

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

2023, том 13, № 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

Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия), *Л. ДуБаске* (Вашингтон, США),
В. П. Завьялов (Турку, Финляндия), *А. В. Матвеев* (Москва, Россия),
О. Матсуо (Осакасама, Япония), *В. Ю. Михайличенко* (Симферополь, Россия),
В. В. Оберемок (Симферополь, Россия), *С. Н. Орлов* (Монреаль, Канада),
В. Б. Павленко (Симферополь, Россия), *А. В. Петров* (Симферополь, Россия),
А. Петросян (Оаха, США), *М. Покорский* (Ополе, Польша), *А. Г. Резников* (Киев, Украина),
И. Д. Сапегин (Симферополь, Россия), *Т. П. Сатаева* (Симферополь, Россия),
Г. М. Тарман (Инсбрук, Австрия), *А. В. Ушаков* (Симферополь, Россия),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Законы Хаммурапи».
(На картине представлен сюжет событий примерно 2000 г. д. н. э. с изображением врача,
который со всей серьезностью защищает свою профессиональную деятельность от жалоб
недовольного пациента).

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: cjest_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: 2224-6444 (печатная версия), 2224-6452 (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:

- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки),
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки),
- 1.5.22. Клеточная биология (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);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80124

Рекомендован к печати Ученым советом
Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
(протокол № 6 от 27.04.2023 г.)

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», 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С. ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ	5
Byalovsky Y. Y., Rakitina I. S. GENDER FEATURES OF PERCEPTION OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE OF DIFFERENT INTENSITY AND DURATION	5
Дудченко Л. Ш., Григорьев П. Е., Соловьева Е. А., Андреева Г. Н. РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С АКЦЕНТОМ НА РЕСПИРАТОРНУЮ ТЕРАПИЮ	14
Dudchenko L. Sh., Grigoriev P. E., Solovyova E. A., Andreeva G. N. REHABILITATION OF PATIENTS AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION WITH A FOCUS ON RESPIRATORY THERAPY	14
Каракаева Э. Б-Г., Шаповалова Е. Ю., Саакян С. В., Зорин И. А., Корякин С. Н. ПРОЛИФЕРАТИВНО-АПОПТОТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ В ДОЗЕ 2 ГР	20
Karakaeva E. B-G., Shapovalova E. Y., Saakian S. V., Zorin I. A., Koryakin S. N. PROLIFERATIVE-APOPTOTIC FEATURES OF BOWEL EPITHELIUM AFTER 2 GY ELECTRON IRRADIATION	20
Марукян А. Х., Шаповалова Е. Ю., Вадюхин М. А., Корякин С. Н. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЛОКНИСТОГО КОМПОНЕНТА КОЖИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОННОГО ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ	25
Marukyan A. Kh., Shapovalova E. Yu., Vadyukhin M. A., Koryakin S. N. IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF FIBROUS COMPONENT IN THE SKIN AFTER SINGLE AND FRACTIONAL LOCAL ELECTRON IRRADIATION	25
Павлюченко И. И., Прозоровская Ю. И., Клименко Я. В., Плотникова Е. Ю., Сторожук А. П. ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ В СИСТЕМЕ ПРО- /АНТИОКСИДАНТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И КОМОРЕБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ.....	32
Pavluchenko I. I., Prozorovskaya Yu. I., Klimenko Ya. V., Plotnikova E. Yu., Storozhuk A. P. FEATURES OF SHIFTS IN PRO- /ANTIOXIDANTS SYSTEM IN WITH MULTIFACTOR AND COMORBID PATIENTS	32
Попова М. А., Любченко Д. А., Попов К. А., Губаз С. Г., Сторожук А. П., Цымбалов О. В., Быков И. М. (мл) ИЗМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОТОКСИКОЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ	39

Popova M. A., Lubchenko D. A., Popov K. A., Gubaz S. G., Storozhuk A. P., Tsymbalov O. V., Vykov I. M. (j-r)	
CHANGES IN OXIDATIVE STRESS AND ENDOTOXICOSIS FLUORESCENT MARKERS IN PATIENT'S BLOOD WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCES DEPENDENCE SYNDROME	39

Сахаров С. П., Молокова О. А., Фролова О. И., Молокова А. С.	
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	46
Sakharov S. P., Molokova O. A., Frolova O. I., Molokova A. S.	
FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME IN GENERALIZED ASSOCIATED INFECTION (EXPERIMENTAL STUDY).....	46

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Бекаева У. Б., Мустафаев А. Р., Кутя С. А., Кривенцов М. А.	
ПОДГЛАЗНИЧНОЕ ОТВЕРСТИЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ.....	57
Bekaeva U. B., Mustafaev A. R., Kutya S. A., Kriventsov M. A.	
INFRAORBITAL HOLE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.....	57

Комзин К. В.	
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БИОТРОПНОГО ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ.....	71
Komzin K. V.	
FUNDAMENTAL ASPECTS OF THE BIOTROPIC INFLUENCE OF SPACE WEATHER FACTORS.....	71

Писарев А. А.	
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЯДА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СРЕДСТВ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ	85
Pisarev A. A.	
PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CLINICALLY SIGNIFICANT ANTIDOTE THERAPY IN ACUTE CHEMICAL POISONING	85

ЮБИЛЕЙ

ANNIVERSARY

Барсуков Н. П.	
К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ХАРЧЕНКО ВЛАДИМИРА ЗАХАРОВИЧА	91

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

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, Prof., Dr. Sc. Med., Head of the Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, e-mail: b_uu@mail.ru

Information about authors:

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

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

РЕЗЮМЕ

Одышка и страх удушья очень тягостны для пациентов с респираторными заболеваниями. Индивидуальные вариации в восприятии респираторных ощущений при действии дополнительного респираторного сопротивления могут быть результатом модуляции аффективных реакций. Цель работы - определить, существуют ли гендерные различия в восприятии и эмоциональной оценке дополнительных респираторных сопротивлений разной интенсивности и продолжительности. У 56 здоровых испытуемых обоего пола в возрасте 20 - 24 года с помощью разных величин дополнительного респираторного сопротивления (40, 60, 70, 80% P_{тmax}) моделировали затруднение дыхания. Субъективная оценка каждой величины нагрузки осуществлялась на разной продолжительности резистивного дыхания – на протяжении 1, 10 и 20 вдохов. Оценка величины действующего сопротивления проводилась по шкале Борга, а аффективные реакции оценивались с помощью опросника диагностических симптомов (DSQ). Обнаружены достоверные гендерные различия в оценке степени затруднения дыхания и субъективных оценках диагностических симптомов DSQ на дополнительные респираторные сопротивления разной величины и длительности. Женщины характеризовались существенно большим восприятием затруднения дыхания при действии дополнительного респираторного сопротивления высокой интенсивности на 10 (p<0,05) и, особенно на 20 нагруженных вдохах (p<0,05), чем мужчины. Дополнительное респираторное сопротивление высокой интенсивности у женщин вызывает ряд клинически значимых симптомов: слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения.

Ключевые слова: восприятие, дополнительное респираторное сопротивление, гендерные различия.

GENDER FEATURES OF PERCEPTION OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE OF DIFFERENT INTENSITY AND DURATION

Byalovsky Y. Y., Rakitina I. S.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

SUMMARY

Shortness of breath and fear of suffocation are very painful for patients with respiratory diseases. Individual variations in the perception of respiratory sensations under the action of additional respiratory resistance may be the result of modulation of affective reactions. The aim of the work is to determine whether there are gender differences in the perception and emotional evaluation of additional respiratory resistances of different intensity and duration. In 56 healthy subjects of both sexes aged 20–24 years, breathing difficulties were simulated using different values of additional respiratory resistance (40, 60, 70, 80% P_{тmax}). Subjective assessment of each load value was carried out at different durations of resistive breathing - for 1, 10 and 20 breaths. The magnitude of the effective resistance was assessed using the Borg scale, and affective reactions were assessed using the Diagnostic Symptom Questionnaire (DSQ). Significant gender differences were found in the assessment of the degree of difficulty in breathing and subjective assessments of DSQ diagnostic symptoms for additional respiratory resistances of various sizes and durations. Women were characterized by a significantly greater perception of difficulty in breathing under the action of additional high-intensity respiratory resistance at 10 (p<0.05) and especially at 20 loaded breaths (p<0.05) than men. Additional high-intensity respiratory resistance in women causes a number of clinically significant symptoms: weakness, dizziness, trembling, sensation of unreality, tingling, palpitations.

