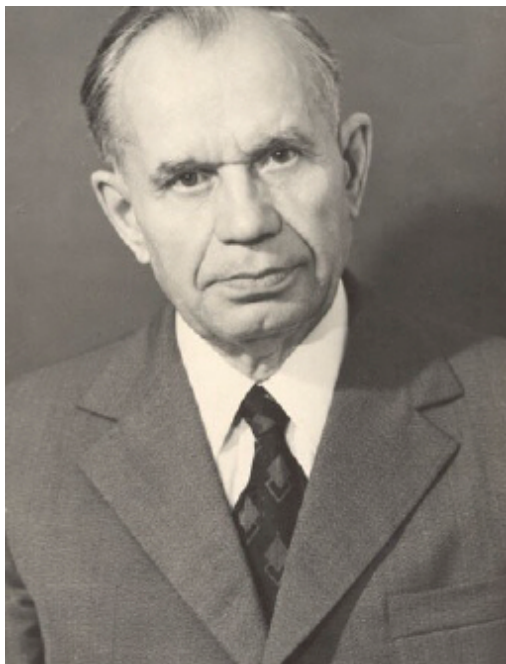


Рис.1 Пяткин Кирилл Дмитриевич (1905 - 1993), доктор медицинских наук (1944), профессор (1945).

концу длинного от зари до заката солнца рабочего дня возвращался я домой и засыпал [2, 7, 8].

Начальное образование Пяткин К.Д. получил в Любовской церковно-приходской школе и в 1917 г. успешно сдав экзамены получил первый свой аттестат [9]. Пяткин К.Д. оказался свидетелем Февральской и Октябрьской революций, Гражданской войны, продразвёрстки, антоновского восстания, НЭПа. В 1924 году вступил в комсомол, стал активистом, его избрали членом сельского Совета, членом школьного совета, уполномоченным по заготовке семенного зерна. К нему часто обращались люди как человеку грамотному за помощью по разным вопросам, и он начал писать в газеты о жизни крестьян, о трудностях, которые им приходилось преодолевать [9, 10].

В мае 1925 г. Пяткин К.Д. принял участие в уездном съезде селькоров (г. Козлов, ныне г. Мичуринск), куда был избран делегатом. После работы съезда делегатов повезли в питомник Мичурина И.В., где была личная встреча с великим ученым. Знакомство с опытами по выведению новых сортов растений, сыграли важное значение в судьбе Пяткина К.Д. Надо учиться, только, где и как с четырьмя классами? И тут, в «Крестьянской газете» публикуется объявление о приёме на учёбу в Тамбовский рабфак. Ему было 20 лет, он – старший сын, первый помощник отца, как оставить родителей без своей помощи? Много было сомнений, колебаний. Но он ушёл в г. Тамбов в лаптях, с котомкой за плечами [7]. Об этом периоде жизни Пяткина К.Д. сельский учитель Фёдор Васильевич Печенкин писал, что среди многих учеников был способный, старательный мальчик Кирюша Пяткин. Провожая его в г. Тамбов для поступления на рабфак, он напутствовал словами: «Иди, Кирюша, на рабфак, учись дальше, может и из тебя Ломоносов выйдет. А лапти снимешь потом, когда выучишься. Лапти, брат, не позор» [1]. Выдержав вступительные экзамены и пройдя конкурс Пяткин К.Д. приступил к занятиям. За три года освоил программу средней школы [7]. В то время рабфаковцев по результатам вступительных экзаменов зачисляли в любой вуз Советского Союза. Колебаний в выборе профессии не было: только медицина – он видел, сколько жизней уносили многие инфекционные болезни. Большую роль в

его выборе профессии врача сыграл Рахманинов И.И., двоюродный брат выдающегося композитора, который жил в соседней деревне Варваринка, и где после революции в своем имении открыл больницу и бесплатно лечил крестьян. С ним часто общался в молодом возрасте Кирилл Пяткин [10].

В августе 1928 года Пяткин К.Д. был принят на медицинский факультет Донского университета (г. Ростов-на-Дону), а через три с половиной года Пяткин К.Д. получил диплом врача. Затем он был командирован для специализации на трехмесячные курсы по циклу бактериологии в Центральный институт усовершенствования врачей (г. Москва) [11].

С октября 1932 года работал в Курском санитарно-бактериологическом институте врачом-бактериологом. В марте 1933 года был призван на военную службу в пограничные войска Закавказья. В мае 1934 года сдал вступительные экзамены в аспирантуру Центрального института эпидемиологии и микробиологии (г. Москва). В 1937 году, после окончания аспирантуры, получил направление на работу в Сталинградский медицинский институт, где был принят на должность ассистента кафедры микробиологии. В это время кафедра микробиологии организовывалась под руководством профессора Сутина И.А. (заведующий кафедрой микробиологии Крымского медицинского института в период эвакуации), где Пяткин К.Д. проработал с 1938 по 1941 годы [11]. В этот период времени (май 1940 года) Пяткин К.Д. защитил кандидатскую диссертацию «Антиинфекционный иммунитет при дифтерии» (Ростовский медицинский институт) [12]. Работая в Сталинградском медицинском институте и подробно изучив проблему дифтерии, Пяткин К.Д. пришел к выводу, что выбранное научное направление актуальное и может явиться основой для докторской диссертации и продолжил исследования по дифтерии, собрал экспериментальный и клинический материал, но оформлению докторской диссертации помешала начавшаяся Великая Отечественная война [10].

Всю войну, майор медицинской службы Пяткин К.Д., находился в действующих войсках и прошел длительный путь от Сталинграда до Кенигсберга, где служил в действующей армии в разных должностях (начальник базовой лаборатории, начальник санитарно-эпидемиологического отряда 57-й армии, сформированной из сталинградцев) и на разных фронтах: Сталинградском, Северо-Западном, Западном, 1-м Белорусском [13].

О военном периоде жизни майор Пяткин К.Д. рассказывал и писал достаточно много. Базовая лаборатория была размещена на обычной полуприцепной грузовой машине. Для проведения лабораторных исследований ставилась палатка, ко-

торая служила одновременно и для жилья. Она отапливалась железной печкой и освещалась семью линейными керосиновыми лампами. Все имущество лаборатории упаковывалось в ящики-сундуки, что позволяла быстро, в течение 15 - 20 минут, «развертываться» и «свертываться». Оборудование лаборатории состояло из лампового термостата, вертикального автоклава и сухожарового стерилизатора. Возили с собой небольшой виварий, в котором содержались лабораторные животные: мыши, морские свинки и баран. Сотрудники базовой лаборатории проводили микробиологические исследования, направленные на выявления инфекционных болезней. Ежемесячно выполнялось более 300 анализов. Во время передвижения санитарно-эпидемиологического отряда передислоцировалась и базовая лаборатория. Несмотря на периодическое появление вражеских самолетов и бомбежки, лаборатория выдержала все переезды до конца войны. За четыре года войны майор медицинской службы Пяткин К.Д. проводил санитарные и противоэпидемические мероприятия в войсках и среди гражданского населения [13]. Накопился большой опыт в работе санитарно-эпидемиологического отряда в военное время и у Пяткина К.Д. возникла необходимость обобщения имеющихся материалов и опубликования их, всего было опубликовано более 20 работ в сборниках Главного санитарного управления Министерства обороны и в Военно-медицинском журнале [14 – 17].

После перелома в ходе войны и начала наступления советских войск на всех фронтах стали появляться спокойные периоды, в которые Пяткин К.Д. продолжал заниматься наукой, публиковал итоги научных исследований [18 - 21] и решил закончить оформление докторской диссертации. Протоколы исследований и один экземпляр черновой машинописи уцелели. Их спасла и сохранила его жена Чеботарева Раиса Васильевна. Казалось невероятным, практически невозможным, что в условиях, где опасность подстерегала на каждом шагу, где требовалось напряжение всех духовных и физических сил, Кирилл Дмитриевич думал еще и о своей научной работе. Все проблемы военного времени, связанные с приобретением бумаги, печатанием научных работ, переплетением диссертации и подготовкой к ее защите испытал Пяткин К.Д., который успешно защитил 28 ноября 1944 года докторскую диссертацию «Патогенез и иммунитет при дифтерии» (Центральный институт усовершенствования врачей, г. Москва) [32], и снова вернулся на фронт.

В 1945 году Пяткину К.Д. было присвоено звание профессора. После окончания войны, в 1945 г., Пяткин К.Д. получил приглашение в Крым-

ский медицинский институт на должность заведующего кафедрой микробиологии, где проявил незаурядные способности педагога, талантливого ученого, руководителя и организатора. Обладая колоссальной работоспособностью и трудолюбием профессор Пяткин К.Д. проработал в этой должности с 1945 по 1980 годы (рис.2). В 1945 г., кафедра размещалась в здании бактериологического института (на этой территории затем располагалась Крымская областная санитарно-эпидемиологическая станция (СЭС), Крымская Республиканская СЭС, в настоящее время - Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Крым и г. Севастополя Роспотребнадзора) и занимала три небольшие комнаты (учебная, лаборантская, стерилизационная); был один микроскоп. Перед профессором Пяткиным К.Д. стояли большие задачи по организации на кафедре педагогического процесса и научных исследований. В 1946 году кафедра микробиологии переехала на территорию Крымского медицинского института в учебный корпус № 2 на второй этаж, где она располагалась около 35 лет [13]. В 1979 г. кафедру микробиологии, вирусологии и иммунологии перевели в здании учебного корпуса № 5, где она и располагается по настоящее время (более 40 лет).

В послевоенные годы учебников по микробиологии не было, и студенты учились по лекциям профессора. Тезисы лекций стали основой для подготовки студентов, которые в последующем были изданы в качестве учебника и практикума и использовались во всех медицинских вузах СССР [22 - 29]. В 1983 году учебник «Микробиология» (авторы Пяткин К.Д., Кривошеин Ю.С.),



Рис.2. Пяткин К.Д., профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии Крымского медицинского института в период прихода на работу в послевоенные годы.

опубликованный в 1980 г., был удостоен Государственной премии УССР. Высокий методический уровень учебной литературы, написанный профессором Пяткиным К.Д. и его соавторами, был отмечен и за рубежом, когда учебники и практическое руководство были переведены на английский, испанский, румынский, украинский, молдавский и белорусский языки [30 - 34].

Сотрудниками кафедры микробиологии под руководством заведующего кафедрой микробиологии, профессора Пяткина К.Д. была разработана типовая «Программа по микробиологии и вирусологии» для медицинских вузов страны [35]. Приказом Министерства здравоохранения СССР № 521 от 2 июня 1977 г. кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Крымского государственного медицинского института была утверждена опорной и определена как Учебно-методический Центр по преподаванию микробиологии, вирусологии и иммунологии в СССР. Много сил и знаний посвятил профессор Пяткин К.Д. с сотрудниками кафедры написанию рецензий на издающиеся в стране учебники и базовые монографии по разным проблемам микробиологии и эпидемиологии.

Лекции профессора Пяткина К.Д. были всегда отражали новейшие достижения микробиологической науки, были содержательными и интересными. Он легко и увлеченно излагал мысли, приводил примеры из жизни, ставил вопросы для размышления. Профессор Пяткин К.Д. всегда уделял большое внимание освоению студентами практических навыков и требовал, чтобы каждый студент самостоятельно выполнял определенные задания. При плановом контрольном посещении практических занятий, проводимых начинающими преподавателями, он сам проводил опрос студентов и своим примером учил, на что обращать внимание в конкретной теме занятий. Профессор Пяткин К.Д. всегда подчеркивал «Мы готовим не микробиологов, а врачей-клиницистов. Микробиологами будут единицы, и они потом обучатся премудростям профессии. Надо обязательно связывать теоретические вопросы с клинической практикой». Многие годы по предложению профессора Пяткина К.Д. для объективной оценки знаний для экзамена готовились три группы вопросов из разных разделов по общей микробиологии, инфектологии и иммунологии, частной микробиологии и студенты брали вопросы и составляли свой билет, а затем отвечали на экзамене.

С 1980 по 1985 годы профессор Пяткин К.Д. продолжал работать на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии в должности научного консультанта.

Научные направления кафедры микробиологии, работающей под руководством профессора Пяткина К.Д., охватывали широкий круг проблем. Профессором Пяткиным К.Д. продолжались исследования по возбудителю дифтерии [36 - 39]. В течение своей научной деятельности в Крымском медицинском институте профессор, доктор медицинских наук Пяткин К.Д. продолжил заниматься изучением проблем патогенеза дифтерии и иммунитета, которые обобщил в кандидатской и докторской диссертациях, в монографии «Дифтерия» (1950) и 50-ти статьях, опубликованных в центральных журналах и сборниках. Профессор Пяткин К.Д. неоднократно критиковал распространенное в те годы мнение о возможности ликвидации дифтерии и всегда подчеркивал, что в патогенезе дифтерии имеют значение как экзотоксин, так и возбудитель болезни. В своих научных исследованиях профессор Пяткин К.Д. утверждал, что только прекращение циркуляции возбудителя среди людей может создать условия для ликвидации этого заболевания, а для решения этой проблемы нужно создавать вакцину, в которую должны входить несколько антигенов - ослабленного экзотоксина и структур бактериальной клетки. И следует отметить, что это мнение, как показало время, справедливо и вопрос этот не решен до настоящего времени ни в одной вакцине и не в одной стране мира. Более поздними исследованиями, проводимых под руководством профессора Пяткина К.Д., и современными исследованиями с помощью молекулярно-биологических методов, была выявлена высокая внутривидовая гетерогенность фенотипических и генотипических признаков коринебактерий дифтерии, которая обеспечивала адаптацию возбудителя к изменяющимся условиям существования. Установленное персистирование возбудителя дифтерии на фоне дефицита популяционного антибактериального иммунитета указывало на необходимость создания не только противодифтерийного, но и антибактериального иммунитета. Многие современные работы отечественных и иностранных авторов подтверждают мнение профессора Пяткина К.Д. более полувекковой давности.

Научные интересы кафедры микробиологии под руководством профессора Пяткина К.Д. не ограничивались только изучением проблем дифтерии, многие исследования были посвящены и другим вопросам: диагностике гепатита, дизентерийным фагам, проблемам брюшного тифа, дизентерии, лептоспироза, туляремии, скарлатины, пищевых токсикоинфекций, гриппа и т.д.

В первые десятилетия заведования кафедрой микробиологии под руководством профессора Пяткина К.Д. были выполнены и защищены дис-

сертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Чеботаревой Р.В. (1947); Шполянской М.И. (1948); Трофимовой Н.Д. (1948); Горячевой О.А. (1948); Бру А.Я. (1951); Соколовой М.И. (1953); Марковой И.С. (1954); Левиной Ц.М. (1954); Мечинской Е.И. (1954); Бакулиной Э.В. (1954); Сапроновым Ю.Г. (1954); Мурсаловой И.Н. (1958); Харченко Г.И. (1959).