Key words: perception, additional respiratory resistance, gender differences.

Ощущение одышки и боязнь удушья негативно влияют на пациентов с респираторными заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), и могут способствовать общему ухудшению качества жизни (КЖ). Хронические респираторные заболевания ограничивают КЖ, препятствуя повседневной деятельности, такой как работа, нормальная физическая нагрузка, работа по дому и участие в семейных мероприятиях [1].

Исследования по механическому снижению воздушного потока, проводимые путем включения дополнительного респираторного сопротивления (ДРС) в экспериментальных условиях, традиционно предлагали соответствующую меру дыхательной чувствительности [2]. Существуют два основных когнитивных компонента восприятия повышенных дыхательных нагрузок: различительный и аффективный [2]. Перцептивная дискриминация относится к соматосенсорному событию и когнитивному осознанию нарушения дыхания. Во время аффективной обработки человек определяет, приятны или неприятны дыхательные ощущения или нагрузка. Испытуемые редко сообщают о неприятных оценках одиночных нагруженных вдохах, однако вполне вероятно, что по мере того, как человек увеличивает продолжительность дыхания на фоне нагрузки, оценка величины нагрузки будет увеличиваться наряду с неприятными ощущениями [3].

Все более очевидной становится вариабельность респираторных соматосенсорных ощущений. Некоторые категории испытуемых, например, женщины увеличивают свое восприятие длительных нагрузок [3], в то время как у высокотревожных людей снижена чувствительность к дыхательным ощущениям, что приводит к изменению респираторного восприятия [4]. Индивидуальные вариации в обработке и последующем восприятии респираторных соматосенсорных ощущений могут быть результатом модуляции аффективного домена. Индивидуальная

изменчивость была приписана «поведенческим влияниям» реакций компенсации нагрузки [5], а недавно было обнаружено, что она коррелирует со страхом удушья [6; 7]. Дифференциальное восприятие дыхательных нагрузок различается у разных испытуемых, например, у детей с опасной для жизни БА, у которых снижена оценка величины дыхательных нагрузок [8].

Восприятие измененной дыхательной функции женщинами может быть более чувствительным, но менее специфичным, чем у мужчин [9]. Одышка воспринимается как более важное ощущение для женского КЖ, чем для мужчин [10], и вносит больший вклад в КЖ, чем для мужчин [11]. Гендерные различия наблюдались у пациентов с одинаковым объемом форсированного выдоха (ОФВ1), причем женщины сообщали о большей одышке и более низком уровне КЖ, чем мужчины [12]. Amegadzie J.E. et al. [13] сообщили, что психические расстройства, такие как депрессия, связаны с сообщениями о респираторных симптомах, хотя гендерные различия в частоте сообщений в зависимости от психологического статуса не изучались. Ekström M. et al. [14] сообщили, что между мужчинами и женщинами могут существовать различия в восприятии респираторного дискомфорта.

Цель научного исследования – определить, существуют ли гендерные различия в восприятии и эмоциональной оценке дополнительных респираторных сопротивлений разной интенсивности и продолжительности. Мы предположили, что увеличение продолжительности и величины ДРС приведет к увеличению аффективного компонента дыхательной чувствительности и этот ответ будет больше у женщин, чем у мужчин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследовании участвовало 56 человек (27 мужчин и 29 женщин). Информация о морфометрических и функциональных показателях испытуемых ($M \pm SD$) приведена в таблице 1.

Таблица 1

Морфометрические и функциональные показатели групп испытуемых

Показатель	Мужчины	Женщины
Число участников, чел	27	29
Возраст (лет)	23,70±3,4	22,56±3,81
Вес (кг)	76,10±11,07	64,22±9,01
Рост (см)	177,55±23,01	168,56±21,72
ФЖЕЛ (литр)	4,95± 0,41	4,15±0,18
ФЖЕЛ, % должн.	105,6±14,8	83,8±12,5
ОФВ1 (литр)	4,62±0,28	3,37±0,59
ОФВ1 %, должн	114,2±18,3	126,5±13,6

От испытуемых требовалось отсутствие в анамнезе неврологических, сердечно-сосудистых, респираторных или других хронических заболеваний. Испытуемые не должны были иметь каких-либо острых респираторных заболеваний, включая кашель или заложенность носа. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 09.10.2018 г.), и перед началом исследования было получено информированное согласие каждого испытуемого. Испытуемые должны были выполнять протокол исследования, отвечая на каждый вопрос, представленный в анкетах и сообщая о величине ДРС и субъективных ответах после предъявления резистивной нагрузки.

Испытуемых просили воздерживаться от напряженной физической активности, обильных приемов пищи и употребления кофеина как минимум за четыре часа до испытаний. Были даны простые инструкции, чтобы проинформировать участников, как заполнять анкеты, выполнять тест оценки функции легких. Особое внимание акцентировалось на возможности остановиться в любое время, когда они чувствуют себя некомфортно, и прекращать дышать в мундштук. Перед оценкой реакций на ДРС было проведено тестирование вентиляционной функции легких (ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ) с маневрами форсированного выдоха. У всех испытуемых ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ превышали 80% от должных показателей (табл. 1).

Испытуемых усаживали в кресло и подключали к устройству для дозирования ДРС на вдохе [15] в градациях 40, 60, 70, 80%P_{тmax}, где P_{тmax} – максимальное внутриротовое давление при полном перекрытии воздухоносных путей. Носовое дыхание перекрывалось зажимом. Испытуемых информировали, что в любой момент эксперимента они могут вынуть мундштук, если почувствуют, что не могут дышать.

Участников проинструктировали, что, когда перед ними загорится свет, будет следующий вдох, который надо оценить. Им также давали словесную подсказку: «Пожалуйста, оцените свой следующий вдох». Свет загорался на 1-м, 10-м и 20-м нагруженном вдохе, сигнализируя испытуемому необходимости оценить свои ощущения. Испытуемые оценивали воспринимаемую величину ДРС, используя модифицированную шкалу Борга в диапазоне от 0 до 10 [16].

После каждой презентации ДРС из 20 вдохов испытуемому давали опросник диагностических симптомов (DSQ) [17], представляющий собой оценку из 7 пунктов наличия и интенсивности 5 соматических и двух когнитивных панических симптомов. Интенсивность каждого ощущаемого

по симптома оценивалась по 4-х балльной шкале Лайкерта (от 0 - совсем нет до 4 - очень сильно ощущается).

Статистический анализ проводился с программным обеспечением SigmaPlot 12.5 (США). Нормальность выборок переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия между группами женщин и мужчин по возникающим ощущениям оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с уровнем значимости $p < 0,05$. Вдохи 1, 10 и 20 усреднялись для каждой величины ДРС. У каждого участника было проанализировано в общей сложности 60 вдохов из всех трех испытаний для каждой величины резистивной нагрузки, в результате чего на одного испытуемого было получено в общей сложности 300 вдохов с нагрузкой.

Субъективные показатели по опроснику DSQ, полученные после каждой величины ДРС (всего 7 субъективных отчетов), были сгруппированы по полу и величине ДРС, а затем проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 1 приведены оценки воспринимаемой величины ДРС минимальной интенсивности (40% P_{тmax}) женщинами и мужчинами по шкале Борга при разном количестве оцениваемых вдохов.



Рис. 1. Оценка воспринимаемой величины дополнительного респираторного сопротивления величиной 40%P_{тmax} женщинами и мужчинами по шкале Борга при разном количестве оцениваемых вдохов.

Как следует из рис.1, по мере увеличения количества оцениваемых вдохов (1, 10, 20) на фоне действия резистивной нагрузки, ощущение затруднения дыхания как у женщин, так и у мужчин увеличивалось на 0,6-1,1 балла по шкале Борга, но этот прирост не достигал статистически достоверного значения ($p > 0,05$). Данная тенденция практически не зависела от пола испытуемого.

На рис. 2 представлены оценки восприятия ДРС максимальной интенсивности (80% P_{тmax})

мужчинами и женщинами по шкале Борга при возрастании количества оцениваемых нагруженных вдохов.

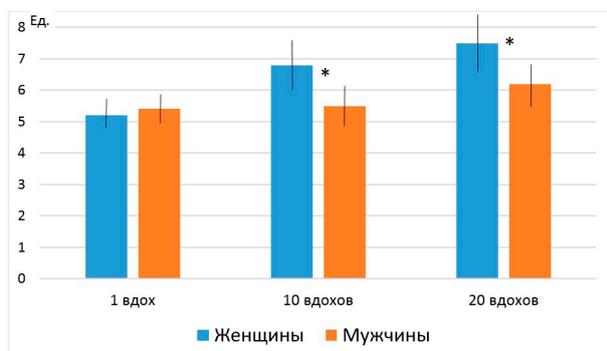


Рис. 2. Оценка воспринимаемой величины дополнительного респираторного сопротивления величиной 80% P_{max} женщинами и мужчинами по шкале Борга при разном количестве оцениваемых вдохов.

Как следует из рис.2, увеличение количества оцениваемых вдохов (1, 10, 20) на фоне действия максимальной градации резистивной нагрузки 80% P_{max}, формирует достоверные различия в степени ощущения затруднения дыхания женщин и мужчин. Так, если одиночный вдох на ДРС 80%P_{max} воспринимался одинаково мужчинами и женщинами (p>0,05), то увеличение продолжительности оцениваемого паттерна до 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохов, сопровождался статистически достоверными гендерными различиями. Женщины характеризовались существенно большей (p<0,05) степенью затруднения дыхания при действии ДРС 80%P_{max} на 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохах, нежели мужчины. Гендерная разница в оценках затруднения дыхания на фоне действующей ДРС 80%P_{max} достигала 1,1-1,7 баллов по шкале Борга.

В таблице 2 представлены субъективные оценки диагностических симптомов DSQ у мужчин и женщин в условиях изменения величины ДРС от 0 до 80% P_{max}.

Таблица 2

Средние (M±SD) субъективные оценки диагностических симптомов DSQ у мужчин и женщин в условиях изменения величины дополнительного респираторного сопротивления.

Симптом	Женщины	Мужчины	F	p
Одышка				
0%P _{max}	0.16±0.32	0±0	2.43	
40%P _{max}	0.37±0.42	0.20±0.24	0.88	
60%P _{max}	0.95±0.67	0.53±0.67	1.43	
70%P _{max}	1.46±0.68	0.99±0.64	1.78	
80%P _{max}	1.84±0.91	1.43±0.89	0.93	
Слабость				
0%P _{max}	0.09±0.18	0±0	1.42	
40%P _{max}	0.25±0.48	0±0	1.77	
60%P _{max}	0.45±0.43	0.08±0.12	5.73	*
70%P _{max}	0.72±0.45	0.06±0.12	9.75	*
80%P _{max}	0.87±0.54	0.45±0.61	2.01	
Головокружение				
0%P _{max}	0.41±0.72	0±0	2.23	
40%P _{max}	0.57±0.65	0±0	3.54	
60%P _{max}	0.92±0.78	0.03±0.09	10.12	*
70%P _{max}	1.15±0.84	0.09±0.12	14.00	**
80%P _{max}	1.34±0.98	0.23±0.24	10.23	*
Покальвание				
0%P _{max}	0.22±0.43	0±0	1.54	
40%P _{max}	0.23±0.42	0±0	1.67	
60%P _{max}	0.28±0.41	0±0	2.87	
70%P _{max}	0.65±0.94	0±0	3.34	
80%P _{max}	0.77±0.86	0±0	6.58	*

Дрожь				
0%Pmmax	0.10±0.19	0±0	1.65	
40%Pmmax	0.19±0.32	0±0	1.15	
60%Pmmax	0.19±0.43	0±0	1.76	
70%Pmmax	0.35±0.42	0.05±0.12	3.43	
80%Pmmax	0.55±0.52	0.05±0.10	6.21	*
Нереальность				
0%Pmmax	0±0	0±0		
40%Pmmax	1.09±0.32	0±0	1.18	
60%Pmmax	0.19±0.34	0±0	2.32	
70%Pmmax	0.25±0.42	0±0	3.18	
80%Pmmax	0.44±0.53	0±0	5.43	*
Сердцебиение				
0%Pmmax	0±0	0±0		
40%Pmmax	0±0	0±0		
60%Pmmax	0.07±0.16	0±0	0.76	
70%Pmmax	0.35±0.24	0±0	2.88	
80%Pmmax	0.58±0.43	0±0	6.54	*

Примечание: * Статистическая значимость различий между полами указана звездочками: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; F – критерий Фишера. Дополнительное респираторное сопротивление 0%Pmmax – дыхание в системе без включения резистивной нагрузки.

Значимые гендерные различия были обнаружены для следующих субъективных реакций: слабости, дрожи, ощущения нереальности, покалывания и сердцебиения ($p < 0,05$), головокружения ($p < 0,01$). Данные симптомы отмечались у женщин и отсутствовали у мужчин. Достоверных различий между группами мужчин и женщин по ощущению одышки не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого исследования демонстрируют достоверные гендерные различия в оценке степени затруднения дыхания и субъективных диагностических симптомов DSQ при включении ДРС разной величины и длительности. Это дает убедительные доказательства гендерного эффекта, который может быть связан с повышением чувствительности женщин и десенсибилизацией мужчин при увеличении количества нагруженных вдохов.

Как упоминалось ранее, респираторное восприятие ДРС представляет собой двухэтапный процесс, включающий физическое ощущение (активация соматосенсорной коры) и аффективную оценку сопротивления (возбуждение миндалевидного тела и связанных с ним структур, таких как передняя поясная извилина и островковая кора) [2]. По сути, это означает, что сама резистивная нагрузка заставляет человека осознать, что его дыхание изменилось, а аффективный ком-

понент ощущения включает в себя определение того, является ли нагрузка нейтральной, приятной или неприятной. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что по мере увеличения продолжительности дыхания на фоне разных величин ДРС у человека возникают последующие неприятные субъективные ощущения. В данном исследовании эти аверсивные ощущения при одних и тех же параметрах ДРС были значительно выше у женщин. Недавние исследования с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что женщины более восприимчивы к неприятным образам [18].

Наиболее вероятный источник гендерных различий лежит в когнитивной и эмоциональной сфере. Гендерные различия в реакции и чрезмерном восприятии симптомов наблюдаются при многих хронических заболеваниях, включая БА и ХОБЛ. Женщины, как правило, более чувствительны к восприятию физических раздражителей, особенно неприятной острой или хронической боли [19]. У женщин с ХОБЛ, измеряемое КЖ, связанное со здоровьем, хуже, чем у мужчин [20], и риск самоубийства у них в 2–3 раза выше [21]. Женщины с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, сообщают о большем психологическом дистрессе, чем мужчины [22]. Пациенты женского пола более подвержены психологическим нарушениям, что хорошо коррелирует с одышкой при ХОБЛ [22]. Это может

выражаться в аверсивных ощущениях, продемонстрированных женщинами в этом исследовании после дыхания с ДРС разной продолжительности. Когда женщины страдают легочным заболеванием, они сообщают о меньшей уверенности в своей способности контролировать респираторные симптомы и имеют более низкое общее КЖ и КЖ, связанное с активностью, по сравнению с мужчинами [22]. Это соответствует данным, демонстрирующим увеличение страха потери контроля, о котором сообщают женщины. Социально-культурные факторы (то, что пациент считает социально приемлемым или ожидаемым) также играют роль в гендерных различиях в восприятии, описании и диагностической интерпретации респираторных симптомов [13].