В 1961 г. при кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии профессором Пяткиным К.Д. была создана научная проблемная лаборатория, в которой проводились фундаментальные и прикладные научные исследования по: генетике микроорганизмов; роли факторов патогенности в инфекционном процессе; чувствительности бактерий к антибиотикам; влиянию физических и химических факторов на микроорганизмы и т.д. Это были не только новые научные направления в работе кафедре микробиологии, но и современные и актуальные для медицины исследования, которые явились хорошим трамплином для новых научных достижений кафедры. Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии под руководством профессора Пяткина К.Д. первой среди медицинских вузов обратилась к изучению микроорганизмов на самом высоком в то время уровне, разрабатывая проблему «Влияние физических и химических факторов на генетический аппарат». Среди населения Крыма в послевоенный период отмечалась высокая заболеваемость разными инфекционными болезнями и требовало специального изучения. Под руководством профессора Пяткина К.Д.: впервые выявлены и изучены очаги лептоспироза в степных районах Крыма; обследовано санитарное состояние трассы Северо-Крымского канала; составлен санитарный паспорт Ленинского района в Крыму; участвовал в мероприятиях по диагностике и профилактике холеры в 1970 г. в Керчи; оказывал практическую помощь практическому здравоохранению по выявлению, изучению и профилактике малярии, туляремии, москитной лихорадки, сыпного тифа, бруцеллёза, брюшного тифа, дизентерии и др. В последние годы жизни профессора Пяткина К.Д. основными направлениями научной работы были исследования посвященные: влиянию магнитных полей на микроорганизмы; изучению роли плазмид в жизнедеятельности бактерий; изучению влияния природных и синтетических антибактериальных препаратов на различные виды патогенных микроорганизмов.

Результаты научных и научно-практических исследований были обобщены в научных публикациях и диссертационных работах, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Лещенко П.Д. (1962); Цеюковым С.П. (1964); Ачкасовой Ю.Н. (1967); Генераловым О.В. (1968);

Сарачан Т.А. (1970); Шахназаровой Е.А. (1971); Тышкевич Л.В. (1971); Яценко Н.Г. (1974); Брызгуновой Н.И. (1974) и доктора медицинских наук - Харченко Г.И. (1964); Бакулиной Э.В. (1966); Павлович С.А. (1969); Цеюковым С.П. (1974); Кривошеиным Ю.С. (1985).

Профессор Пяткин К.Д. активно популяризовал научные достижения, в том числе выполненные на базе исследований кафедры. Результатом этой работы явилось написание брошюр, методических разработок и книг для лекторов по профилактике инфекционных болезней.

За период работы на кафедре профессором Пяткиным К.Д. подготовлено 7 докторов и 22 кандидата медицинских наук, из них 7 практических врачей; опубликовано более 150 научных статей, в том числе 35 монографий, учебников и учебных пособий. Общая суммарная печатная продукция составляет свыше 12 млн. печатных листов.

Несмотря на то, что Пяткин К.Д. был известным и заслуженным ученым и педагогом, он был скромным и доброжелательным человеком, с кем бы он ни общался, всегда был приветливым, тактичным, умел поддержать в трудную минуту, помочь в беде. Несмотря на крестьянское происхождение, профессор Пяткин К.Д. обладал высокой внутренней культурой и интеллигентностью, что не позволяли ему повисить голос, нагрубить, унижить, если студент или преподаватель были явно неправы, и в чем-то провинились. Любил чистоту, порядок, пунктуальность, дисциплину, аккуратность. Пяткин К.Д. был удивительный человек, который притягивал к себе людей. Сотрудники, с которыми работал профессор Пяткин К.Д. отмечали, что «никогда не приходилось видеть, чтобы профессор в спешке что-либо искал, суетился, или опаздывал на лекцию, совещание, семинар, всегда рабочий день профессора был расписан по минутам».

Профессор Пяткин К.Д. постоянно стремился к познанию нового не только в науке, но и в окружающей общественно-политической жизни, что позволило ему побывать в некоторых странах Восточной и Западной Европы, в Канаде, в Японии; при любой возможности старался посетить кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии крупнейших вузов разных стран и континентов, своей страны и ознакомиться с учебным процессом и что самое главное обязательно рассказать это коллегам в медицинском институте.

В течение многих лет профессор Пяткин К.Д. являлся членом редакционной коллегии международного журнала на русском и английском языках «Гигиена, эпидемиология, микробиология и иммунология» (Чехословакия), а также под его руководством издано 6 моно-тематических сбор-

ников «Микробиология, инфекционные и инвазивные болезни» (СССР, г. Симферополь).

Научную и педагогическую деятельность Пяткин К.Д. успешно сочетал с общественной работой. В 1940 г. его избрали членом КПСС, а в 1941 г. Пяткина К.Д. избрали секретарем партийного бюро Сталинградского медицинского института, а в январе 1947 г. его ввели в состав бюро Симферопольского горкома партии, но в октябре 1949 г. исключили сначала из бюро, а затем из партии. В 1956 г. Пяткин К.Д. был восстановлен в партии Партийной комиссией при ЦК КПСС и затем избирался членом партбюро института. С 1963 по 1969 годы был депутатом Крымского областного Совета народных депутатов и Председателем комиссии здравоохранения и социального обеспечения; с 1948 по 1985 гг. членом президиума областного правления общества «Знание» и лектором общества; с 1975 по 1985 гг. руководил философско-методологическим семинаром по проблемам биологии и медицины в Крымском медицинском институте; с 1957 по 1969 гг. работал деканом педиатрического факультета, где снискал любовь и глубокое уважение студентов, видел в них творческую личность и все делал для ее успешного развития.

С 1948 по 1950 гг., и с 1958 по 1991 гг. профессор Пяткин К.Д. избирался Председателем Крымского филиала научного общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов, а в 2005 г., к 100 летию со дня рождения, было присвоено звание Почетного члена этого общества.

Заслуги профессора Пяткина К.Д. отмечены государственными и военными наградами СССР и званиями: орден «Отечественной войны II степени»; медали: «За оборону Сталинграда», «За боевые заслуги», «За победу над Германией», «За доблестный труд», «Ветеран труда»; звание: Лауреат Государственной премии УССР; наградные знаки: «За отличные успехи в работе», «Отличник здравоохранения»; юбилейные медали: «Двадцать лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945гг.», «Тридцать лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945гг.», «Сорок лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945гг.», «50 лет Вооруженных сил СССР», «60 лет Вооруженных сил СССР», «70 лет Вооруженных сил СССР».

Описывая жизнь профессора Пяткина К.Д. невозможно не остановиться на его прекрасной семье. В семье профессора Пяткина К.Д. и его супруги Чеботаревой Р.В. (кандидат медицинских наук, многие годы ассистент кафедры микробиологии) было 2 детей: сын Евгений и дочь Нина, которыми гордились родители. Особая гордость у семьи была за сына Евгения Кирилловича, который добился выдающихся научных результатов

и тоже стал доктором медицинских наук, профессором и ученым с мировым именем.

После окончания Крымского медицинского института Пяткин Е.К. продолжил обучение вначале в ординатуре, а затем и в аспирантуре у академика АМН СССР Кассирского И.А. Овладев техникой пункции костного мозга в начале 60-х годов прошлого столетия молодой ученый Евгений Кириллович Пяткин усовершенствовал метод приготовления хромосомных препаратов (метод профессора Форда, США). В конце 60-х - начале 70-х годов Евгений Кириллович Пяткин уже работал старшим научным сотрудником в клинике института биофизики МЗ СССР (директор академик АМН СССР Ильин Л.А.). По инициативе и под руководством доктора медицинских наук, в последствие академика РАМН и РАН, профессора Воробьева А. А. Пяткин Е.К. разработал цитогенетический метод биодозиметрии; впервые в мировой литературе изучил классические радиобиологические кривые доза-эффект и время-эффект для хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у больных, подвергшихся лучевой терапии; является основоположником метода биологической дозиметрии поглощенной организмом ионизирующей радиации по частоте клеток с хромосомными aberrациями в костном мозге и в лимфоцитах крови у людей, пострадавших от острых аварийных облучений; впервые в мире были изучены кинетика относительного биоэнергетического эффекта полиэнергетических нейтронов спектра деления и у-квантов по индуцированию хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека, что важно для оценки радиационного воздействия в случае атомного взрыва; первый в мире предложил использовать упрощенный метод дифференциальной окраски хроматид для идентификации I, II и III митозов и для одновременного анализа aberrаций хромосом в клетках облученных людей, что позволило исключить потерю aberrаций в оценке биодозы; первый советский исследователь кариотипов костномозговых клеток у больных с различными формами лейкозов; участвовал в подготовке специалистов-цитогенетиков; опубликовал много научных работ в отечественной и зарубежной литературе; доктор медицинских наук, известный клинический цитогенетик. Результаты этих исследований были доложены на международных конгрессах по радиобиологии (Рим, 1969) и генетике человека (Париж, 1971), а в 1986 г. были использованы для оценки первых пострадавших пожарных при аварии на ЧАЭС. Все то, что он успел сделать, является ценным пионерским вкладом в отечественную и мировую науку и практику радиационной медицины. Таким сыном очень гордился Пяткин К.Д. и вся семья.

Умер профессор, доктор медицинских наук Кирилл Дмитриевич Пяткин 2 апреля 1993 г. на 89 году жизни и похоронен в г. Симферополе.

К 100-летию со дня рождения на фасаде главного корпуса Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского (ныне Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского») была открыта мемориальная доска Пяткину Кириллу Дмитриевичу - учёный-микробиолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Крымского медицинского института, лауреат Государственной премии УССР (рис. 3). Памяти доктора медицинских наук, профессора Пяткина Кирилл Дмитриевича посвящено много публикаций. В них отражены биографические данные, воспоминания учителей и учеников, коллег по работе, на кафедре, по службе в армии, результаты научных исследований и достижений в области микробиологии и эпидемиологии и его вклада в совершенствование учебного процесса, выполненные им при работе на кафедрах микробиологии в медицинских ВУЗах СССР: в Сталинградском медицинском институте (ныне Волгоградский медицинский университет) и Крымском медицинском институте (ныне Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, структурное



Рис. 3. Мемориальная доска Пяткину Кириллу Дмитриевичу на Главном корпусе Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», открытая к 100-летию со дня рождения.

подразделение Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» [1 - 11, 40-64].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Печенкин Ф. Путь в науку. Вперед (Газета Мичуринского района Тамбовской области). 1961;22 апреля.
2. Пяткин К. Д. От батрака до ученого. Газета «Мичуринская правда». 1967;(157).
3. Овсянников И. Профессор из Первой Любовки. Тамбовская жизнь. 1993;20 августа.
4. Козленко С. В., Тышкевич Л. В. Об учителе с любовью. Кирилл Дмитриевич Пяткин. Библиографический указатель. Симферополь; 2016.
5. Пяткин К. Д. За днями дни. Асклепий. 2005;(1):55-77.
6. Пяткин К. Д. За днями дни. Асклепий. 2005;(2):42-65.
7. Белов М. Сын трудового народа: к 100-летию со дня рождения выдающегося микробиолога К. Пяткина./ Тамбовская жизнь. 2005;19 марта.
8. Рожен Е. П. Из батраков – в профессора. За медицинские кадры. 1982;(31):393, (34):395, (36):397.
9. Крылов П. Выдающийся микробиолог. Газета «Тамбовская правда. 1975;23 марта.
10. Редько В. Цель его жизни. Крымская правда. 1985;19 декабря.
11. Кривошеин Ю. С. Врач, Ученый, Педагог. За медицинские кадры. 1985;20 февраля.
12. Пяткин К. Д. Антиинфекционный иммунитет при дифтерии: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 1940.
13. Тышкевич Л. В. Краткий очерк жизни и деятельности К.Д. Пяткина. В книге «Об учителе с любовью. Кирилл Дмитриевич Пяткин». Библиографический указатель. Симферополь. 2016;13-27.
14. Пяткин К.Д. Четырехлетний опыт работы СЭО в действующей армии. Гигиена и санитария. 1946;(4):46-47.
15. Пяткин К.Д. Противоэпидемическое обеспечение войск действующей армии в период Великой Отечественной войны. Военная медицина в период Великой Отечественной войны. 1947;(4):264-272.
16. Пяткин К. Д. Санитарно-эпидемиологическая разведка в действующей армии. Военная медицина в период Великой Отечественной войны. 1947;(5):312-317.
17. Пяткин К. Д. Лабораторное обслуживание войск действующей армии в Отечественную войну. Украинский институт эпидемиологии и микробиологии. К.; 1948.
18. Пяткин К. Д. Об инвазионных свойствах дифтерийных бактерий типов *gravis* и *mitis*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1943;(3):43-44.
19. Пяткин К. Д. Об иммунном состоянии организма при различных методах противодифтерийной вакцинации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1945;(1-2):43-44.
20. Пяткин К. Д. Антитоксический и антибактериальный иммунитет при дифтерии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1945;(10-11):42-43.
21. Пяткин К. Д. Патогенез и иммунитет при дифтерии: дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. Москва; 1944.
22. Пяткин К. Д. Лекції з медичної мікробіології. К.: Держмедвидав УРСР; 1959.
23. Пяткин К. Д. Медицинская микробиология: учебник для медицинских институтов. К.: Госмедиздат УССР; 1962.
24. Пяткин К. Д. Микробиология: учебник для студентов медицинских институтов. Изд.2-е, переработанное и дополненное. М.: Медицина; 1965.
25. Пяткин К. Д., Маркова Н. С., Трофимова Н. Д. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии. Изд.2-е, переработанное и дополненное. М.: Медицина; 1969.
26. Пяткин К. Д. Лекции по общей и медицинской генетике. Симферополь; 1970.
27. Пяткин К. Д., Кривошеин Ю. С. Микробиология с вирусологией и иммунологией: учебник для медицинских институтов. Изд. 4-е, переработанное и дополненное. М.: Медицина; 1980.
28. Пяткин К. Д., Кривошеина Г. Н., Брусиловский А. И., Кривошеин Ю. С. Общая и медицинская генетика: учебное пособие для слушателей факультета усовершенствования врачей Симферополь: Таврида; 1982.
29. Кривошеин Ю. С., Пяткин К. Д., Ачкасова Ю. Н., Борисова М. А., Букринская А. Г., Кицак В. Я., Сарачан Т. А., Ширококов В. П. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии и лабораторной диагностики инфекционных болезней. К.: Вища школа; 1986.