Полученные результаты показывают, что устранение эмоциональных и субъективных реакций на нарушения дыхания имеет важное клиническое значение. Клинически значимые симптомы, наблюдаемые у женщин в этом исследовании (слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения) могут служить первоначальным триггером для обращения за медицинской помощью для облегчения симптомов, чрезмерного использования лекарств или избегания действий, которые могут усугубить одышку [23; 24]. Эти симптомы, связанные с негативным аффектом, можно смягчить с помощью целостного подхода, включающего лечение респираторных заболеваний и одышки наряду с тревогой, вызванной ощущением. Фармакологические вмешательства при БА больше не являются исключительным содержанием терапии, а поведенческое лечение объединяет психосоциальные подходы к полному ведению болезни [25]. Клинические приоритеты должны включать в себя повышенную настороженность при оценке психического здоровья путем оценки ранее невыявленного психологического дистресса у пациентов, страдающих хроническими респираторными заболеваниями из-за повышенного риска самоубийства [21]. Как упоминалось ранее, женщины с легочными заболеваниями менее уверены в своей способности контролировать респираторные симптомы. Данное обстоятельство негативно влияет на КЖ, особенно в отношении активности и приверженности лечению. Это также говорит о том, что мужчины могут недооценивать свои респираторные симптомы, подвергая себя риску легочных осложнений из-за несвоевременного лечения. Полученные результаты определяют цель для разработки потенциального вмешательства, чтобы ослабить негативное влияние одышки в будущих исследованиях, с акцентом на смягчение чрезмерной обработки аверсивных респираторных стимулов. Следует изучить управление

психосоциальными и перцептивными эффектами респираторных заболеваний, чтобы улучшить обработку симптомов, снизить связанную с этим заболеваемость и повысить общее КЖ.

Существует несколько ограничений данного исследования. Прежде всего, неясно, в какой степени изменение оценок затруднения дыхания у женщин было связано с утомлением дыхательной мускулатуры. Это обстоятельство следует учитывать в будущих исследованиях, определяя периоды утомления и восстановления дыхательных мышц.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружены достоверные гендерные различия восприятия затруднения дыхания и субъективных оценок диагностических симптомов DSQ на дополнительные респираторные сопротивления разной величины и длительности.

2. Женщины характеризовались существенно большей степенью восприятия затруднения дыхания при действии дополнительного респираторного сопротивления высокой интенсивности на 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохах, чем мужчины.

3. Дополнительное респираторное сопротивление высокой интенсивности у женщин вызывает ряд клинически значимых симптомов: слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Reddel H. K., Bacharier L. B., Bateman E. D., Brightling C. E. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur. Respir. J.* 2021;59(1):2102730. doi:10.1183/13993003.02730-2021.

2. Chan P. S., Cheng C. H., Liu C. Y., Davenport P. W. Cortical Sources of Respiratory Mechanosensation, Laterality, and Emotion: An MEG Study. *Brain. Sci.* 2022;12(2):249. doi:10.3390/brainsci1202024

3. Welch J. F., Archiza B., Guenette J.A., West C. R., Sheel A. W. Effect of diaphragm fatigue on subsequent exercise tolerance in healthy men and women. *J. Appl. Physiol.* 2018;125(6):1987-1996. doi:10.1152/jappphysiol.00630.2018.

4. Napoli N. J., Rodrigues V. R., Davenport P. W. Characterizing and Modeling Breathing Dynamics: Flow Rate, Rhythm, Period, and Frequency. *Front. Physiol.* 2022;12:772295. doi:10.3389/fphys.2021.772295.

5. Amatory J., Jordan A.S., Toson B., Nguyen C., Wellman A., Eckert D.J. New insights into the timing and potential mechanisms of respiratory-induced cortical arousals in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018;41(11):zsy160. doi:10.1093/sleep/zsy160.
6. Hanania N. A., O'Donnell D. E. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019;14:1127-1138. doi: 10.2147/COPD.S188141
7. Sabeti E., Drews J., Reamaroon N., Warner E., Sjoding M.W., Gryak J., Najarian K. Learning Using Partially Available Privileged Information and Label Uncertainty: Application in Detection of Acute Respiratory Distress Syndrome. *IEEE J. Biomed. Health. Inform.* 2021;25(3):784-796. doi:10.1109/JBHI.2020.3008601
8. Reijnders T., Troosters T., Janssens W., Gosselink R., Langer D., Davenport P.W., von Leupoldt A. Brain Activations to Dyspnea in Patients With COPD. *Front. Physiol.* 2020;11:7. doi:10.3389/fphys.2020.00007
9. Amegadzie J. E., Gamble J. M., Farrell J., Gao Z. Gender Differences in Inhaled Pharmacotherapy Utilization in Patients with Obstructive Airway Diseases (OADs): A Population-Based Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:2355-2366. doi: 10.2147/COPD.S264580.
10. Machiguchi H., Arizono S., Tawara Y., Oomagari M., Yanagita Y., Tanaka T., Senjyu H., Kozu R. Sex Differences in the International Primary Care Airways Group Questionnaire for Screening of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022;17:1467-1476. doi: 10.2147/COPD.S364088.
11. Zysman M., Burgel P. R., Court-Fortune I., Brinchault-Rabin G., Nesme-Meyer P. Relationship between gender and survival in a real-life cohort of patients with COPD. Initiatives BPCO scientific committee and investigators. *Respir. Res.* 2019;20(1):191. doi: 10.1186/s12931-019-1154-3.
12. Denton E., Bondarenko J., Tay T., Lee J., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Martin C., Hoy R., O'Hehir R., Dabscheck E., Hew M. Factors Associated with Dysfunctional Breathing in Patients with Difficult to Treat Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(5):1471-1476. doi:10.1016/j.jaip.2018.11.037.
13. Amegadzie J. E., Gamble J. M., Farrell J., Gao Z. Gender Differences in Inhaled Pharmacotherapy Utilization in Patients with Obstructive Airway Diseases (OADs): A Population-Based Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:2355-2366. doi: 10.2147/COPD.S264580.
14. Ekström M., Williams M., Johnson M.J., Huang C., Currow D.C. Agreement Between Breathlessness Severity and Unpleasantness in People With Chronic Breathlessness: A Longitudinal Clinical Study. *J. Pain, Symptom, Manage.* 2019;57(4):715-723.e5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.01.001.
15. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С. В. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека. М.: РИТМ; 2018.
16. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med, Sci, Sports, Exercise.* 1982; 14:377-381.
17. Hanania N. A., O'Donnell D. E. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int J Chron Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019;14:1127-1138. doi: 10.2147/COPD.S188141.
18. Khosla M., Jamison K., Ngo G. H., Kuceyeski A., Sabuncu M. R. Machine learning in resting-state fMRI analysis. *Magn Reson Imaging.* 2019;64:101-121. doi: 10.1016/j.mri.2019.05.031.
19. Buttery S. C., Zysman M., Vikjord S. A. A., Hopkinson N. S., Jenkins C., Vanfleteren L. E. Contemporary perspectives in COPD: Patient burden, the role of gender and trajectories of multimorbidity. *Respirology.* 2021;26(5):419-441. doi: 10.1111/resp.14032.
20. Zysman M., Raherison-Semjen C. Women's COPD. *Front. Med. (Lausanne).* 2022;8:600107. doi:10.3389/fmed.2021.600107.
21. Mann J. J., Michel C. A., Auerbach R. P. Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review. *Am. J. Psychiatry.* 2021;178(7):611-624. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20060864.
22. Brighton L. J., Gao W., Farquhar M., Booth S., Bajwah S., Man W. D., Reilly C. C., Yi D., Higginson I. J., Maddocks M. Predicting outcomes following holistic breathlessness services: A pooled analysis of individual patient data. *Palliat. Med.* 2019;33(4):462-466. doi: 10.1177/0269216319830299.
23. Harrison O. K., Marlow L., Finnegan S. L., Ainsworth B., Pattinson K. T. Dissociating breathlessness symptoms from mood in asthma. *Biol. Psychol.* 2021;165:108193. doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108193.
24. Liu W., Liu Y., Li X. Impact of Exercise Capacity Upon Respiratory Functions, Perception of Dyspnea, and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:1529-1534. doi: 10.2147/COPD.S311221.
25. Nikolova N., Harrison O., Toohey S., Brændholt M., Legrand N., Correa C., Vejlø M., Jensen M. S., Fardo F., Allen M. The respiratory

resistance sensitivity task: An automated method for quantifying respiratory interoception and metacognition. *Biol. Psychol.* 2022;170:108325. doi: 10.1016/j.biopsycho.2022.108325