30. Pyatkin K. Microbiology. M.:Mir; 1967. (англ.)
31. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu. S. Microbiologia with Virology and Immunology. M.:Mir; 1980. (англ.)
32. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu.S. Microbiologia con Virologia e Immunologia. M.:Mir; 1981. (исп.)
33. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu. S. Microbiologia with Virology e Immunologia. Segunda reinpresion. M.:Mir; 1986. (исп.)
34. Krivoshein Yu. S., Pyatkin K. D., Achakasova Yu. N., Borisova M. A., Bukrinskaya A. G., Kitsak V. Ya., Sarachan T. A., Shirobocov V. P. Handbook on Microbiology Laboratory Diagnosis of Infection Diseases. M.: Mir; 1989. (англ.)
35. Пяткин К. Д. Программа по микробиологии с вирусологией и иммунологией для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов медицинских институтов. МОЗ СССР. Центральный методический кабинет по высшему медицинскому образованию; Крымский медицинский институт. М.;1968.
36. Пяткин К. Д. Антитоксический и антибактериальный иммунитет при дифтерии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1945;(10-11):42-43.
37. Пяткин К. Д. Патогенез и иммунитет при дифтерии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1946;(7):3-7.
38. Пяткин К. Д. К вопросу о бактеремии при дифтерии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1947;(5):68-71.
39. Пяткин К. Д. Патогенез и специфическая профилактика дифтерии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1984;(2):7-12.
40. Глазачев А. Удачное сочетание. За медицинские кадры. 1985;20 февраля.
41. Довженко В. Талант сердца. Курортная газета. 1975;(32):14 февраля.
42. Ермолаева М. Настоящих врачей без традиций не бывает. Крымская правда. 2005;22 февраля.
43. Захаров А. Е. Мой микробиологический наставник профессор Кирилл Дмитриевич Пяткин и продолжение его заветов: герметоантибактерин. Шовно-клеевые анастомозы. Экспресс-метод определения чувствительности микробов к антибиотикам. Асклепий. 2006;(2):36-39.
44. Кирилл Дмитриевич Пяткин (К 80-летию со дня рождения). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1985;(12):119.
45. Криворутченко Ю. Л. Кирилл Дмитриевич Пяткин. Асклепий. 2001;(3):125-127.
46. Криворутченко Ю. Л. Пяткин Кирилл Дмитриевич (1905–1993). Крым в лицах и биографиях. Античность. Средневековье. Новое время: (Справочно–литературное издание). Симферополь: Атлас-Компакт, 2008;317-319.
47. Лось-Яценко Н. Уважение в сердцах. Медицинский вестник. 2005;(5).
48. Лось-Яценко Н. По-отечески строг и добр. За медицинские кадры. 1985;20 февраля.
49. Наш учитель (22.02.1905–02.04.1993) К 100-летию со дня рождения Кирилла Дмитриевича Пяткина – известного микробиолога, доктора медицинских наук, лауреата Государственной премии УССР. Медицинский вестник. 2005(5).
50. Никольский В. В представлении не нуждается. За медицинские кадры. 1985; 20 февраля.
51. О присуждении государственных премий Украинской ССР в области науки и техники 1983 года: Постановление ЦКК Украины и Совета Министров Украинской ССР. Правда Украины. 25декабря 1983.
52. Ачкасова Ю. Н., Брызгунова Н. И., Сарачан Т. А., Гук М. Г., Мышак. Он был Человеком! Медицинский вестник. 2005;(5).
53. От батрака до ученого: К. Пяткин, доктор биологических наук, профессор Крымского государственного медицинского института. Мичуринская правда. 1967;(157):9 августа.
54. Павловский Н. Стихи, посвященные юбилею профессору К.Д. Пяткину.
55. Пальчиков П.А. Они жертвовали собой ради Победы. Военно-медицинский журнал. 1983;(5):68-70.
56. Памяти учителя. За медицинские кадры. 1993;10 апреля.
57. Слово об Учителе: в феврале 2000 года исполнилось бы 95 лет со дня рождения Кирилла Дмитриевича ПЯТКИНА. Медицинский вестник. 2000;(5).
58. Смольговская Р. Дуэль с невидимками. Крымская правда. 1975.
59. Смольговская Р. Продолжение традиций: успех книги крымских ученых. Крымская правда. 1984;2 марта.
60. Тышкевич Л. Воспоминания об Учителе. Медицинский вестник. 2005;(5).
61. Тышкевич Л. Памяти Кирилла Дмитриевича Пяткина. Медицинский вестник. 1994;(11).
62. Тышкевич Л. В., Сарачан Т. А. Профессор К. Д. Пяткин (к 100-летию со дня рождения). Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Симферополь, 2005;(141):3-8.
63. Попов Р. Мир ученых в Крыму. Исторический очерк. Симферополь. Доля; 2007.
64. Непомнящий А. А., Кравчук А. С., Ломакин Д. А., Грушецкая В. А., Ислямов Э. М. под

редакцией. Кирилл Дмитриевич Пяткин. Профессора Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского: в 3-х томах. Белгород: Константа. 2018;(1):138-139.

REFERENCES

1. Pechenkin F. Way to science. Forward (Newspaper of the Michurinsky district of the Tambov region). 1961; April 22. (In Russ.).
2. Pyatkin K. D. From laborer to scientist. Newspaper «Michurinskaya Pravda». 1967; (157). (In Russ.).
3. Ovsyannikov I. Professor from First Lyubovka. Tambov life. 1993; August 20. (In Russ.).
4. Kozlenko S. V., Tyshkevich L. V. About the teacher with love. Kirill Dmitrievich Pyatkin. Bibliographic index. Simferopol. 2016. (In Russ.).
5. Pyatkin K. D. Days after days. Asclepius. 2005;(1):55-77. (In Russ.).
6. Pyatkin K. D. Days after days. Asclepius. 2005;(2):42-65. (In Russ.).
7. Belov M. The son of the working people: to the 100th anniversary of the birth of the outstanding microbiologist K. Pyatkin. Tambov life. 2005; March 19. (In Russ.).
8. Rozhen E. P. From laborers to professors. For medical staff. 1982;(31):393, (34):395, (36):397. (In Russ.).
9. Krylov P. Outstanding microbiologist. Newspaper «Tambovskaya Pravda. 1975; March 23. (In Russ.).
10. Redko V. Purpose of his life. Crimean truth. 1985; December 19. (In Russ.).
11. Krivoshein Yu. S. Doctor, Scientist, Teacher. For medical staff. 1985; February 20. (In Russ.).
12. Pyatkin K. D. Anti-infective immunity in diphtheria: dis. for the degree of Cand. honey. Sciences. Rostov-on-Don; 1940. (In Russ.).
13. Tyshkevich L.V. Brief essay on the life and work of K.D. Pyatkin. In the book «About the teacher with love. Kirill Dmitrievich Pyatkin. Bibliographic index. Simferopol. 2016;13-27. (In Russ.).
14. Pyatkin K. D. Four years of SEA experience in the active army. Hygiene and sanitation. 1946;(4):46-47. (In Russ.).
15. Pyatkin K. D. Anti-epidemic support of the troops of the active army during the Great Patriotic War. Military medicine during the Great Patriotic War. 1947;(4):264-272. (In Russ.).
16. Pyatkin K. D. Sanitary and epidemiological intelligence in the army. Military medicine during the Great Patriotic War. 1947;(5):312-317. (In Russ.).
17. Pyatkin K. D. Laboratory maintenance of troops of the army in the Patriotic War. Ukrainian Institute of Epidemiology and Microbiology. K.; 1948. (In Russ.).
18. Pyatkin K. D. On the invasive properties of diphtheria bacteria types gravis and mitis. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 1943;(3):43-44. (In Russ.).
19. Pyatkin K. D. On the immune state of the body with various methods of diphtheria vaccination. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 1945;(1-2):43-44. (In Russ.).
20. Pyatkin K. D. Antitoxic and antibacterial immunity in diphtheria. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 1945;(10-11):42-43.
21. Pyatkin K. D. Pathogenesis and immunity in diphtheria: dis. for the degree of Dr. med. Sciences. Moscow; 1944. (In Russ.).
22. Pyatkin K. D. Lectures on medical microbiology. K.: Derzhmedvidav URSS; 1959. (In Russ.).
23. Pyatkin K. D. Medical microbiology: textbook for medical institutes. K. : Gosmedizdat of the Ukrainian SSR; 1962. (In Russ.).
24. Pyatkin K. D. Microbiology: a textbook for students of medical institutes. 2nd edition, revised and supplemented. M.: Medicine; 1965. (In Russ.).
25. Pyatkin K. D., Markova N. S., Trofimova N. D. Guide to practical exercises in medical microbiology. 2nd edition, revised and supplemented. M.: Medicine; 1969.
26. Pyatkin K. D. Lectures on general and medical genetics. Simferopol; 1970. (In Russ.).
27. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu. S. Microbiology with virology and immunology: a textbook for medical institutes. Ed. 4th, revised and expanded. M.: Medicine; 1980. (In Russ.).
28. Pyatkin K. D., Krivosheina G. N., Brusilovskiy A. I., Krivoshein YU. S. Obshchaya i meditsinskaya genetika: uchebnoye posobiye dlya slushateley fakul'teta usovershenstvovaniya vrachey Simferopol': Tavrida; 1982. (In Russ.).
29. Krivoshein Yu. S., Pyatkin K. D., Achkasova Yu. N., Borisova M. A., Bukrinskaya A. G., Kitsak V. Ya., Sarachan T. A., Shirobokov V. P. Management to practical classes in medical microbiology and laboratory diagnostics of infectious diseases. K. : Vishcha school; 1986. (In Russ.).
30. Pyatkin K. D. Microbiology. M.: Mir; 1967. (English).
31. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu. S. Microbiologia with Virology and Immunology. M.: Mir; 1980. (English).
32. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu.S. Microbiologia con Virologia e Immunologia. M.: Mir; 1981. (Spanish).
33. Pyatkin K. D., Krivoshein Yu. S. Microbiologia with Virology e Immunologia. Segunda reinpresion. M.: Mir; 1986. (Spanish).
34. Krivoshein Yu. S., Pyatkin K. D., Achakasova Yu. N., Borisova M. A., Bukrinskaya A. G., Kitsak

- V. Ya., Sarachan T. A., Shirobocov V. P. Handbook on Microbiology Laboratory Diagnosis of Infection Diseases. M.: Mir; 1989. (English).
35. Pyatkin K. D. Program in microbiology with virology and immunology for students of medical, pediatric and dental faculties of medical institutes. Ministry of Health of the USSR. Central methodological office for higher medical education; Crimean Medical Institute. M.: 1968. (In Russ.).
36. Pyatkin K. D. Antitoxic and antibacterial immunity in diphtheria. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1945;(10-11):42-43. (In Russ.).
37. Pyatkin K. D. Pathogenesis and immunity in diphtheria. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1946;(7):3-7. (In Russ.).
38. Pyatkin KD On the issue of bacteremia in diphtheria. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1947;(5):68-71. (In Russ.).
39. Pyatkin K. D. Pathogenesis and specific prevention of diphtheria. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1984;(2):7-12. (In Russ.).
40. Glazachev A. A successful combination. For medical staff. 1985; February 20. (In Russ.).
41. Dovzhenko V. Talent of the heart. *Resort newspaper*. 1975;(32): February 14. (In Russ.).
42. Ermolaeva M. There are no real doctors without traditions. *Crimean truth*. 2005; February 22. (In Russ.).
43. Zakharov A. E. My microbiological mentor Professor Kirill Dmitrievich Pyatkin and the continuation of his precepts: hermetoantibacterin. Suture-adhesive anastomoses. Express method for determining the sensitivity of microbes to antibiotics. *Asclepius*. 2006;(2):36-39. (In Russ.).
44. Kirill Dmitrievich Pyatkin (To the 80th anniversary of his birth). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1985;(12):119. (In Russ.).
45. Krivorutchenko Yu. L. Kirill Dmitrievich Pyatkin. *Asclepius*. 2001;(3):125-127. (In Russ.).
46. Krivorutchenko Yu. L. Pyatkin Kirill Dmitrievich (1905–1993). *Crimea in faces and biographies. Antiquity. Middle Ages. New time: (Reference and literary edition)*. Simferopol: Atlas-Compact, 2008;317-319. (In Russ.).
47. Los-Yatsenko N. Respect in the hearts. *Medical Bulletin*. 2005;(5). (In Russ.).
48. Los-Yatsenko N. Fatherly strict and kind. For medical staff. 1985; February 20. (In Russ.).
49. Our teacher (02/22/1905-04/02/1993) On the occasion of the 100th anniversary of the birth of Kirill Dmitrievich Pyatkin, a famous microbiologist, doctor of medical sciences, laureate of the State Prize of the Ukrainian SSR. *Medical Bulletin*. 2005(5). (In Russ.).
50. Nikolsky V. Needs no introduction. For medical staff. 1985; February 20th. (In Russ.).
51. About awarding state prizes of the Ukrainian SSR in the field of science and technology in 1983: Decree of the Central Control Commission of Ukraine and the Council of Ministers of the Ukrainian SSR. *Truth of Ukraine*. December 25, 1983;(294). (In Russ.).
52. Achkasova Yu. N., Bryzgunova N. I., Sarachan T. A., Guk M. G. He was a Man! *Medical Bulletin*. 2005;(5). (In Russ.).
53. From a farmhand to a scientist: K. Pyatkin, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Crimean State Medical Institute. *Michurin truth*. 1967;(157); August 9. (In Russ.).
54. Pavlovsky N. Poems dedicated to the hero of the day Professor K. D. Pyatkin. (In Russ.).
55. Palchikov P. A. They sacrificed themselves for the Victory. *Military Medical Journal*. 1983;(5):68-70. (In Russ.).
56. In memory of a teacher. For medical staff. 1993; 10 April. (In Russ.).
57. A word about the Teacher: February 2000 would have marked the 95th anniversary of the birth of Kirill Dmitrievich PYATKIN. *Medical Bulletin*. 2000;(5), March. (In Russ.).
58. Smolgovskaya R. Duel with the invisible. *Crimean truth*; 1975. (In Russ.).
59. Smolgovskaya R. Continuation of traditions: the success of the book of Crimean scientists. *Crimean truth*. 1984; March 2. (In Russ.).
60. Tyshkevich L. Memories of the Teacher. *Medical Bulletin*. 2005;(5). (In Russ.).
61. Tyshkevich L. In memory of Kirill Dmitrievich Pyatkin. *Medical Bulletin*. 1994;(11). (In Russ.).
62. Tyshkevich L. V., Sarachan T. A. Professor K. D. Pyatkin (on the occasion of his 100th birthday). Problems, achievements and prospects for the development of biomedical sciences and practical healthcare: Proceedings of the Crimean State Medical University. S.I. Georgievsky. Simferopol, 2005;(141;VI):3-8. (In Russ.).
63. Popov R. The world of scientists in the Crimea. Historical essay. Simferopol. Share; 2007. (In Russ.).
64. Nepomnyashchiy A. A., Kravchuk A. S., Lomakin D. A., Grushetskaya V. A., Islyamov E. M. ed. Kirill Dmitrievich Pyatkin. Professor of the Crimean Federal University named after IN AND. Vernadsky: in 3 volumes. Belgorod: Constant. 2018;(1):138-139. (In Russ.).

ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Абдуганиева Ш. Х.¹, Никонорова М. Л.²

¹Кафедра биофизики и информационных технологий в медицине, Ташкентский государственный стоматологический институт, улица Махтумкули, 103, г. Ташкент, Республика Узбекистан

²Кафедра физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Никонорова Маргарита Леонидовна, доцент кафедры физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: nikml@yandex.ru

For correspondence: Nikonorova Margarita L., Department of physics, mathematics and computer science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: nikml@yandex.ru

Information about authors:

Abduganieva Sh. Kh., <https://orcid.org/0000-0001-6078-9435>

Nikonorova M. L., <https://orcid.org/0000-0002-4770-4932>

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор возможностей цифровых решений для медицины. Цифровая медицина обладает широким спектром функций при решении таких задач как удаленный обмен информацией, оценка состояния, диагностика, лечение и прогнозирование результатов. Принципы развития определяют ее сегодняшнюю роль в системе здравоохранения. Информированное и уверенное обращение с цифровой медицинской информацией и медицинскими устройствами является «грамотностью в области электронного здравоохранения». Рассмотрено понятие цифровой компетенции, дано определение цифровой информационно-технологической компетенции. Практическое применение цифровых продуктов накладывает определенные обязанности на всех пользователей. Для решения задач, связанных с защитой информации и защитой от нежелательной информации, необходимо внедрять стандарты, которые смогут снизить риски от угроз обусловленных вычислительными и человеческими факторами. В повседневной жизни пациенты и медицинские специалисты широко используют для получения информации мобильные устройства и робототехнику. Показаны современные тенденции развития цифровых медицинских устройств. Облачные хранилища обеспечивают функциональную совместимость всех разрозненных систем, поддерживающих медицинские приборы и специализированные устройства. Проведенный анализ показал, что облачные технологии и рост биомедицинских данных приводит к увеличению применяемых методов искусственного интеллекта и машинного обучения в диагностике и мониторинге состояния пациента. Приведены примеры использования искусственного интеллекта в научных исследованиях. Исследования в области системной биологии и моделирования позволяют создать цифрового пациента. Выделена роль геномной медицины. Знания, полученные из последовательностей генома пациентов, все в большей степени способствуют информированию об диагнозах и клиническом ведении. Обобщен опыт ведущих компьютерных компаний в области медицины. Отражено решение вопросов цифровой медицины в Узбекистане и в России.

Ключевые слова. цифровая медицина, искусственный интеллект, цифровая платформа, цифровая ответственность, цифровые информационно-технологические компетенции.

DIGITAL SOLUTIONS IN MEDICINE

Abduganieva Sh. Kh.¹, Nikonorova M. L.²

¹Department of Biophysics and Information Technologies in Medicine, Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Department of physics, mathematics and computer science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The article provides an overview of the possibilities of digital solutions for medicine. Digital medicine has a wide range of functions in solving such problems as remote information exchange, assessment of the condition, diagnostics, treatment, and predicting results. The principles of development determine its current role in the health care system. Cloud storage provides interoperability of all disparate systems that support medical devices and specialized devices. The article shows modern trends in the development of digital medical devices. The implementation of digital products imposes certain responsibilities on all users. Standards need to be implemented to ensure information protection and protection against unwanted information which can provide protection against threats caused by computational and human factors. The analysis showed that cloud technologies and the growth of biomedical data lead to an increase in artificial intelligence and machine learning methods used in diagnostics and monitoring of the patient's condition, for the treatment and prediction of the course of diseases. Everyday patients and medical professionals widely use

mobile devices and robotics to obtain information. Informed and confident handling of digital medical information and medical devices is literacy in the field of e-health. The article gives the definition of digital information technology competence, considers the concept of digital competence. Based on the experience of distant learning, it emphasizes the main methods of teaching and control. It also provides examples of artificial intelligence usage in scientific research. Special attention is paid to artificial intelligence software used in medicine. There is a summary of the experience of leading computer companies in the field of medicine. Examples of solving digital medicine issues in Uzbekistan and Russia are given.

Key words: digital medicine, artificial intelligence, digital platform, digital responsibility, digital information technology skills.

Цифровая медицина ставит новые задачи перед системой здравоохранения и приобретает все большее значение. XXI век – век разработки медицинских информационных систем и внедрения цифровой информации во все области медицины и здравоохранения. Жизнь меняется с большой скоростью и без полного задействования информационных технологий трудно представить наши будни. В республике Узбекистан 2020 год был провозглашён «Годом развития науки, просвещения и цифровой экономики». Процесс цифровизации, начавшийся с принятием Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, особенно ускорился за последние два года. Минувший, 2020-й, год прошел под эгидой комплексного развития цифровой экономики. В связи с этим были проведены эффективные меры по широкому применению цифровых технологий, что способствовало повышению информационно-технологических компетенций всех специалистов, занятых в области медицины. Период пандемии предоставил возможность ощутить важность и целесообразность внедрения современных решений в систему здравоохранения. В соответствии со стратегией создания и развития системы «Электронное здравоохранение» (e-Health) в Республике Узбекистан создано «открытое информационное общество», включающее систему «Электронное здравоохранение», состоящую из телекоммуникационной инфраструктуры, интегрированной платформы и внешних приложений. Отраслевыми решениями системы e-Health является подготовленная нормативно-правовая база, введенные стандарты и принятая система безопасности. Понятие цифровая медицина появилось постепенно и в настоящее время в республике принята Стратегия «Цифровой Узбекистан-2030». В области здравоохранения планируется все больше задействовать цифровые технологии. Разработана «дорожная карта», в которой прописан алгоритм намечаемых мероприятий, реализующих 25 различных интегрированных проектов. Каждый проект имеет свою цифровую платформу, но все платформы обязательно связаны между собой [1]. Интегрированная платформа – это Единая электронная

платформа, на которой собирается вся информация и данные о здоровье пациентов, включая сведения, передаваемые скорой медицинской помощью. Доступ к этой информации получают все государственные и частные медицинские учреждения. Для реализации Стратегии внедряются единые стандарты и классификаторы для всех информационных систем, распространенных в республике.

Важное значение принимает обучение специалистов по использованию Единой электронной платформы, и обучение необходимо начинать со знакомства с платформой в профильных медицинских вузах. В таком случае, после окончания высшего образовательного учреждения практические врачи будут работать с системой, которая станет для них необходимостью. В рамках единой платформы планируется создать онлайн-портал для пациентов, каждый пациент будет иметь свой личный кабинет, в котором могут храниться не только результаты лабораторных анализов, прививок, назначения специалистов, результаты диагностических исследований, но и электронные рецепты. Мониторинг здоровья можно будет проводить с помощью мобильного приложения, включающего такие данные как рост, вес, сердцебиение [2]. Мобильное приложение самостоятельно отслеживает основные показатели здоровья и дает соответствующие рекомендации. Поэтапно внедряется система обязательного медицинского страхования, формируется концепция семейного врача и осуществляются онлайн-консультации [3].

Целью настоящей статьи является обзор современного состояния медицинских цифровых решений для профилактики заболеваний, раннего выявления заболеваний, оптимизаций стратегий лечения и актуальности обучения цифровым компетенциям. Для реализации цели были поставлены следующие задачи: рассмотреть цифровые компетенции, определить особенности информационной безопасности медицинских данных, провести классификацию медицинских цифровых устройств, выделить используемые цифровые технологии и инструменты научных исследований, перспективы развития цифровой информации, перечислить основных производителей искусственного интеллекта.

Цифровые компетенции. В ходе развития системы e-Health повышаются цифровые компетенции не только врачей, специалистов технической помощи, населения республики, но и повышается уровень медицинской грамотности всего населения. Следует учитывать разницу между цифровыми компетенциями и профессиональными компетенциями, навыками использования цифровых технологий. Цифровые компетенции или «грамотность в области электронного здравоохранения» описывает информированное и уверенное обращение с цифровой медицинской информацией [4, 5]. Студенты часто используют цифровые технологии в своей повседневной жизни, это узкие знания и компетенции, связанные с конкретными платформами и технологиями, например, социальные сети и мобильные телефоны, но это не означает, что они могут применять их в профессиональных медицинских учреждениях [6]. В период дистанционных занятий удалось сформировать мнение о том, что можно сделать с помощью цифровых технологий. В качестве цифрового метода оценки можно использовать case-study, ситуационные задачи, метод проектов, тестирование уровня знаний и навыков. В настоящее время эффективность обучения тесно связана с сформированными компетенциями. Развитие профессиональных компетенций – это управляемый процесс становления мастерства, и в первую очередь, это образование и самообразование, наличие информационно-коммуникационной компетенции, включающей в себя компетентность в области информационно-технологического образования или информационно-технологическую компетентность. Под цифровой информационно-технологической компетентностью можно понимать готовность использовать средства цифровых технологий для решения профессиональных задач. В настоящее время в России в общие профессиональные компетенции входит понимание принципов работы современных информационных технологий и использование их для решения задач профессиональной деятельности.

Цифровая безопасность. Цифровая медицина включает не только широкий профессиональный опыт, но и обязанности, связанные с использованием различных цифровых продуктов. Цифровая трансформация системы здравоохранения прогрессирует [7]. Будущие врачи не всегда могут критически оценить цифровые инструменты защиты данных и этики в отношении пациентов [8]. Роль пациентов в качестве владельца и хранителя данных об их здоровье существенно изменилась и модифицирует профессиональные роли в здравоохранении [9]. Для Узбекистана цифровизация в здравоохранении – это огромная мотивация сделать медицинские услуги лучше,

качественнее, надежнее. Цель цифровизации: создать максимально комфортные условия для работы медицинских специалистов, обеспечить их самыми передовыми технологиями. Однако, пациенты, осознающие эффективность современных информационных систем, все больше обеспокоены увеличением риска незащищенности персональной информации в цифровых базах данных. Одним из последствий использования цифровых технологий в повседневной жизни являются цифровые следы (digital life) [10, 11, 12]. Цифровые следы зависят от видов деятельности человека. В области поддержки принятия решений жизнь человека в цифровой среде может быть одним из источников исторических данных для прогностических решений [13, 14, 15]. Согласно отчету Critical Insight, количество нарушений кибербезопасности в сфере здравоохранения почти удвоилось с 2018 года и продолжало расти в первой половине 2021 года. Проблема защиты информации и защиты от нежелательной информации имеет небольшое количество научно-технических решений [16] и большинство из них находится на начальной стадии разработки и внедрения. Следует отметить, что проблему хранения больших данных решают облачные хранилища. Для обеспечения безопасности цифровых медицинских данных вносятся изменения в сетевые протоколы обмена и применяется новое шифрование [17]. Технология блокчейна анализирует архитектуру хранения медицинских данных и гарантирует, что данные не могут быть изменены и не поддаются отслеживанию [18].

Цифровые медицинские устройства. В медицинском обществе вызывают большой интерес устройства, проводящие мониторинг безопасности и эффективности. Например, страховые компании собирают информацию о пациентах для того, чтобы в дальнейшем делать прогнозы относительно расходов на здравоохранение, создать «оценки риска для здоровья» в случае заболевания пациента и определить доступ пациентов к различным видам медицинской помощи. Поэтому, по мере развития цифровой медицины необходимо внедрять стандарты, которые смогут обеспечить защиту от известных и неизвестных угроз, связанных, в том числе, с вычислительными и человеческими факторами.

В настоящее время в медицинской практике для решения определенного спектра задач используются чат-боты [19], которые являются виртуальными помощниками и для врачей и для пациентов. Чат-боты создаются на базе искусственного интеллекта (ИИ), при этом для обучения используются обезличенные медицинские электронные карты пациентов. К сожалению,

главным препятствием на пути развития рынка чат-ботов считаются проблемы с безопасностью данных [20].

Медицинские устройства мониторинга здоровья MedCore направлены на комплексное решение задач мониторинга биометрических показателей здоровья в реальном масштабе времени и хронометража состояния человека с медицинской точностью. MedCore используются для построения решений при лечении хронических больных, мониторинга пациентов, уходе за новорожденными, лежачими больными, трекинга показателей, хронометража тренировок, хронометража сна, контроля храпа. В комплекс решаемых задач входят анализ интенсивных производственных процессов, таких как мониторинг работоспособности операторов, диспетчеров [21].

Новые цифровые инструменты, такие как цифровые биомаркеры, могут собирать мегаобъем информации о пациентах, включая детальные поведенческие и физиологические состояния. Многие из этих инструментов неинвазивны и собирают данные пассивно, что сопряжено с риском того, что не всегда понятно, какая часть их цифрового следа собирается или передается.

Цифровые устройства в зависимости от клинической помощи можно классифицировать по применению и использованию в практической медицине:

- восстановление и выбор лечения, применяются носимые датчики с поддержкой приложений. Цифровые измерения позволяют удаленно контролировать прогресс пациента;
- мультимодальная интеграция данных: объединяет удаленно собранные данные в персональную электронную медицинскую карту, порталы пациентов и хранилища клинических данных;
- мониторинг безопасности в режиме реального времени: опирается на носимые датчики, камеры, датчики движения, микрофоны и/или напольные датчики. Такой мониторинг часто используют для ухода за пожилым и слабым группам населения.
- робототехника: задачи сложно стандартизировать. По материалам SPARK «H2020 - Robotics Multi-Annual-Roadmap ICT-2017B» в настоящее время следует выделить роботов для больниц (Clinical Robotics), роботов для реабилитации (Rehabilitation) и вспомогательных роботов (Assistive robotics). В больницах роботы используются для диагностики, лечения, хирургического вмешательства и ввода лекарственных средств, в систе-

мах экстренной помощи. В реабилитации в основном робототехнические системы обеспечивают послеоперационную или посттравматическую помощь. Вспомогательные роботы являются помощниками непосредственно врачей или помощниками пациентов и обеспечивают медицинскую поддержку.

Цифровые технологии. Цифровые технологии все шире используются в наблюдательных исследованиях и варьируются от простых статистических методов, таких как линейная регрессия, до методов обработки сигналов, например, преобразование Фурье, до анализа временных рядов или методов машинного обучения. Машинное обучение разделяется следующие классы моделей: обучение с учителем (supervised learning), обучение без учителя (unsupervised learning), обучение с частичным привлечением учителя (semi-supervised learning) и обучение с подкреплением (reinforcement learning). Основные задачи, решаемые методами обучения с учителем, являются задачи классификации и регрессии. Методами обучения без учителя решаются задачи кластеризации. Большинство сложных процессов, которые включают в себя ту или иную форму прогнозирования, генерируемого на основе большого набора данных, используют метод кластеризации, метод ближайших соседей, метод опорных векторов, сложные архитектуры нейронных сетей и метод лесов решений. Статистические алгоритмы классификации основаны на априорных предположениях о виде плотностей распределения классов (байесовское решающее правило, линейный дискриминант Фишера, EM-алгоритм). Метрические алгоритмы сформированы на формализации понятия сходства между объектами и гипотезе компактности (методы ближайших соседей, потенциальных функций, радиальных базисных функций). Алгоритмы классификации построены на основании индукции правил (rule induction, rule learning) или индуктивного вывода логических закономерностей [22]. В 2019 г. сегмент машинного обучения (Machine Learning, ML) и глубокого обучения (Deep Learning, DL) занимал почти 65% рынка, но прогнозируется, что применение ML и DL в здравоохранении займет ведущую роль к 2027 году [23]. По словам Стефано Эрмона, доцента кафедры информатики в Стэнфордском университете ведущей конференцией по машинному обучению является конференция ICMLA, International Conference on Machine Learning and Applications, которая предназначена для объединения академических и отраслевых исследователей, ориентирована на

приложения машинного обучения, в том числе в таких областях как медицина и биология.

Платформы цифрового здравоохранения, являются основой медицинских информационных систем, архивом электронных медицинских карт и электронных историй болезни пациентов. Пандемия коронавируса ускорила процесс оцифровки биомедицинских данных, разрабатываются новые эпидемиологические модели для прогнозирования распространения заболевания [24], интерактивные карты и онлайн панели, дающие представление о развитии эпидемической ситуации, созданы новые алгоритмы диагностики, позволяющие обнаружить заболевание при радиологическом сканировании с большой точностью [25]. События, произошедшие за последние два года, усилили потребность людей в получении удаленных биомедицинских данных и обмене ими. Во многих странах начинают все активнее поддерживать телемедицину для снижения рисков, связанных с распространением вируса. В глобальном масштабе спрос к телемедицинским услугам резко увеличился до 15-20 раз [23].