REFERENCES

1. Reddel H. K., Bacharier L. B., Bateman E. D., Brightling C. E. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur. Respir. J.* 2021;59(1):2102730. doi:10.1183/13993003.02730-2021.
2. Chan P. S., Cheng C. H., Liu C. Y., Davenport P. W. Cortical Sources of Respiratory Mechanosensation, Laterality, and Emotion: An MEG Study. *Brain. Sci.* 2022;12(2):249. doi: 10.3390/brainsci1202024
3. Welch J. F., Archiza B., Guenette J.A., West C. R., Sheel A. W. Effect of diaphragm fatigue on subsequent exercise tolerance in healthy men and women. *J. Appl. Physiol.* 2018;125(6):1987-1996. doi:10.1152/jappphysiol.00630.2018.
4. Napoli N. J., Rodrigues V. R., Davenport P. W. Characterizing and Modeling Breathing Dynamics: Flow Rate, Rhythm, Period, and Frequency. *Front. Physiol.* 2022;12:772295. doi: 10.3389/fphys.2021.772295.
5. Amatoury J., Jordan A.S., Toson B., Nguyen C., Wellman A., Eckert D.J. New insights into the timing and potential mechanisms of respiratory-induced cortical arousals in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2018;41(11):zsy160. doi:10.1093/sleep/zsy160.
6. Hanania N. A., O'Donnell D. E. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019;14:1127-1138. doi: 10.2147/COPD.S188141
7. Sabeti E., Drews J., Reamaroon N., Warner E., Sjoding M.W., Gryak J., Najarian K. Learning Using Partially Available Privileged Information and Label Uncertainty: Application in Detection of Acute Respiratory Distress Syndrome. *IEEE J. Biomed. Health. Inform.* 2021;25(3):784-796. doi:10.1109/JBHI.2020.3008601
8. Reijnders T., Troosters T., Janssens W., Gosselink R., Langer D., Davenport P.W., von Leupoldt A. Brain Activations to Dyspnea in Patients With COPD. *Front. Physiol.* 2020;11:7. doi:10.3389/fphys.2020.00007
9. Amegadzie J. E., Gamble J. M., Farrell J., Gao Z. Gender Differences in Inhaled Pharmacotherapy Utilization in Patients with Obstructive Airway Diseases (OADs): A Population-Based Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:2355-2366. doi: 10.2147/COPD.S264580.
10. Machiguchi H., Arizono S., Tawara Y., Oomagari M., Yanagita Y., Tanaka T., Senju H., Koza R. Sex Differences in the International Primary Care Airways Group Questionnaire for Screening of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022;17:1467-1476. doi: 10.2147/COPD.S364088.
11. Zysman M., Burgel P. R., Court-Fortune I., Brinchault-Rabin G., Nesme-Meyer P. Relationship between gender and survival in a real-life cohort of patients with COPD. Initiatives BPCO scientific committee and investigators. *Respir. Res.* 2019;20(1):191. doi: 10.1186/s12931-019-1154-3.
12. Denton E., Bondarenko J., Tay T., Lee J., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Martin C., Hoy R., O'Hehir R., Dabscheck E., Hew M. Factors Associated with Dysfunctional Breathing in Patients with Difficult to Treat Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(5):1471-1476. doi:10.1016/j.jaip.2018.11.037.
13. Amegadzie J. E., Gamble J. M., Farrell J., Gao Z. Gender Differences in Inhaled Pharmacotherapy Utilization in Patients with Obstructive Airway Diseases (OADs): A Population-Based Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:2355-2366. doi: 10.2147/COPD.S264580.
14. Ekström M., Williams M., Johnson M.J., Huang C., Currow D.C. Agreement Between Breathlessness Severity and Unpleasantness in People With Chronic Breathlessness: A Longitudinal Clinical Study. *J. Pain, Symptom, Manage.* 2019;57(4):715-723.e5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.01.001.
15. 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.).
16. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med, Sci, Sports, Exercise.* 1982; 14:377-381.
17. Hanania N. A., O'Donnell D. E. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int J Chron Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019;14:1127-1138. doi: 10.2147/COPD.S188141.
18. Khosla M., Jamison K., Ngo G. H., Kuceyeski A., Sabuncu M. R. Machine learning in resting-state fMRI analysis. *Magn Reson Imaging.* 2019;64:101-121. doi: 10.1016/j.mri.2019.05.031.
19. BATTERY S. C., Zysman M., Vikjord S. A. A., Hopkinson N. S., Jenkins C., Vanfleteren L. E. Contemporary perspectives in COPD: Patient burden, the role of gender and trajectories of multimorbidity. *Respirology.* 2021;26(5):419-441. doi: 10.1111/resp.14032.

20. Zysman M., Raheison-Semjen C. Women's COPD. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;8:600107. doi:10.3389/fmed.2021.600107.
21. Mann J. J., Michel C. A., Auerbach R. P. Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review. *Am. J. Psychiatry*. 2021;178(7):611-624. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20060864.
22. Brighton L. J., Gao W., Farquhar M., Booth S., Bajwah S., Man W. D., Reilly C. C., Yi D., Higginson I. J., Maddocks M. Predicting outcomes following holistic breathlessness services: A pooled analysis of individual patient data. *Palliat. Med.* 2019;33(4):462-466. doi: 10.1177/0269216319830299.
23. Harrison O. K., Marlow L., Finnegan S. L., Ainsworth B., Pattinson K. T. Dissociating breathlessness symptoms from mood in asthma. *Biol. Psychol.* 2021;165:108193. doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108193.
24. Liu W., Liu Y., Li X. Impact of Exercise Capacity Upon Respiratory Functions, Perception of Dyspnea, and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:1529-1534. doi: 10.2147/COPD.S311221.
25. Nikolova N., Harrison O., Toohey S., Brændholt M., Legrand N., Correa C., Vejlø M., Jensen M. S., Fardo F., Allen M. The respiratory resistance sensitivity task: An automated method for quantifying respiratory interoception and metacognition. *Biol. Psychol.* 2022;170:108325. doi:10.1016/j.biopsycho.2022.108325.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С АКЦЕНТОМ НА РЕСПИРАТОРНУЮ ТЕРАПИЮ

Дудченко Л. Ш., Григорьев П. Е., Соловьева Е. А., Андреева Г. Н.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И. М. Сеченова», 298612, ул. Мухина 10/3, Ялта, Россия

Для корреспонденции: Дудченко Лейла Шамилевна – доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии ГБУЗРК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова», e-mail: vistur@mail.ru.

For correspondence: Dudchenko Leyla Shamilevna, PhD, Head of the Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named by I.M. Sechenov, e-mail: vistur@mail.ru.

Information about authors:

Dudchenko L. Sh., <http://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Grigoriev P. E., <http://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

Solovyova E. A., <http://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Andreeva G. N., <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать изменение состояния больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, после курса санаторно-курортной медицинской реабилитации с акцентом на респираторную терапию. Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 269 больных, получивших санаторно-курортную реабилитацию после новой коронавирусной инфекции. Больным проведено обследование и комплексная медицинская реабилитация санаторно-курортного этапа. Выделено три группы пациентов: контрольная группа (87 человек) – комплексная санаторно-курортная реабилитация, основная группа 1 (135 человек) – дополнительно использованы дыхательные тренажеры с инспираторной нагрузкой Coach-2 и основная группа 2 (47 человек) – сочетание применения дыхательных тренажеров Coach-2 и гипоксически-гиперкапнических тренировок. Проведен статистический анализ материала с использованием кластерного анализа. Результаты и обсуждение. На основании результатов обследования составлена первичная характеристика реконвалесцентов COVID-19 при поступлении на санаторно-курортный этап реабилитации. С помощью кластерного анализа в исходном состоянии пациентов выделено пять синдромов: психоэмоциональные нарушения, нарушение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение функции внешнего дыхания ввиду изменения микроциркуляции, факторы, способные привести к сердечно-сосудистым осложнениям и низкоинтенсивное системное воспаление. После курса комплексной санаторно-курортной реабилитации наиболее гармоничное состояние сложилось в группе сочетанного использования инспираторных дыхательных тренажеров Coach-2 и гипоксически-гиперкапнических тренировок. Улучшение функции внешнего дыхания влечет за собой уменьшение одышки и улучшение переносимости физических нагрузок. Обособленными синдромами сохраняются кластеры, характеризующие системное воспаление и риски развития сердечно-сосудистых событий и психоэмоциональные нарушения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, санаторно-курортная реабилитация, респираторная терапия, кластерный анализ.