Цифровые научные исследования. Цифровые продукты используются в исследованиях в области здравоохранения для развития знаний о фундаментальных изменениях здоровья и течения болезни путем изучения биологических, экологических факторов и образа жизни. Они являются научно обоснованными инструментами, которые поддерживают исследования в области здравоохранения и практическую медицину, развивают систему научных знаний в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний, способствует укреплению здоровья, что приводит к повышению трудоспособности и увеличению жизненного цикла. В качестве примеров можно привести статьи Ивашкевич Я. В., Косач С. А., Жлоба А. А. [26]. В статье Ивашкевич Яны Валерьевны с соавторами [27] рассмотрено влияние комбинированной терапии на лечение пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующими заболеваниями. Анализ проводился статистическими методами и были получены статистически значимые результаты в систолических ($p < 0.001$) и диастолических показателях ($p < 0.001$). Описательная статистика для количественных данных состояла из среднего значения и стандартного отклонения для нормально распределенных выборок и медианы с первой и третьей квартилями для других выборок. Статистическую значимость эффекта для парных выборок изучали с помощью парного t-критерия для нормальных выборок и критерия Вилкоксона для других. Для независимых выборок применялся t-критерий, когда данные отображали нормальную картину распределения, и критерий

Манна-Уитни, если нет. Нормальность изучалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Статья Косач Серафима Александровича [28] с соавторами посвящена нахождению факторов, которые могут значимо оказывать влияние на сроки ортодонтического лечения, при анализе использовалась статистическая обработка исходных данных для выявления регрессионной корреляции. Полученные результаты позволят планировать ортодонтическое лечение. Обширные исследования в области системной биологии и многомасштабного моделирования приводят к развитию цифрового пациента (DPs) и к созданию новых приложений в области персонализированного здравоохранения [29]. Цифровой пациент не будет создаваться исключительно на основе информации из всех областей OMIM (NCBI), его создание включает системный анализ, большие данные и моделирование человека по его виртуальному представлению. В некоторых клинических областях уже доказано, что геномика обеспечивает более быструю и точную диагностику заболеваний; определяет наиболее эффективное лечение и риск нежелательных явлений. Значительная ценность использования геномики заключается в определении предрасположенности к заболеваниям, обеспечении возможности раннего выявления заболеваний и оптимизации стратегий лечения, профилактики заболеваний [30]. Знания, полученные из последовательностей генома пациентов, будут все в большей степени способствовать информированию пациентов об их диагнозах и клиническом ведении.

Цифровая информация. Компания Accenture Digital Health Technology Vision прогнозирует, что каждый третий визит к врачу в ближайшие 3 года будет виртуальным. Компания прогнозирует развитие цифровой информации по 5 принципам [31]:

1. Искусственный интеллект (ИИ): замена человека при выполнении ряда функций здравоохранения, но без исключения самого человека, так как человек анализирует, какое решение и почему принимается ИИ.

2. «Текущие» трудовые ресурсы: провайдеры медицинских услуг, учитывая растущую виртуализацию и децентрализацию здравоохранения, могут работать на удаленной основе, а медицинские компании – использовать фриланс для опытных работников медицины. По данным компании, примерно 42% сотрудников медицинских организаций являются фрилансерами.

3. Единая платформа с открытым интерфейсом программирования (API): все первичные данные пациентов объединяются в одном информационном пространстве, это позволяет

одновременно снизить затраты трудовых усилий и ресурсов.

4. Реорганизации работы: привлечение инноваций и новых цифровых технологий в традиционную сферу здравоохранения. Эти изменения обеспечат повышение активности всех медицинских компаний.

5. Цифровая ответственность: сотрудники лечебных учреждений с большой ответственностью должны обеспечивать безопасность не только вводимым персональным биомедицинским данным пациентов, но и всем подключаемым устройствам, с которыми они работают.

Стратегия развития здравоохранения, основанная на этих 5 принципах, позволяет освободить врачей от ненужных функций, от решения повторяющихся задач, поэтому они смогут улучшить и более эффективно использовать свои профессиональные знания. Пациенту необходимо иметь оперативный доступ не только к полной информации о себе в личном кабинете, но и к обучающим медицинским материалам в агрегированном мобильном приложении. Системы здравоохранения все чаще используют мобильные устройства для общения с пациентами. Целевая цифровая коммуникация – это передача информации пациентам на основе их состояния здоровья или демографического статуса. Самым распространенным типом целевой коммуникации являются текстовые сообщения, телефонные звонки, интерактивный голосовой ответ или мультимедийные сообщения, которые предлагают медицинскую информацию, советы, мониторинг и поддержку. Ближайшее будущее ставит задачи в связи с использованием DP's как части практической работы врача [32]. Около 45% пользователей мобильных телефонов имеют цифровые приложения для здоровья или фитнеса на своих устройствах [33]. Благодаря гаджетам, например, смарт-часам, фитнес-браслетам, на облачных хранилищах собирается огромное количество биомедицинских данных. Облачное хранилище используется не только для хранения, но и для обмена информацией, медицинскими изображениями и записями, обеспечивает функциональную совместимость всем разрозненным системам, поддерживающим медицинские приборы и специализированные устройства. Разработчики ИТ-решений рекомендовали технологии 5G для обеспечения синхронной работы таких систем [34]. Полностью задействованы в здравоохранении такие облачные инфраструктуры как Google, Microsoft, Amazon Web Services.

Ведущие компании в разработке ИИ для медицины. Отвечая на вопрос «Кто является производителем искусственного интеллекта,

используемого в системе здравоохранения?», можно перечислить несколько компаний [35]:

– Фирма IBM выделяет 4 приоритетных направления в модернизации здравоохранения. Основные работы связаны с геномикой (Watson for Genomic), ведется поиск решений в области лечения онкологии (Watson for Oncology). Онкологическим пациентам необходим индивидуальный подход для максимальной эффективности лечения, а Watson за короткое время может изучить историю болезни пациента, записи и комментарии врачей, просмотреть последние исследования по указанной тематике и поставить прогноз. Система принята в Международной больнице Бумрунград в Таиланде, которая обслуживает в год около 1,1 миллиона пациентов из 190 стран. Разработаны программные пакеты: Population Health Management, работающий с клиническими, исследовательскими и медико-социальными данными, Care Management, сочетающий интеграцию данных, аналитику и координацию здравоохранения.

– Корпорация Intel, благодаря своим технологиям и инструментам, поддерживает выполнение ключевых задач в области точной медицины, включая анализ генома, молекулярную визуализацию и молекулярную динамику. В том случае, если пациент имеет раковое заболевание, множественные секвенирования опухоли могут произвести около 1 Пб информации на 1000 пациентов. Масштабируемые процессоры Intel Xeon Scalable обеспечивают высокую производительность вычислений, а технологии хранения данных поддерживают эффективные базы данных. Следует отметить робота Akara на базе ИИ (процессор Intel Movidius), который дезинфицирует поверхности в больницах ультрафиолетовым цветом, то есть оказывает помощь клиникам в санитарной обработке помещений и оборудования для борьбы с covid-19.

– Компания Medtronic совместно с IBM разрабатывает приложение для людей, страдающих сахарным диабетом. Приложение может обнаружить критическое снижение уровня сахара в крови за 3 часа до кризиса. Для этого используются данные глюкозомера и инсулиновых помп от 600 анонимных пациентов. Пациенты смогут следить за своим здоровьем с помощью специальных приложений и мобильных медицинских устройств. Компанией подготовлена серия бесплатных вебинаров с обучающими материалами для пациентов.

– Корпорация Microsoft предоставляет для здравоохранения Microsoft Cloud с возможностями для управления большими объемами биомедицинских данных и облегчения работы по улучшению обслуживания пациентов (личный

кабинет), координации лечения (собирает аналитические сведения о пациентах, предоставляет возможности работы в группах, пользоваться защищенными медицинскими ботами на основе ИИ) и повышению операционной эффективности (позволяет отслеживать восстановление, реабилитацию и прогресс лечения нарушения здоровья и хронических заболеваний). Корпорация обеспечивает целостный подход для предотвращения нарушения конфиденциальности медицинских записей, данных пациентов, соблюдает нормативные требования, подключает сведения о пациентах и биомедицинские данные из различных систем с помощью протокола HL7 FHIR.

– компания DeepMind Technologies [26] в 2020 году разработала программу AlphaFold2, позволяющую решать одну из фундаментальных проблем биологической науки по построению 3-мерных моделей белков. В своей работе DeepMind Health сотрудничает с Национальной службой здравоохранения Великобритании. DeepMind Health планирует предоставлять врачам техническую экспертизу для разработки и совершенствования технологий по уходу за пациентами. Особое внимание будет уделяться безопасности данных пациентов и конфиденциальности.

Цифровые решения. В сентябре 2020 года Национальная палата инновационного здравоохранения Республики Узбекистан организовала научно-практическую видеоконференцию, в которой принимали участие ведущие специалисты здравоохранения и специалисты в области информационно-коммуникационных технологий Индии и Узбекистана. Широкое обсуждение проводилось по инновационной платформе для онлайн-симуляции общения с больными «CyberPatient» (Канада). Национальная палата Узбекистана наладила сотрудничество с командой разработчиков онлайн-симулятора, которую возглавляет региональный директор «Royal College of Physicians and Surgeons of Canada», профессор Карим Каюми. По словам председателя Национальной палаты Ровшана Изамова онлайн-симулятор «CyberPatient» был открыт канадскими разработчиками для свободного доступа с апреля по декабрь 2020 года. В указанный период «CyberPatient» пользователи, в том числе и студенты, могли получить информацию о заболеваниях, что позволяло повысить точность принятия клинических решений, проследить за пациентом с момента первого приема до выписки. По мнению специалистов, при эффективном использовании данной платформы Министерство труда Узбекистана может инициировать официальное введение симулятора в учебную программу подготовки специалистов

здравоохранения. Чрезвычайный и Полномочный Посол Индии в Канаде Аджай Бисариа отметил, что открытия в технологическом пространстве сближают весь мир. Пандемия стала толчком для развития цифровых технологий и их практического применения, научила людей жить, работать, покупать, учиться удаленно, соблюдая дистанцию. В ближайших планах разработчиков «Cyber Patient» обеспечить симулятор субтитрами на разных языках [36].

Эволюцию развития цифровых решений в России можно посмотреть на страничке библиотеки сайта Международного конгресса «Информационные технологии в медицине». Наиболее интересные презентации, обзоры и статьи, а также ежегодные сборники научных публикаций собраны в библиотеке начиная с 2011 года [37].

В сборнике научных статей «Цифровое здравоохранение. Труды участников XIX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине» отражены результаты исследований авторов по направлениям, связанными с эффективностью использования медицинских информационных систем в здравоохранении. Следует выделить предлагаемую систему формирования и сопровождения плана мероприятий по здоровью сбережению [38]. Интеллектуальная система основывается на данных экспертной оценки состояния здоровья пациентов из различных источников, таких как гаджеты для мониторинга физиологических показателей, электронные медицинские карты, вопросники и открытые данные из социальных сетей. Особенностью системы является применения методов интеллектуального анализа данных для определения характеристик состояния здоровья пациентов и построения последовательности рекомендаций для перечисленных заболеваний: инфаркт, инсульт и депрессия.

Международный конгресс 2019 года «Информационные технологии в медицине» определил Единый цифровой контур здравоохранения. Выделены направления развития, такие как: медицинская статистика, аналитика, качество и эффективность медицинской помощи [39]; системы поддержки принятия врачебных и управленческих решений [40]; интеллектуальный анализ данных в программах медицинского назначения [41]; электронная медицинская карта, ее элементы, интеграция, развитие [42]; телемедицина и мобильное здравоохранение; кибербезопасность.

В июне 2020 года в России была проведена первая онлайн-конференция для врачей и преактивных пациентов «Цифровая медицина 2020» [43]. На конференции рассматривались стандарты, инновации и тренды медицины; возможно-

сти и решения для телемедицины; гаджеты для мониторинга здоровья и профилактика здоровья в эпоху коронавируса. Следует отметить выступление Мамонтова Олега Викторовича, который представил аппарат для электростимуляции «ABP-051», предназначенный для без медикаментозного снижения уровня артериального давления. Технически устройство представлено в виде цифрового браслета, который одевается на внутреннюю поверхность левого запястья. Даже небольшое снижение артериального давления приводит к достоверному снижению риска развития инфаркта и инсульта. В дальнейшем, для полученных данных можно применить методы Data Mining [44], выявить скрытые закономерности и взаимосвязи различных факторов.

Производители продуктов цифровой медицины обязуются проходить строгие рандомизированные, контролируемые клинические исследования для своих продуктов. Проводя проверочные оценки точности медицинских устройств, исследователь должен быть уверен, что соответствующее встроенное программное обеспечение, которое генерирует обработанные данные, также является точным и надежным. Кроме того, необходимо, чтобы цифровое измерительное устройство соответствовало своему назначению (валидация), генерировало объективные данные, которые точно отражают концепцию интереса – конкретный способ, которым пациент чувствует, функционирует или измеряет. Например, является ли скорость походки значимой мерой, отражающей индивидуальность пациента.

Главной задачей, которую необходимо решать на пути развития цифровых технологий – это проблема больших данных Big Data. Целью решения этой задачи является определение оптимальной стратегии лечения различных заболеваний и контроля лечения. Так, современные медицинские технологии позволяют сканировать один орган за одну секунду и осуществлять сканирование всего человеческого тела всего за 60 секунд. После подобного обследования в больничном архиве будет добавлено около 10 Гб данных в виде необработанных изображений и электронных отчетов. Решить проблему анализа больших данных можно с помощью специальных аналитических инструментов, которые позволят обрабатывать «сырые» медицинские данные и результаты обследований из разных источников, выводить необходимую информацию в виде схем, графиков, таблиц и информационных экранов [45].

Цифровая медицина тесно связана с медицинской информатикой. Смысл изучения информатики медиками и биологами точно такой же, как и математики – инструментальный и поста-

новочный на первом этапе своего образования и системный и общенаучный – в последующей деятельности [46]. В основе цифровой медицины лежит использование для решения медицинских проблем идей и технологий, разработанных в биомедицинской информатике [47].

ВЫВОДЫ

Проведенный обзор цифровых решений в медицине показал, что:

1. Облачные сервисы создают виртуальную среду, единое цифровое пространство, вокруг каждого пользователя (врача, пациента, медицинских сотрудников) с помощью которого возможен оперативный взаимный обмен биомедицинскими данными, мониторинг данных, интеллектуальный и статистический анализ.
2. Цифровые компетенции требуют пересмотра учебных планов и программ и в первую очередь, по медицинской информатике, с целью отбора для изучения разделов, которые имеют наибольшее значение для освоения вопросов, связанных с врачебным профессионализмом. Эффективность образовательного процесса определяется выбором и профессиональной реализацией конкретных образовательных технологий. Введено понятие цифровые информационно-технологические компетенции.
3. Цифровые технологии оптимизируют системы сбора, хранения и визуализации биомедицинской информации, статистических и оперативных отчетов. Разработка клинических рекомендаций для машинной обработки является необходимым условием оценки качества оказания медицинской помощи.

В статье представлен обзор различных цифровых решений в медицине. В ходе подготовки использовались источники информации поисковых систем Google, Yandex, Google scholar, научных ресурсов библиотеки Wiley Online Library, Кокрейновской библиотеки, базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed (NCBI). Цифровые технологии связаны с широким внедрением искусственного интеллекта в здравоохранение, для определения хода и прогноза индивидуального лечения, контроля лечения используются методы машинного обучения, создаются новые алгоритмы оценки рисков заболеваний и диагностики. Однако, для успеха реализации цифровых технологий требуются хорошо обученные и квалифицированные специалисты, обладающих необходимыми медицинскими и статистическими знаниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Президента Республики Узбекистан «О мерах по эффективной организации цифровизации в сфере здравоохранения» – ПП РУз № 500 от 23.02.2021г.
2. Богомолов А. И. Искусственный интеллект и экспертные системы в мобильной медицине. *Хроноэкономика*. 2018;(3):17-28. doi: 10.18334/9785912922206
3. Азизов А. Цифровизация в здравоохранении: прозрачно, качественно, надежно. *UZ DAILY*. 2021. 4 марта. URL: <https://uzdaily.uz/ru/post/59394>. Дата обращения: 11.09.2021
4. Proposing a Transactional Model of eHealth Literacy: Concept Analysis. *J Med Internet Res*. 2018;20(10):e10175. doi: 10.2196/10175.
5. Aulenkamp J., Mikuteit M., Löffler T., Schmidt J. Overview of dogotal health teaching courses in medical education in Germany in 2020. *GMS J Med Educ*. 2021; 38(4):Doc80. doi:10.3205/zma001476
6. Biggins D., Holley D., Zezulkova M. Digital Competence and Capability Frameworks in Higher Education: Importance of Life-long Learning, Self-Development and Well-being. *EUDL*. 2017;4(13):e1–e7. doi: 10.4108/eai.20-6-2017.152742.
7. Fogel A., Kvedar J. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med*. 2018. doi: 10.1038/s41746-017-0012-2. eCollection 2018.
8. Kuhn S. Transformation durch Bildung: Medizin im digitalen Zeitalter. *Dtsch Arztebl*. 2018;115(14):A633-638.
9. Haag M., Igel C., Fisher M. R. Digital Teaching and Digital Medicine: A national initiative is needed. *GMS J Med Educ* 2018;35(3):Doc43. doi: 10.3205/zma001189
10. Смирнов А. В., Левашова Т. В. Контекстно-управляемый подход к интеллектуальной поддержке принятия решений на основе цифровых следов пользователей. *Информатика и автоматизация*. 2020;19(5):915-941. doi: 10.15622/ia.2020.19.5.1.
11. Ayed G. B. Architecting User-centric Privacy-as-a-set-of-services: Digital Identity-related Privacy Framework. Springer. 2014. 177 p.
12. Seeskin Z. H. et al. Uses of Alternative Data Sources for Public Health Statistics and Policymaking: Challenges and Opportunities. *Proceedings of 2018 Joint Statistical Meetings*. American Statistical Association. 2018:1822–1861.
13. Araujo T., Helberger N., Kruikemeier S., de Vreese C. H. AI We Trust? Perceptions about Automated Decision-Making by Artificial Intelligence. *AI & SOCIETY*. 2020.
14. Han M. L., Kwak B. I., Kim H. K. CBR-Based Decision Support Methodology for Cybercrime Investigation: Focused on the Data-Driven Website Defacement Analysis. *Security and Communication Networks*. 2019. vol. 2019.
15. Surendro K. Predictive Analytics for Predicting Customer Behavior. *2019 International Conference of Artificial Intelligence and Information Technology (ICAIT)*. 2019:230–233.
16. Котенко И. В., Саенко И. Б., Браницкий А. А., Парашук И. Б., Гайфулина Д. А. Интеллектуальная система аналитической обработки цифрового сетевого контента для его защиты от нежелательной информации. *Информатика и автоматизация*. 2021. Том 20 No 4. Стр. 755-784. ISSN 2713-3192 (печ.) ISSN 2713-3206 (онлайн) www.ia.spcras.ru. doi: 10.15622/ia.2021.20.4
17. Сетевые протоколы нового поколения. *JETINFO*. № 5-6 (306). 2021. URL: <https://www.jetinfo.ru/setevye-protokoly-novogo-pokoleniya/>. Дата обращения: 19.09.2021.
18. Cheng X., Chen F., Xie D., Sun H., Huang C. Design of a Secure Medical Data Sharing Scheme Based on Blockchain. *J Med Syst*. 2020 Jan 8;44(2):52. doi: 10.1007/s10916-019-1468-1. PMID: 31915982.
19. Медицинские чат-боты: история, возможности, современные разработки. *FUTURIST*. URL: <https://futurist.ru/news/5730>. Дата обращения: 19.08.2021.
20. Global Healthcare Chatbots Market Projected. *ResearchAndMarkets.com*: URL: <https://www.businesswire.com/news/home/20200227005823/en/Global-Healthcare-chatbots-Market-Projected-Grow-116.9>. Date of application:19.08.2021.
21. Прозоров А. А. Internet of Medical Things – технологическая среда персональной медицины. *Лаборатория спецмедтехники и технологий, МФТИ. ИМБП РАН*. URL: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/MSKF_2015/Prozorov.pdf. Дата обращения: 19.09.2021.
22. Никонорова М. Л. Компьютерная модель решения задач классификации в программной среде Rapid Miner. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. № 2-3 (28-29), 2017. Стр. 24-33. DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00003.
23. Искусственный интеллект (мировой рынок). *TADVISER. Государство. Бизнес. ИТ*. URL: <https://clck.ru/YFn3z>. Дата обращения: 18.09.2021

24. Wolff M. On build-up of epidemiologic models-Development of a SEI3RSD model for the spread of SARS-CoV-2. *Z Angew Math Mech.* 2020 Oct 13:e202000230. doi: 10.1002/zamm.202000230. Epub ahead of print. PMID: 33173245; PMCID: PMC7646042.
25. Цифровая медицина в эпоху пандемии. Обзор. EverCare. URL: <https://evercare-ru.turbopages.org/turbo/evercare.ru/s/news/cifrovaya-medicina-v-epokhu-pandemii-obzor>. Дата обращения: 19.08.2021.
26. Все о DeepMind. «Цифровая фабрика». URL: <https://onff.ru/deepmind/> Дата обращения: 19.08.2021.
27. Ivashkevich Ya., Tishkov A., Churilov L. Therapy in outpatients with complicated comorbid hypertensive disease: comparison of fixed combined versus isolated modes. *Russian Biomedical Research.* Vol. 5, № 3 (2020). Pp. 23-30. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2477>. Date of application: 25.09.2021. eISSN 2658-6576.
28. Косач С. Ф., Ткаченко Т. Б., Тишков А. В., Зубкова Н. В. Взаимосвязь местных факторов полости рта и сроков ортодонтического лечения при аномалии положения зубов в возрастном аспекте. *Проблемы стоматологии.* Том 7, № 2. 2021. Стр. 110-114.
29. Combs, C. Donald et al. *The Digital Patient: Advancing Healthcare, Research, and Education.* 2016. Print ISBN:9781118952757. Online ISBN: 9781118952788. doi:10.1002/9781118952788. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Inc. Pp. 273-288.
30. Hansen D. P, Dinger M. E., Hoftmann O., Thorne N., Boughtwood T. F. Preparing Australia for genomic medicine: data, computing and digital health. *MJA The Medical Journal of Australia.* Volume 210, Issue 56, 2019. Pp. 530-532.
31. 5 основных трендов в «новом здравоохранении» от Accenture. EverCare. URL: <https://evercare.ru/accenture-trends2016>. Дата обращения: 19.08.2021.
32. Ames H. M, Glenton C., Lewin S., Tamrat T., Akama E., Leon N. Clients' perceptions and experiences of targeted digital communication accessible via mobile devices for reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 14;10(10):CD013447. doi: 10.1002/14651858.CD013447. Epub ahead of print. PMID: 31608981; PMCID: PMC6791116.
33. Kunz T., Lange B., Selzer A. Datenschutz und Datensicherheit in Digital Public Health [Digital public health: data protection and data security]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2020 Feb;63(2):206-214. German. doi: 10.1007/s00103-019-03083-w. PMID: 31915865.
34. 5G – пятое поколение технологий подвижной связи. Международный союз электросвязи. URL: <https://www.itu.int/ru/mediacentre/backgrounders/Pages/5G-fifth-generation-of-mobile-technologies.aspx>. Дата обращения: 16.09.2021
35. Искусственный интеллект для здоровьесбережения и развития личностного потенциала (обзор). Под ред. Крутько В. Н. Труды ИСА РАН. Том 70. 3/2020. Стр. 86-100. doi: 10.14357/20790279200310.
36. Изамов Р. Равшан Изамов о реформах в системе здравоохранения Узбекистана. URL: <https://www.youtube.com/embed/p1IW2K4UZTM>. Дата обращения: 24.09.2021.
37. Библиотека Международного конгресса «Информационные технологии в медицине». URL: <https://itmcongress.ru/itm2021/library/> Дата обращения: 24.04.2021.
38. Кобринский Б. А., Григорьев О. Г., Смирнов И. В., Молодченков А. И., Благодослов Н. А. Принципы создания интеллектуальной системы формирования и сопровождения плана мероприятий по здоровьесбережению. Цифровое здравоохранение: Труды XIX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине» (Москва, 11-12 октября 2018). электронное издание – М.: Консэф, 2018. С.31-33. URL: <https://itmcongress.ru/itm2018/proceedings/> Дата обращения: 24.09.2021.
39. Фохт О. А. Применение КРІ при информатизации медицинских организаций // *Врач и информационные технологии.* 2019. № 4. Стр. 27-36.
40. Невзоров В. П., Буланова Т. М. Комплексное использование алгоритмов нейронных сетей для оценки эффективности их работы в меняющихся условиях принятия врачебных решений. Цифровое здравоохранение: Труды XX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине»: электронное издание – М.: Консэф, 2019. С.14-17. URL: <https://itmcongress.ru/dl/2019/proceedings/> Дата обращения: 24.09.2021
41. Толкачев А. Ю., Кулеев Р. Ф. Об опыте применения технологий искусственного интеллекта для автоматического распознавания рентгеновских изображений органов грудной клетки. Цифровое здравоохранение: Труды XX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине»: электронное издание. – М.: Консэф, 2019. С.18-22. URL: <https://itmcongress.ru/dl/2019/proceedings/> Дата обращения: 24.09.2021

42. Бельшев Д. В., Гулиев Я. И., Михеев А. Е. Цифровая экосистема медицинской помощи. Врач и информационные технологии. 2018. № 5. Стр. 4-17.

43. Цифровая медицина 2020. URL: <https://evercare.ru/events/onlayn-konferenciya-cifrovaya-medicina-2020>, Дата обращения: 24.09.2021.

44. Никонорова М. Л., Алдохина Ю. А., Пичугин Ю. А. Об использовании методов интеллектуального анализа данных для диагностики артериальной гипертонии в среде Rapid Miner. Региональная информатика и информационная безопасность. Сборник трудов. Выпуск 9. СПО-ИСУ. – СПб., 2020. – 312 с. Стр. 27-32. ISBN 978-5-907223-89-9

45. Интернет вещей в здравоохранении. SAYMON. URL: <https://saymon.info/iot-medicine/>. Дата обращения: 19.09.2021.

46. Дюк В., Эмануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб.: Питер, 2003. 525 с.

47. Дюк В. А., Рудницкий С. Б. Лаборатория биомедицинской информатики СПИРАН. Труды СПИРАН. 2013. Вып. 26. С. 384-409.

REFERENCES

1. Decree issued by the President of the Republic of Uzbekistan «On measures for the effective organization of digitalization in the field of healthcare» – RP RPUz № 5000 of 2021.02.23.

2. Bogomolov A. I. Artificial intelligence and expert systems in mobile medicine. Chronoeconomics. 2018. № 3. Pp. 17-28. (In Russ). doi: 10.18334/9785912922206

3. Azizov A. Digitalization in healthcare: transparent, high-quality, reliable. UZ DAILY. 2021. 4 March. URL: <https://uzdaily.uz/ru/post/59394>. (In Russ). Date of application: 11.09.2021

4. Proposing a Transactional Model of eHealth Literacy: Concept Analysis. J Med Internet Res. 2018;20(10):e10175. doi: 10.2196/10175.

5. Aulenkamp J., Mikuteit M., Löffler T., Schmidt J. Overview of dogotal health teaching courses in medical education in Germany in 2020. GMS J Med Educ. 2021; 38(4): Doc80. doi: 10.3205/zma001476

6. Biggins D., Holley D., Zezulcova M. Digital Competence and Capability Frameworks in Higher Education: Importance of Life-long Learning, Self-Development and Well-being. EUDL. 2017;4(13):e1–e7. doi: 10.4108/eai.20-6-2017.152742.

7. Fogel A., Kvedar J. Artificial intelligence powers digital medicine. NPJ Digit Med. 2018. doi: 10.1038/s41746-017-0012-2. eCollection 2018.

8. Kuhn S. Transformation durch Bildung: Medizin im digitalen Zeitalter. Dtsch Arztebl. 2018;115(14):A633-638.

9. Haag M., Igel C., Fisher M. R. Digital Teaching and Digital Medicine: A national initiative is needed. GMS J Med Educ 2018;35(3):Doc43. doi: 10.3205/zma001189

10. Smirnov A. V., Levashova T. V. Context-controlled approach to intellectual decision support based on digital traces of users. Informatics and automation. Volume 19, № 5, 2020. Pp. 915-941. (In Russ). doi 10.15622/ia.2020.19.5.1.

11. Ayed G. B. Architecting User-centric Privacy-as-a-set-of-services: Digital Identity-related Privacy Framework. Springer. 2014. 177 p.

12. Seeskin Z. H. et al. Uses of Alternative Data Sources for Public Health Statistics and Policymaking: Challenges and Opportunities. Proceedings of 2018 Joint Statistical Meetings. American Statistical Association. 2018. pp. 1822–1861.

13. Araujo T., Helberger N., Kruikeimeier S., de Vreese C. H. AI We Trust? Perceptions about Automated Decision-Making by Artificial Intelligence. AI&SOCIETY. 2020.13 p.

14. Han M. L., Kwak B. I., Kim H. K. CBR-Based Decision Support Methodology for Cybercrime Investigation: Focused on the Data-Driven Website Defacement Analysis. Security and Communication Networks. 2019. vol. 2019.

15. Surendro K. Predictive Analytics for Predicting Customer Behavior. 2019 International Conference of Artificial Intelligence and Information Technology (ICAIT). 2019. pp. 230–233.

16. Kotenko I. V., Saenko I. B., Branitsky A. A., Paraschuk I. B., Gayfulina D. A. Intelligent system of analytical processing of digital network content for its protection from unwanted information. Informatics and automation. 2021. Vol. 20 No 4. Pp. 755-784. (In Russ). ISSN 2713-3192 (print) ISSN 2713-3206 (online) www.ia.spcras.ru.

17. New generation network protocols. JETINFO. № 5-6 (306). 2021. URL: <https://www.jetinfo.ru/setevye-protokoly-novogo-pokoleniya/>. (In Russ). Date of application: 19.09.2021.

18. Cheng X., Chen F., Xie D., Sun H., Huang C. Design of a Secure Medical Data Sharing Scheme Based on Blockchain. J Med Syst. 2020 Jan 8;44(2):52. doi: 10.1007/s10916-019-1468-1. PMID: 31915982.

19. Medical chatbots: history, capabilities, modern developments. FUTURIST. URL: <https://futurist.ru/news/5730>. (In Russ). Date of application: 19.08.2021.