REHABILITATION OF PATIENTS AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION WITH A FOCUS ON RESPIRATORY THERAPY

Dudchenko L. Sh., Grigoriev P. E., Solovyova E. A., Andreeva G. N.

Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named by I. M. Sechenov, Yalta, Russia

SUMMARY

Aim: to analyze the change in the state of patients who had a new coronavirus infection after a course of health resort rehabilitation with an emphasis on respiratory therapy. Material and methods. 269 patients who received health resort rehabilitation after a new coronavirus infection were under observation. Patients underwent examination and complex medical rehabilitation of the sanatorium-resort stage. Three groups of patients were identified: the control group (87 people) – a comprehensive health resort rehabilitation, the main group 1 (135 people) – additionally used respiratory trainers with inspiratory load Coach-2 and the main group 2 (47 people) combined use of breathing trainers Coach-2 and hypoxic-hypercapnic training. Statistical analysis of the material was carried out using cluster analysis. Results and discussion. Based on the results of the examination, the primary characteristics of COVID-19 convalescents were compiled upon admission to the health resort rehabilitation. Using cluster analysis, five syndromes were identified in the initial state of patients: psycho-emotional disorders, impaired exercise tolerance, respiratory dysfunction due to changes in microcirculation, factors that can lead to cardiovascular complications, and low-intensity sys-

temic inflammation. After a course of complex health resort rehabilitation, the most harmonious condition developed in the group of combined use of inspiratory breathing simulators Coach-2 and hypoxic-hypercapnic training. Improving the function of external respiration entails a decrease in shortness of breath and an improvement in exercise tolerance. Clusters that characterize systemic inflammation and the risks of developing cardiovascular events and psychoemotional disorders remain isolated syndromes.

Key words: new coronavirus infection, health resort rehabilitation, respiratory therapy, cluster analysis.

В декабре 2019 года в китайской провинции Ухань был зарегистрирован резкий рост количества случаев заболевания пневмонией с тяжелым течением, этиологическим фактором которой явился SARS-CoV-2. Заболевание получило название CoViD-19 — CoronaVirus Disease-19. На момент написания статьи в мире зарегистрировано 646 млн. случаев заражения и 6,757 млн. смертельных исходов [1]. В РФ насчитывается более 21 млн реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции (НКИ), в Крыму – 205 тыс. человек [2].

Клиника заболевания характеризуется значительным полиморфизмом, но наиболее распространенным проявлением НКИ является двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией.

Чаще среди первых симптомов COVID-19 встречаются повышение температуры тела, кашель — сухой или с небольшим количеством мокроты, одышка, артралгии, миалгии, утомляемость, общая слабость, ощущение сдавленности в грудной клетке, гипосмия или anosmia, гипогевзия, а также головные боли, диарея и тошнота [3].

В течении COVID-19 можно выделить следующие клинические варианты: ОРЗ с поражением только верхних отделов респираторного тракта; пневмония без ОДН; пневмония с ОДН и снижением $SpO_2 < 88\%$; ОРДС; сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок [4]. По степени тяжести различают легкие (80,9%), среднетяжелые (13,8%) и тяжелые (5,3%) формы COVID-19 [5]. В настоящее время известно, что пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет являются факторами неблагоприятного прогноза для больных COVID-19 [6].

До сих пор не существует единой эффективной схемы лечения COVID-19. Применяются противовирусные и генно-инженерные биологические препараты, антиковидная плазма и иммуноглобулины, интерферон-альфа, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, антикоагулянты, инфузионные растворы, кислородотерапия, антимикробные и противогрибковые лекарственные средства (при развитии осложнений) [7].

К сожалению, проведение полноценного лечения острой фазы заболевания не гарантирует выздоровления и восстановления качества жизни. Многие реконвалесценты жалуются на усталость, одышку, кашель, нарушения сна, тревогу и

депрессию, выпадение волос и когнитивные нарушения через 12 и более недель после заболевания [8]. Состояние получило название «Постковидный синдром» (ПКС) и осенью 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) включен термин ПКС, код U09.9 [9].

Распространенность ПКС среди непрерывно возрастающего количества реконвалесцентов НКИ обуславливает актуальность вопроса реабилитации данной категории пациентов. В настоящее время еще нет достаточной доказательной базы по различным вопросам медицинской реабилитации пациентов с COVID-19, так как это заболевание является совершенно новым для человека [10]. Разумным представляется индивидуальный синдромно-патогенетический подход, реализующий максимальное использование возможностей реабилитационных методик в зависимости от имеющегося у пациента комплекса патологических изменений [11].

Цель работы – проанализировать изменение состояния больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, после курса санаторно-курортной медицинской реабилитации с акцентом на респираторную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 269 человек, перенесших НКИ COVID-19 и поступивших на санаторно-курортную медицинскую реабилитацию в отделение пульмонологии АНИИ им. И.М. Сеченова.

Методы обследования: клиническое исследование больных, антропометрия, лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма), функциональные исследования кардиореспираторной системы (спирография – петля поток-объем и спокойная спирограмма, электрокардиография, пульсоксиметрия), функциональные пробы и тесты (шкалы одышки mMRC, транзитный индекс одышки BDI/TDI, 6-ти минутный шаговый тест (6МШТ), шкала Борга, диаграмма цены кислорода, рейтинг состояния здоровья), психологические исследования (оценка качества жизни по опросникам SF36 и EQ5, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала оценки усталости FAS). Обследование проводилось дважды – при поступлении и перед выпиской.

Используемые методы лечения: климатотерапия в условиях Южного берега Крыма; лечебное питание, дополненное функциональными продуктами; медикаментозная терапия по показаниям; респираторная терапия; ингаляционная терапия (муколитики, бронхолитики, антимикробные, противовоспалительные средства); массаж грудной клетки с элементами постурального и вибромассажа; физиотерапия по показаниям; фито- и ароматерапия.

Выделено три группы пациентов: контрольная группа (87 человек) – комплексная санаторно-курортная реабилитация, основная группа 1 (135 человек) – дополнительно использованы дыхательные тренажеры с инспираторной нагрузкой *Coach-2* и основная группа 2 (47 человек) – сочетание применения дыхательных тренажеров *Coach-2* и гипоксически-гиперкапнических тренировок (ГГТ).

Дыхательные тренажеры (мотивирующий вдох спирометр) *Coach – 2* использовались пациентами самостоятельно, предварительно проводился подробный инструктаж по методике применения тренажера. На протяжении всего курса пребывания в отделении пациенты занимались с тренажером за 30 минут до еды, 3 раза в день по 15 вдохов. ГГТ проводились с помощью лечебно-диагностического комплекса «Карбоник». Гиперкапническая гипоксия создается за счет вдыхания последней (альвеолярной) порции выдохнутого воздуха, в котором уже содержится повышенная концентрация углекислого газа и пониженное количество кислорода (возвратное дыхание). Благодаря этой процедуре рефлекторно повышается дыхательный объем, увеличивается частота сердечных сокращений, повышается минутный объем кровообращения, происходит выброс из депо эритроцитов, интенсифицируется эритропоэз.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью описательной статистики - среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение. Для описания состояния пациентов применялся кластерный анализ методом Уорда, в качестве меры использовалось евклидово расстояние. Для уравнивания вклада каждой переменной в дерево классификации проводилась стандартизация переменных. В итоговом дереве расстояние между переменными нормализовалось на 100%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов обследования составлена первичная характеристика реконвалесцентов НКИ, при поступлении на санаторно-курортный этап реабилитации. В исследуемой группе 70,1% составили женщины (190) и 29,9% (79) – мужчины. Средний возраст больных был

59,8 ± 10,01 лет. С момента появления первых симптомов до поступления пациента в отделение пульмонологии АНИИ им. И.М. Сеченова в среднем проходило 162 дня: 29,7% (80 человек) поступили в первые 3 месяца после болезни, 33,8% (91 человек) – между 3-м и 6-м месяцами, 36,4% (98) поступили спустя более чем 6 месяцев. У 234 (87%) пациента заболевание протекало с поражением легких, в 95% случаев – поражение было двусторонним. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) была выполнена у 185 человек, среди которых картина КТ-1 отмечалась у 65 пациентов (35,1%), КТ-2 – у 66 (35,7%), КТ-3 – у 44 (23,8%) и КТ-4 – у 10 (5,4%).