20. Global Healthcare Chatbots Market Projected. ResearchAndMarkets.com: URL: <https://www.businesswire.com/news/home/>

- 20200227005823 /en/Global-Healthcare-hatbots-Market-Projected-Grow-116.9. Date of application: 19.08.2021.
21. Prozorov A. A. Internet of Medical Things – technological environment of personal medicine. Laboratory of Special Equipment and Technologies, MIPT. IMBP RAS. URL: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/MSKF_2015/Prozorov.pdf. (In Russ). Date of application: 19.09.2021.
22. Nikonorova M. L. Computer model for solving classification problems in a software environment Rapid Miner. Medical Education and Professional Development. № 2-3, 2017. Pp. 24-33. (In Russ). doi: 10.24411/2220-8453-2017-00003.
23. Artificial intelligence (global market). TADVISER. State.Business.IT. URL: <https://clck.ru/YFn3z>. (In Russ). Date of application: 18.09.2021
24. Wolff M. On build-up of epidemiologic models-Development of a SEI3RSD model for the spread of SARS-CoV-2. Z Angew Math Mech. 2020 Oct 13:e202000230. doi: 10.1002/zamm.202000230. Epub ahead of print. PMID: 33173245; PMCID: PMC7646042.
25. Digital medicine in the era of the pandemic. Review. EverCare. URL: <https://evercare.ru.turbopages.org/turbo/evercare.ru/s/news/cifrovaya-medicina-v-epokhu-pandemii-obzor>. (In Russ). Date of application: 19.08.2021.
26. All about DeepMind. Digital Factory Magazine. URL: <https://onff.ru/deepmind/> (In Russ). Date of application: 19.08.2021.
27. Ivashkevich Ya., Tishkov A., Churilov L. Therapy in outpatients with complicated comorbid hypertensive disease: comparison of fixed combined versus isolated modes. Russian Biomedical Research. Vol. 5, № 3 (2020). Pp. 23-30. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2477>. Date of application: 25.09.2021. eISSN 2658-6576.
28. Kosach S. F., Tkachenko T. B., Tishkov A. V., Zubkova N. V. Interrelation of local factors of the oral cavity and the timing of orthodontic treatment with anomalies of the position of teeth in the age aspect. Problems of dentistry. Vol. 7, № 2. 2021. Pp. 110-114. (In Russ).
29. Combs C. D., Sokolowski J. A., Banks C. M. The Digital Patient: Advancing Healthcare, Research, and Education. 2016. Print ISBN:9781118952757. Online ISBN: 9781118952788. doi:10.1002/9781118952788. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Inc. Pp. 273-288.
30. Hansen D. P, Dinger M. E., Hoftmann O., Thorne N., Boughtwood T. F. Preparing Australia for genomic medicine: data, computing and digital health. MJA The Medical Journal of Australia. Volume 210, Issue 56, 2019. Pp. 530-532.
31. 5 main trends in the «new healthcare» from Accenture. EverCare. URL: <https://evercare.ru/accenture-trends2016>. (In Russ). Date of application: 19.08.2021.
32. Ames H. M, Glenton C., Lewin S., Tamrat T., Akama E., Leon N. Clients' perceptions and experiences of targeted digital communication accessible via mobile devices for reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 14;10(10):CD013447. doi: 10.1002/14651858.CD013447. Epub ahead of print. PMID: 31608981; PMCID: PMC6791116.
33. Kunz T., Lange B., Selzer A. Datenschutz und Datensicherheit in Digital Public Health [Digital public health: data protection and data security]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2020 Feb;63(2):206-214. German. doi: 10.1007/s00103-019-03083-w. PMID: 31915865.
34. 5G – the fifth generation of mobile communication technologies. International Telecommunication Union. URL: <https://www.itu.int/ru/mediacentre/backgrounders/Pages/5G-fifth-generation-of-mobile-technologies.aspx>. (In Russ). Date of application: 16.09.2021
35. Artificial intelligence for health saving and personal potential development (review). Ed. Krutko V. N. Proceedings of the ISA RAS. Vol.70. 3/2020. Pp. 86-100. (In Russ). doi: 10.14357/20790279200310.
36. Izomov R. Ravshan Izomov on reforms in the healthcare system of Uzbekistan. URL: <https://www.youtube.com/embed/p1IW2K4UZTM>. (In Russ). Date of application: 24.09.2021.
37. Library of the International Congress «Information Technologies in Medicine». URL: <https://itmcongress.ru/itm2021/library/> (In Russ). Date of application: 24.04.2021.
38. Kobrinsky B. A., Grigoriev O. G., Smirnov I. V., Molodchenkov A. I., Blagosklonov N. A. Principles of creating an intellectual system for the formation and maintenance of an action plan for health care. Digital healthcare: Proceedings of the XIX International Congress «Information Technologies in Medicine» (Moscow, Oct. 11-12, 2018): electronic edition - M.: Consef. 2018. C.31-33. URL: <https://itmcongress.ru/itm2018/proceedings/> (In Russ). Date of application: 24.09.2021.
39. Focht O. A. Application of KPI in informatization of medical organizations. Doctor and information technologies. 2019. № 4. Pp. 27-36. (In Russ).

40. Nevzorov V. P., Bulanova T. M. Complex use of neural network algorithms to assess the effectiveness of their work in changing conditions of medical decision-making. Digital healthcare: Proceedings of the XX International Congress «Information Technologies in medicine»: electronic edition - M.: Consef. 2019. C.14-17. URL: [https://itmcongress.ru /dl/2019/ proceedings/](https://itmcongress.ru/dl/2019/proceedings/) (In Russ). Date of application: 24.09.2021.
41. Tolkachev A. Yu., Kuleev R. F. On the experience of using artificial intelligence technologies for automatic recognition of X-ray images of chest organs. Digital healthcare: Proceedings of the XX International Congress «Information Technologies in Medicine»: electronic edition. - M.: Consef. 2019. C.18-22. URL: <https://itmcongress.ru/dl/2019/proceedings/> (In Russ). Date of application: 24.09.2021.
42. Belyshev D. V, Guliyev Ya. I., Mikheev A. E. Digital ecosystem of medical care. Doctor and information technologies. 2018. № 5. Pp. 4-17. (In Russ).
43. Digital Medicine 2020. URL: <https://evercare.ru/events/onlayn-konferenciya-cifrovaya-medicina-2020>. (In Russ). Date of application: 24.09.2021.
44. Nikonorova M. L., Aldokhina Yu. A., Pichugin Yu. A. On the use of data mining methods for the diagnosis of arterial hypertension in the Rapid Miner environment. Regional informatics and information security. Collection of works. Issue 9 / SPOISU. - SPb., 2020. – 312 p. Pp. 27-32. (In Russ). ISBN 978-5-907223-89-9.
45. Internet of Things in healthcare. SAYMON. – URL: <https://saymon.info/iot-medicine/>. (In Russ). Date of application: 19.09.2021.
46. Duke V., Emanuel V. Information technologies in biomedical research. St. Petersburg: Peter, 2003. 525 p. (In Russ).
47. Duke V. A., Rudnitsky S. B. Laboratory of biomedical informatics SPIIRAN. Proceedings of SPIIRAN.. 2013. Release 26. Pp. 384-409. (In Russ).

МОЛНУПИРАВИР - НОВОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Дмитриевская М. И., Аблямитова Э. А., Эмирасанова У. Р.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Дмитриевская Мария Игоревна, к. мед. н., доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

For correspondence: Dmitrievskaya M. I., PhD, associate Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Ablyamitova E. A., <https://orcid.org/0000-0001-9244-5020>

Emirsanova U. R., <https://orcid.org/0000-0003-1244-0559>

РЕЗЮМЕ

Молнупиравир – противовирусный препарат, который исследовали для лечения коронавирусной инфекции. Препарат является аналогом рибонуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – возбудителя COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года, рус. ковид). Молнупиравир активен до проявления клинических симптомов SARS-CoV-2, в том числе в качестве профилактики и лечения, а также остановки распространения инфекционного агента.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, молнупиравир, эксперимент, исследование.

MOLNUPIRAVIR IS A NEW EFFECTIVE DRUG AGAINST CORONAVIRUS INFECTION.

Dmitrievskaya M. I., Ablyamitova E. A., Emirsanova U. R.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU

SUMMARY

Molnupiravir is an antiviral drug that has been investigated for the treatment of coronavirus infection. The drug is an analog of ribonucleoside, which inhibits the replication of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – the causative agent of COVID-19 (abbreviation from the English COronaVirus Disease 2019 - coronavirus infection 2019, Russian covid). Molnupiravir is active until the manifestation of clinical symptoms of SARS-CoV-2, including as a prevention and treatment, as well as stopping the spread of an infectious agent.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, molnupiravir, experiment, research.

Молнупиравир обладает широким спектром активности в отношении РНК-вирусов [1]. Исследования над препаратом начали проводиться с 2003 года. Тогда исследовалась его активная субстанция EIDD-1931/NHC (аналог рибонуклеозида-D-N4-гидроксицитидина, превращающийся в его активную форму молнупиравир трифосфат (МТР) в клетке), которая плохо всасывается из ЖКТ; кроме этого, имелся риск развития мутаций в клетках хозяина [2].

В 2013 г. путем химической модификации было создано пролекарство, которое хорошо всасывалось при пероральном приеме – молнупиравир. Последующие исследования показали, что молнупиравир обладает противовирусной активностью в отношении гриппа, птичьего гриппа, вирусов SARS (Severe acute respiratory

syndrome), MERS (Middle East Respiratory Syndrome), а также SARS-CoV2. Препарат быстро всасывается, проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому его используют при нейротропной инфекции, а также хорошо распределяется в дыхательных путях, поэтому может использоваться для лечения респираторных инфекций [3].

Исследования данного препарата проводились фармацевтической компанией Drug Innovation Ventures at Emory (DRIVE) и изначально молнупиравир использовался для лечения гриппа. В начале 2020 года было предложено протестировать молнупиравир для борьбы с SARS-CoV-2, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus), SARS-CoV [4; 5]. Для эксперимента использовали заражен-

ных мышей. В результате выяснили, что у грызунов заметно увеличилась работа дыхательной системы, что приводило к улучшению эффективности газообмена и снижению потери веса. В конце 2020 года был проведен эксперимент, но уже на хорьках, которые были инфицированы только SARS-CoV-2. Препарат вводили перорально ежедневно, в результате чего, снизилась вирусная нагрузка на верхние дыхательные пути. Кроме того, с помощью молнупиравира, осуществили ингибирование распространения вируса во всей популяции экспериментальных животных через 24 часа после введения [6]. Молнупиравир (МК-4482, EIDD-2801) ингибирует распространение вируса путем летального мутагенеза через внесение ошибок в вирусный геном [7; 8].

Молнупиравир нацелен на РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2 (RdRp - ген, специфичный для SARS-CoV-2), которая опосредует репликацию и транскрипцию генома коронавируса, увеличивая частоту переходных мутаций от G (гуанин) к A (аденин) и от C (цитозин) к U (урацил) [9]. В отличие от противовирусных аналогов нуклеозидов фторурацила и рибаварина, молнупиравир резистентен к корректирующей экзорибонуклеазе, кодируемой коронавирусом, что делает его перспективной мишенью для дальнейших исследований. На основании полученных данных о молекулярной основе ингибирования молнупиравира раскрывается механизм летального мутагенеза, который в дальнейшем может позволить приступить к разработке соответствующих ингибиторов [10; 11].

Молнупиравир в настоящее время проходит клинические испытания фазы 2/3 для лечения COVID-19. Исследование препарата проводилось в Университетском медицинском центре города Принстона штата Нью-Джерси, США. [12; 13]. В доклинической модели (эпителий дыхательных путей человека) было показано, что молнупиравир обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV2. В результате исследований первой фазы у здоровых добровольцев молнупиравир обладает хорошей биодоступностью и спектром безопасности, ни у одного из испытуемых не развились тяжелые побочные реакции [14; 15].

В исследовании второй фазы участвовали взрослые пациенты, с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкой и средней степени тяжести, находившиеся на амбулаторном лечении. Симптоматические проявления коронавирусной инфекции длились не более пяти суток. Нужно учитывать, что пациенты не были вакцинированы против SARS-CoV-2 и имели хотя бы один фактор риска, который мог привести к

развитию осложнений и летальному исходу [16; 17]. Наиболее встречаемыми факторами риска неблагоприятного исхода заболевания являлись сахарный диабет, ожирение, пожилой возраст, сердечно-сосудистые патологии. Эксперименты проводили и в других странах, в том числе в России и Украине [18]. Всего было обследовано 758 человек, которых распределили на две группы. В первой группе из 350 пациентов, принимавших плацебо, было госпитализировано 55 человек (15,7%) и 10 (3,5%) скончались. Во второй группе из 408 пациентов, получавших молнупиравир, госпитализировано 30 человек (7,3%) и смертность составила 0%. Согласно данным клинических исследований пациентов с COVID-19 можно сделать вывод, что применение молнупиравира снижает риск госпитализации на 50% [19].

На исследование третьей фазы получено разрешение и будет выполняться только у недавно заболевших амбулаторных пациентов [20].

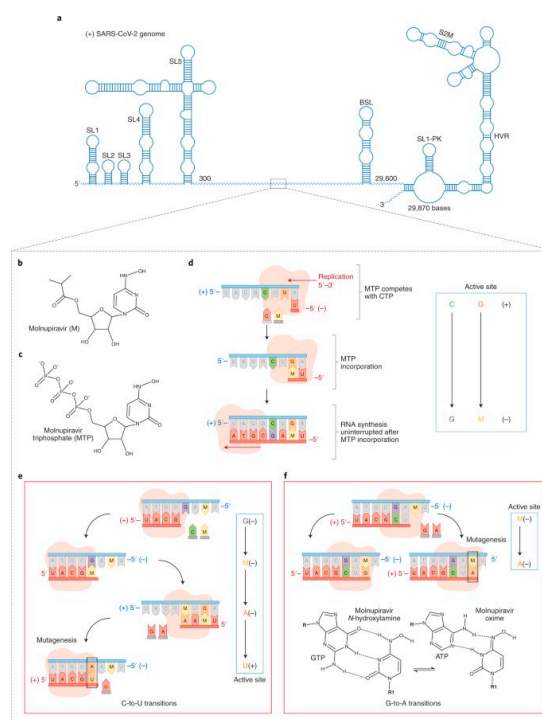


Рис. 1 а - Схематическое представление генома SARS-CoV2. **б, с** - Химическая структура молнупиравира (**б**) и активированной формы, трифосфата молнупиравира (МТР) (**с**). **д** - МТР конкурирует в основном с СТР (цитидинтрифосфат) за включение напротив G. **е** - Схема, изображающая путь мутации перехода C в U. МНР (молнупиравир) -шаблон А включает U вместо C. **ф** - пары оснований МНР в матричной цепи либо с А (неправильный нуклеотид), либо с G (правильный нуклеотид), в зависимости от таутомера.

Таким образом, мутации перехода С-в-У возникают, когда МНР включается в матричную цепь, поскольку два таутомера ННС существуют более равномерно, чем его субстратная трифосфатная форма [23]. Эта модель рационализирует биохимические результаты в контексте высоких частот мутаций перехода G-в-A и C-в-U у коронавируса, подвергшихся воздействию молнупиравира [24].

Летальный мутагенез, индуцированный молнупиравином, представляет собой минимально двухэтапный механизм, характеризующийся относительно высокой селективностью МТР для включения в качестве аналога СТР и неизбежным включением либо АТФ (мутагенез), либо GTP, когда МНР локализован в матричной цепи [25].

Наконец, молнупиравир обладает превосходными фармакокинетическими свойствами, в том числе и при пероральном применении. Пероральный биодоступный противовирусный препарат будет иметь далеко идущие преимущества в борьбе с распространением COVID-19 в труднодоступных районах по всему миру. Как и в случае со всеми терапевтическими агентами, побочные эффекты вызывают опасения. В своей трифосфатной форме молнупиравир является субстратом для митохондриальной РНК-полимеразы, которая также может включать МТР в качестве аналога U или C [26].

Несмотря на принятые меры от COVID-19, предоставленную программами вакцинации, SARS-CoV-2 продолжает распространяться по всему миру. Нехватка вакцин, нерешительность общества и появление новых вариантов вируса препятствуют усилиям общественного здравоохранения по предотвращению распространения COVID-19.

Кроме того, SARS-CoV-2, вероятно, станет эндемичным, что приведет к появлению устойчивых к вакцинам вирусов и усилит необходимость разработки противовирусных терапевтических средств [27], таких как молнупиравир, и других высокоэффективных против COVID-19 лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, понимание молекулярной основы ингибирования молнупиравира раскрывает механизм летального мутагенеза, который поможет обоснованно разработать соответствующие ингибиторы [27].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Шлемская В. В., Хатеев А. В., Просин В. И., Суранова Т. Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации. Медицина катастроф. 2020;21(1):57-61.
2. Zachary M., Sticher A., Gaofei L., Deborah G., Mitchell D. G., Marlow J., Moellering L., Gregory R., Bluemling D. B., Guthrie D. B., Michael G., Natchus M. G., George R. Painter A., Kolykhalo A. A. Analysis of the Potential for N4-Hydroxycytidine To Inhibit Mitochondrial Replication and Function/ Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(2):100-104. doi: 10.1128/AAC.01719-19.
3. Vicenti I., Zazzi M., Saladini F. SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase as a therapeutic target for COVID-19. Expert Opin Ther Pat. 2021;31(4):325-337. doi: 10.1080/13543776.2021.1880568.
4. Jiang S., Zhuang H., Zhu F., Wei X., Zhang J., Sun L., Ji S., Wang H., Wu D., Zhao F., Yan R., Yu Y., Chen Y. The Role of mprF Mutations in Seesaw Effect of Daptomycin-Resistant Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(1):0129521. doi: 10.1128/AAC.01295-21.
5. Aldhumani A. H., Hossain M. I., Fairchild E. A., Boesger H., Marino E. C., Myers M., Hines J. V. RNA sequence and ligand binding alter conformational profile of SARS-CoV-2 stem loop II motif. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2021;545:75-80. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.013. Ссылка активна на 06.02.2022.
6. Painter G. R., Bowen R. A., Bluemling G. R., DeBergh J., Edpuganti V., Gruddanti P. R., Guthrie D. B., Hager M., Kuiper D. L., Lockwood M. A., Mitchell D. G., Natchus M. G., Sticher Z. M., Kolykhalov A. A. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. Antiviral Res. 2019;171:104597. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104597.
7. Reboud-Ravaux M. Dégradation induite des protéines par des molécules PROTAC et

stratégies apparentées: développements à visée thérapeutique. *Biologie Aujourd'hui* 2021;215 (1-2);25-43. doi: 10.1051/jbio/2021007. Ссылка активна на 06.02.2022.

8. Huston N. C., Wan H., Strine M. S., Tavares R. C. A., Craig B. W., Pyle A. M. Comprehensive *in vivo* secondary structure of the SARS-CoV-2 genome reveals novel regulatory motifs and mechanisms. *Molecular Cell*. 2021;81(3):584-598. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.041. Ссылка активна на 06.02.2022.

9. Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-COV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология*. 2020;11(1):83-91.

10. Agostini M. L., Pruijssers A. J., Chappell J.D., Gribble J., Lu X., Andres E. L., Bluemling G. R., Lockwood M. A., Sheahan T. P., Sims A. C., Natchus M. G., Saindane M., Kolykhalov A. A., Painter G. R., Baric R. S., Denison M. R. Small-Molecule Antiviral β -d-N 4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. 2019;93(24): 01348-19. doi: 10.1128/JVI.01348-19.

11. Burslem G. M. The role of chemical biology in the fight against SARS-CoV-2. *Biochemical Journal* 2021;478(1):157-177. doi: 10.1042/BCJ20200514. Ссылка активна на 06.02.2022.

12. Wahl A., Gralinski L. E., Johnson C. E., Yao W., Kovarova M., Dinno K. H., Liu H., Madden V. J., Krzystek H. M., Chandrav D., White K. K., Kendra G., Schäfer A., Zaman T., Leist S. R., Grant P. O., Bluemling G. R., Kolykhalov A. A., Natchus M.G., Askin F. B., Painter G. R., Browne E. P., Jones C. D., Pickles R. J., Baric R. S., Garcia J. V. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021;591(7850):451-457. doi: 10.1038/s41586-021-03312-w.

13. Пшеничная Н. Ю., Веселова Е. И., Семенова Д. А., Иванова С. С., Журавлев А. С. COVID-19 – новая глобальная угроза. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020;1:6-13. doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13.

14. Painter W. P., Holman W., Bush J. A., Almazedi F., Malik H., Eraut N. C. J. E., Morin M. J., Szewczyk L. J., Painter G. R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):02428-20. doi: 10.1128/AAC.02428-20.

15. Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П. COVID-19: Респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом те-

чении, ведении пациентов. *Consilium Medicum*. 2020;3(1):12-20.

16. Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, Минздрав России. Доступно по: <https://covid19.rosminzdrav.ru/>. Ссылка активна на 05.02.2022.

17. Toots M., Yoon J. J., Cox R. M., Hart M., Sticher Z. M., Makhsous N., Plesker R., Barrena A. H., Reddy P. G., Mitchell D. G., Shean R. C., Bluemling G. R., Kolykhalov A. A., Greninger A. L., Natchus M. G., Painter G. R., Plemper R. K. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med*. 2019;11(515):5866. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5866.

18. Gordon C. J., Tchesnokov E. P., Feng J. Y., Porter D. P., Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15): 4773-4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.

19. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):87-93.

20. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity against SARS-CoV-2. Доступно по: <https://aac.asm.org/content/65/5/e02428-20.long>. Ссылка активна на: 14.04.2022

21. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Первая клиническая больница Медицинский Факультет университета Чжэцзян / ред. Профессор Тинбо Лян. – Чжэцзян: 2020, 68 с.

22. Sheahan T. P., Sims A. C., Zhou S., Graham R. L., Pruijssers A. J., Agostini M. L., Leist S. R., Schäfer A., Dinno K. H., Stevens L. J., Chappell J. D., Lu X., Hughes T. M., George A. S., Hill C. S., Montgomery S. A., Brown A. J., Bluemling G. R., Natchus M. G., Saindane M., Kolykhalov A. A., Painter G. R., Harcourt J., Tamin A., Thornburg N. J., Swanstrom R., Denison M. R., Baric R. S. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020;12(541):5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.

23. Molnupiravir: coding for catastrophe. Доступно по: <https://www.nature.com/articles/s41594-021-00657-8>. Ссылка активна на: 14.04.2022.

24. Tchesnokov E. P., Gordon C. J., Woolner E., Kocinkova D., Perry J. K., Feng J. Y., Porter D.

- P., Götte M. J. *Biol Chem.* 2020;295(47):16156-16165. doi: 10.1074/jbc.AC120.015720.
25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 2021;10:14-15.
26. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония». 2021;11:11-15. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf
27. Alhazzani W., Moeller M. H., Arabi Y. M., Loeb M., Gong M. N., Fan E., Oczkowski S., Levy M. M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D. S., Maitland K., Alshamsi F., Belley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J. S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M. J., Alexander P. E., Arrington A., Centofanti J. E., Citerio G., Baw B., Memish Z. A., Hammond N., Hayden F. G., Evans L., Rhodes A.. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
- ### REFERENCES
1. Shlemskaya V. V., Khateev A.V., Prosin V. I., Suranova T. G. New coronavirus infection COVID-19: a brief description and measures to counteract its spread in the Russian Federation Suranova. *Disaster Medicine.* 2020;21(1):57-61. (In Russ).
 2. Zachary M., Sticher A., Gaofei L., Deborah G., Mitchell D. G., Marlow J., Moellering L., Gregory R., Bluemling D. B., Guthrie D. B., Michael G., Natchus M. G., George R. Painter A., Kolykhalov A. A. Analysis of the Potential for N4-Hydroxycytidine To Inhibit Mitochondrial Replication and Function/ Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(2):100-104. doi: 10.1128/AAC.01719-19.
 3. Vicenti I., Zazzi M., Saladini F. SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase as a therapeutic target for COVID-19. *Expert Opin Ther Pat.* 2021;31(4):325-337. doi: 10.1080/13543776.2021.1880568.
 4. Jiang S, Zhuang H, Zhu F, Wei X, Zhang J, Sun L, Ji S, Wang H, Wu D, Zhao F, Yan R, Yu Y, Chen Y. The Role of mprF Mutations in Seesaw Effect of Daptomycin-Resistant Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66(1):0129521. doi: 10.1128/AAC.01295-21.
 5. Aldhumani A. H., Hossain M. I., Fairchild E. A., Boesger H., Marino E. C., Myers M., Hines J. V. RNA sequence and ligand binding alter conformational profile of SARS-CoV-2 stem loop II motif. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2021;545:75-80. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.013. The link is active on 06.02.2022.
 6. Painter G. R., Bowen R. A., Bluemling G. R., DeBergh J., Edpuganti V., Gruddanti P. R., Guthrie D. B., Hager M., Kuiper D. L., Lockwood M. A., Mitchell D. G., Natchus M. G., Sticher Z. M., Kolykhalov A. A. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res.* 2019;171:104597. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104597.
 7. Reboud-Ravaux M. Dégradation induite des protéines par des molécules PROTAC et stratégies apparentées: développements à visée thérapeutique. *Biologie Aujourd'hui* 2021;215 (1-2);25-43. doi: 10.1051/jbio/2021007. The link is active on 06.02.2022.
 8. Huston N. C., Wan H., Strine M. S., Tavares R. C. A., Craig B. W., Pyle A. M. Comprehensive in vivo secondary structure of the SARS-CoV-2 genome reveals novel regulatory motifs and mechanisms. *Molecular Cell.* 2021;81(3):584-598. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.041. The link is active on 06.02.2022.
 9. Kostinov M. P. Immunopathogenic properties of SARS-COV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunology.* 2020;11(1):83-91. (In Russ).
 10. Agostini M. L., Pruijssers A. J., Chappell J.D., Gribble J., Lu X., Andres E. L., Bluemling G. R., Lockwood M. A., Sheahan T. P., Sims A. C., Natchus M. G., Saindane M., Kolykhalov A. A., Painter G. R., Baric R. S., Denison M. R. Small-Molecule Antiviral β -d-N 4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. 2019;93(24): 01348-19. doi: 10.1128/JVI.01348-19.
 11. Burslem G. M. The role of chemical biology in the fight against SARS-CoV-2. *Biochemical Journal.* 2021;478 (1):157-177. doi: 10.1042/BCJ20200514. The link is active on 06.02.2022.
 12. Wahl A., Gralinski L. E., Johnson C. E., Yao W., Kovarova M., Dinno K. H., Liu H., Madden V. J., Krzystek H. M., Chandrav D., White K. K., Kendra G., Schäfer A., Zaman T., Leist S. R., Grant P. O., Bluemling G. R., Kolykhalov A. A., Natchus M.G., Askin F. B., Painter G. R., Browne E. P., Jones C. D., Pickles R. J., Baric R. S., Garcia J. V. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature.* 2021;591(7850):451-457. doi: 10.1038/s41586-021-03312- w.
 13. Pshenichnaya N. Y., Veselova E. I., Semenova D. A., Ivanova S. G., Zhuravlev A. S. COVID-19 - a new global threat. *Epidemiology and*

infectious diseases. *Current issues*. 2020;1:6-13. (In Russ). doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13

14. Painter W. P., Holman W., Bush J. A., Almazedi F., Malik H., Eraut N. C. J. E., Morin M. J., Szewczyk L. J., Painter G. R. Human safety, tolerability and pharmacokinetics of Molnupiravir, a new broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents Chemotherapy*. 2021;65(5):02428-20. doi: 10.1128/AAC.02428-20.

15. Belotserkovskaya Y. G., Romanovskikh A. G., Smirnov I. P. COVID-19: Respiratory infection caused by a new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, patient management. *Medical consultation*. 2020;3(1):12-20. (In Russ).

16. Coronavirus - symptoms, signs, general information, Ministry of Health of Russia. Available by: <https://covid19.rosminzdrav.ru>. The link is active on 05.02.2022. (In Russ).

17. Toots M., Yoon J. J., Cox R. M., Hart M., Sticher Z. M., Makhous N., Plesker R., Barrena A. H., Reddy P. G., Mitchell D. G., Shean R. C., Bluemling G. R., Kolykhalov A. A., Greninger A. L., Natchus M. G., Painter G. R., Plemper R. K. A characteristic of an orally effective influenza drug with high resistance to a barrier in the respiratory tract of ferrets and humans epithelium. *Scientific Translation of Honey*. 2019;11(515):5866. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5866.

18. Gordon C. J., Tchesnokov E. P., Feng J. Y., Porter D. P., Götte M. The antiviral compound remdesivir effectively inhibits the RNA-dependent RNA polymerase of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biological chemistry*. 2020;295(15): 4773-4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.

19. Nikiforov V. V., Suranova T. G., T. Chernobrovkina T. Y., Yankovskaya Y. D., Burova S. V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *Archive of Internal Medicine*. 2020;10(2):87-93. (In Russ).

20. Safety, tolerability and pharmacokinetics of Molnupiravir for humans, a new broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. Available by: <https://aac.asm.org/content/65/5/e02428-20.long>. The link is active on: 04/14/2022

21. Handbook of prevention and Treatment of COVID-19. First Clinical Hospital Medical Faculty of Zhejiang University / ed. Professor Tingbo Liang—Zhejiang: 2020, 68 p.

22. Sheahan T. P., Sims A. C., Zhou S., Graham R. L., Pruijssers A. J., Agostini M. L., Leist S. R., Schäfer A., Dinnon K. H., Stevens L. J., Chappell J. D., Lu X., Hughes T. M., George A. S., Hill C. S., Montgomery S. A., Brown A. J., Bluemling G. R., Natchus M. G., Saindane M., Kolykhalov A. A., Painter G. R., Harcourt J., Tamin A., Thornburg N. J., Swanstrom R., Denison M. R., Baric R. S. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral drug inhibits SARS-CoV-2 in human respiratory epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Scientific Translation of Honey*. 2020;12(541):5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.

23. Molnupiravir: coding for catastrophe. Available by: <https://www.nature.com/articles/s41594-021-00657-8>. The link is active on: 04/14/2022.

24. Tchesnokov E. P., Gordon S. J., Woolner E., Kochinkova D., Perry J. K., Feng J. Y., Porter D. P., Gette M. J. *Biological chemistry*. 2020;295(47):16156-16165. doi: 10.1074/jbc.AC120.015720.

25. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). 2021;10:14-15. (In Russ).

26. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Community-acquired pneumonia». 2021;11:11-15. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%D0%A0%D0%A4.pdf The link is active on 05.02.2022. (In Russ).

27. Alhazzani W., Moeller M. H., Arabi Y. M., Loeb M., Gong M. N., Fan E., Oczkowski S., Levy M. M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D. S., Maitland K., Alshamsi F., Belley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J. S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M. J., Alexander P. E., Arrington A., Centofanti J. E., Citerio G., Baw B., Memish Z. A., Hammond N., Hayden F. G., Evans L., Rhodes A. Sepsis Survival Campaign: guidelines for the management of seriously ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.