В данной статье проанализировано влияние на общий результат санаторно-курортной реабилитации методов респираторной терапии.

Для описания состояния больных использован метод кластерного анализа. Согласно требованиям проведения кластерного анализа необходимо использовать ограниченное количество показателей. Экспертным решением из 100 показателей обследования было отобрано 15: лабораторные (уровень гемоглобина, холестерина, СРБ, количество эозинофилов, ПТИ), функциональные (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, IC - EB – емкость вдоха, 6МШТ), данные шкалы одышки (BDI/TDI), шкалы усталости (FAS), шкалы тревоги/депрессии (HADS), шкалы физической активности (ФА) и роли физических проблем (РФП) опросника качества жизни SF36, шкалы боль/дискомфорт опросника EQ-5D.

Исходное состояние всей группы больных представлено на рис.1. Можно выделить 5 кластеров, основных синдромов, характеризующих состояние пациентов. 1-й кластер был расположен наиболее обособленно от других и отражал психо-эмоциональное состояние пациентов (усталость, тревогу, депрессию, дискомфорт). 2-й кластер отразил исходный уровень одышки BDI и толерантность к физической нагрузке ФА, РФП и 6МШТ. 3-й кластер объединил функциональные показатели ФЖЕЛ, EB и лабораторный ПТИ. В 4-й кластер вошли два лабораторных показателя - уровень гемоглобина и холестерина. И в 5-й кластер вошли так же два лабораторных показателя - СРБ и абсолютное количество эозинофилов.

После курса реабилитации состояние пациентов рассмотрено отдельно по трем анализируемым группам. На рис. 2 представлена кластерная структура, сложившаяся в контрольной группе при выписке. В описании состояния пациентов можно выделить три основных синдрома-кластера. 1-й кластер, как и до реабилитации, включал картину психо-эмоционального состояния пациентов (усталость, тревогу, депрессию, дискомфорт) и к нему присоединился лабораторный показатель –

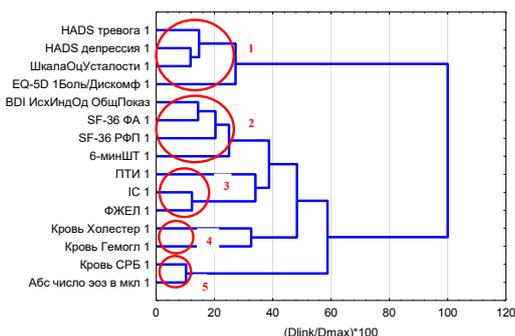


Рис. 1 Результаты кластеризации переменных для общей выборки пациентов перед лечением (n=269)

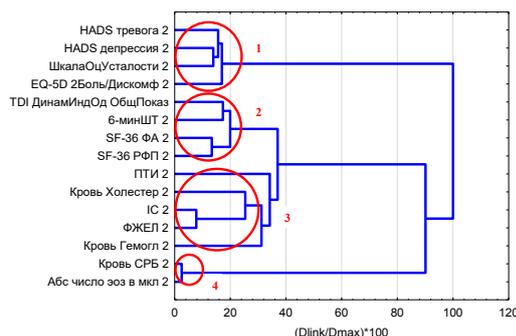


Рис. 3. Результаты кластеризации переменных для пациентов 1-й основной группы после лечения (n=135)

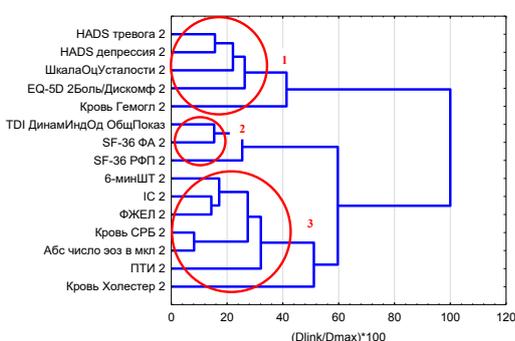


Рис. 2. Результаты кластеризации переменных для пациентов контрольной группы после лечения (n=87)

уровень гемоглобина, характеризующий перенос кислорода к тканям. 2-й кластер – характеристики одышки и физической активности (динамический индекс одышки TDI, ФА, РФП). Из него отделился показатель физической работоспособности 6МШТ. 3-й кластер объединил показатели функционального обследования (ФЖЕЛ, ЕВ), физической работоспособности (6МШТ) и лабораторного обследования (СРБ, количество эозинофилов, ПТИ, уровень холестерина).

Рис. 3 представляет состояние пациентов после курса санаторно-курортной реабилитации с включением дыхательных тренажеров Соасh-2. В состоянии пациентов выделено 4 основных синдрома. 1-й и 2-й кластеры такие же, как и в состоянии при поступлении - психо-эмоциональное состояние пациентов (усталость, тревога, депрессия, дискомфорт) и динамический уровень одышки (TDI), объединенный в один кластер с толерантностью к физической нагрузке (ФА, РФП и 6МШТ). 3-й же кластер в данной группе отличался от контрольной группы и представлял из себя синдром, в котором тесно связаны друг с другом такие показатели, как ЕВ и ФЖЕЛ, функциональные показатели, отражающие состояние органов дыхания, а также ПТИ и холестерин, ла-

бораторные показатели, описывающие состояние сосудов и скорость кровотока. И 4-й кластер, «отдаленный» от других, аналогичен 5-му кластеру их исходного состояния – это значения СРБ и эозинофилов, отражающих уровень системной воспалительной реакции.

И, наконец, рис. 4 демонстрирует состояние пациентов, у которых на фоне комплексной санаторно-курортной реабилитации применялся комплекс респираторной терапии (дыхательные тренажеры Соасh-2 и ГГТ). Видно, что выделено три основных синдрома, в которых показатели логично объединены друг с другом. 1-й кластер – сохраняется как в состоянии до, так и в каждой из анализируемых групп после курса реабилитации – это психо-эмоциональная составляющая качества жизни. 2-й кластер – это функциональное состояние дыхательной системы (емкость вдоха и форсированная жизненная емкость легких), оказывающее непосредственное влияние на физическую активность и роль физических проблем в состоянии больных. И 3-й кластер – объединил все лабораторные показатели, отражающие и системную воспалительную реакцию и косвенно описывающих эндотелиальную дисфункцию.

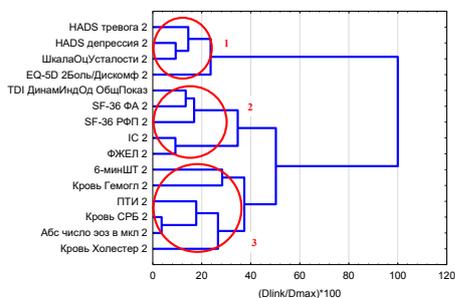


Рис. 4. Результаты кластеризации переменных для пациентов 2-1 основной группы после лечения (n=47)

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании для описания исходного и достигнутых состояний нами был выбран кластерный анализ, как способ выделить в общей массе признаков наиболее значимые и объединенные в группы – основные синдромы, характеризующие текущее состояние пациентов. Предварительно для проведения кластерного анализа были отобраны показатели обследования больных, которые могли бы максимально разносторонне охарактеризовать их текущее состояние. Из лабораторных показателей были отобраны: уровень гемоглобина, отвечающий за газообмен между легкими и тканями; уровень холестерина и ПТИ, как факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, одного из основных осложнений НКИ; СРБ, отражающий уровень системного воспаления, часто сохраняющееся в постковидном периоде; абсолютное значение эозинофилов крови, имеющих важное значение для определения прогноза течения заболевания и шансов на благоприятный прогноз реабилитации. Из функциональных показателей в кластерный анализ вошли ФЖЕЛ (данный показатель чаще других изменялся у больных после НКИ по спирометрии «петля поток-объем» и говорил о рестриктивном характере нарушений функции внешнего дыхания) и ЕВ по пробе спокойной спирометрии (снижение данного показателя косвенно говорило о повышении остаточного объема легких, формировании «воздушных ловушек» в легочной ткани). У больных после НКИ одними из наиболее частых симптомов являются одышка и снижение переносимости физических нагрузок. В связи с этим, в анализ вошли данные 6МШТ, индекс одышки BDI/TDI, шкалы ФА и РФП из опросника SF36. Проявления ПКС в виде астено-невротического синдрома вошли в используемые шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалу оценки усталости FAS и шкалу боли/дискомфорта опросника качества жизни EQ-5D.

При описании результатов кластерного анализа значение имели не столько уровень отклонения того или иного показателя от нормы, а взаимосвязь между показателями и формирование синдромов, благодаря качественному взаимоотношению показателей.

На формирование ПКС оказывали влияние тяжесть течения COVID-19, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, сроки восстановления и объем примененной терапии, особенно если были применены иммуносупрессивные препараты.

С помощью кластерного анализа в исходном состоянии пациентов выделено пять синдромов: психо-эмоциональные нарушения, нарушение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение функции внешнего дыхания ввиду изменения

микроциркуляции, факторы, способные привести к сердечно-сосудистым осложнениям и низкоинтенсивное системное воспаление.

Исследование посвящено изучению влияния респираторных методов на результат реабилитации. Занятия с дыхательными тренажерами характеризуются высокой приверженностью и хорошей переносимостью. Использование тренажеров способствовало усилению коллатеральной вентиляции, мобилизации секрета, снижению альвеолярных коллапсов, увеличению времени постоянства «альвеолярной открытости», устранению возможных воздушных ловушек и ателектазов. Дополнительное включение ГГТ способствовало улучшению легочной вентиляции. Методика ГГТ заключалась во вдыхании воздуха с заданной концентрацией CO₂. По сути воздействия такие тренировки близки к состоянию во время физических нагрузок. Так как пациенты после НКИ с трудом переносят физическую нагрузку, метод ГГТ позволял достигнуть тренированности дыхательного аппарата и уменьшить выраженность дыхательной недостаточности.

После курса комплексной санаторно-курортной реабилитации наиболее гармоничное состояние сложилось в группе сочетанного использования инспираторных дыхательных тренажеров Coach-2 и ГГТ. Достигнутое состояние описывалось тремя кластерами-синдромами. Показатели функции внешнего дыхания объединились в один кластер с индексом одышки, физической активностью и ролью физических проблем в формировании общего состояния. Таким образом, улучшение функции внешнего дыхания влечет за собой уменьшение одышки и улучшение переносимости физических нагрузок. В другой крупный синдром-кластер вошли факторы, характеризующие системное воспаление и риски развития сердечно-сосудистых событий, как главной мишени постковидных осложнений. Психо-эмоциональные нарушения остаются важным аспектом в описании общего состояния данного контингента и требуют отдельного подхода в протоколе постковидной реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В комплексной реабилитации после НКИ целесообразно использовать сочетание различных методов респираторной терапии, позволяющих восстановить функциональные способности пациентов. В программу реабилитации следует дополнительно включать методы психо-эмоциональной поддержки пациентов, а также методы, направленные на предупреждение рисков сердечно-сосудистых событий в постковидный период.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Our world in data. COVID-19 vaccinations, cases, excess mortality, and much more. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>. Accessed January 27, 2023.
2. Официальная информация о коронавирусе в России. Доступно по: <http://стопкоронавирус.рф/information/> Ссылка активна на 27.01.2023 г.
3. Gu J., Han B., Jian Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
4. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бургасова О. А., Кружкова И. С., Малеев В. В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(3): 421–445. doi:10.15789/2220-7619-СЕС-1473/.
5. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022).
6. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
7. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 2 от 31.07.2020). М.: МЗ РФ, 2020. 151 с.
8. Малявин А. Г., Адашева Т. В., Бабак С. Л., Губернаторова Е. Е., Уварова О. В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. *Методические рекомендации. Терапия*. 2020;(5):1-48. doi:10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48.
9. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Доступно по: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4048>. Ссылка активна на: 27.12.2023.
10. Soboleva E. A., Hamitov R. F. COVID-19: Opportunities for the rehabilitation of patients. *Asthma and Allergology*. 2020;(3): 3-6.
11. Xiang Y. T., Zhao Y. J., Liu Z. H., Li X. H., Zhao N., Cheung T., Ng C. H. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *International Journal of Biological Sciences* 2020; 16(10):1741-44. doi:10.7150/ijbs.45072.

REFERENCES

1. Our world in data. COVID-19 vaccinations, cases, excess mortality, and much more. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>. Accessed January 27, 2023. (In Russ.).
2. Official information about the coronavirus in Russia. Available at: <http://stopkoronavirus.rf/information/>. Accessed January 27, 2023. (In Russ.).
3. Gu J., Han B., Jian Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
4. Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Burgasova O. A., Kruzhkova I. S., Maleev V. V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity. Infektsiya i immunitet*, 2020; 10(3):421–445. doi:10.15789/2220-7619-СЕС-1473. (In Russ.).
5. Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). *Versija 17 (14.12.2022)*. (In Russ.).
6. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
7. Medical rehabilitation for novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (COVID-19). version 2.0 (31.07.2020). М.: Ministry of Health of Russia. 2020. (In Russ.).
8. Maljavin A. G., Adasheva T. V., Babak S. L., Gubernatorova E. E., Uvarova O. V. Medical rehabilitation of patients with COVID-19 infection. *Guidelines. Therapy*. 2020 (5):1-48. doi:10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48. (In Russ.).
9. International classification of diseases 10th revision (ICD-10). Available at: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4048> (data obrashhenija: 27.01.2023).
10. Soboleva E. A., Hamitov R. F. COVID-19: Opportunities for the rehabilitation of patients. *Asthma and Allergology*. 2020;(3): 3-6.
11. Xiang Y. T., Zhao Y. J., Liu Z. H., Li X. H., Zhao N., Cheung T., Ng C. H. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *International Journal of Biological Sciences* 2020; 16(10):1741-44. doi:10.7150/ijbs.45072.

ПРОЛИФЕРАТИВНО-АПОПТОТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ В ДОЗЕ 2 ГР

Каракеева Э. Б.-Г.¹, Шаповалова Е. Ю.¹, Саакян С. В.¹, Зорин И. А.³, Корякин С. Н.²

¹Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (НМИЦ радиологии), 249036, ул. Королева, 4, Обнинск, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», 119048, ул. Трубецкая, 8, стр.2, Москва, Россия

Для корреспонденции: Шаповалова Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; e-mail: shapovalova_l@mail.ru

For correspondence: Shapovalova Yelena Yu., MD, Head of the Department of Histology and Embryology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: shapovalova_l@mail.ru

Information about authors:

Karakaeva E. B.-G., <https://orcid.org/0000-0001-9833-3433>

Saakian S. V., <https://orcid.org/0000-0001-8606-8716>

Shapovalova E. Y., <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>

Zorin I. A., <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>

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

РЕЗЮМЕ

Одним из основных компонентов пищеварительной системы является тонкий кишечник, в котором происходит переваривание и всасывание питательных компонентов (полостное, пристеночное, мембранное пищеварение). Радиационная терапия способна оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки в основном за счет истощения пула стволовых клеток в криптах. Такое повреждение может вызывать не только нарушение гистоархитектонику, но и целиком изменять структуру и функцию тонкой кишки. В то же время пролиферативный индекс на основе Ki-67 может быть использован не только для диагностики состояния, но и дальнейшего прогноза. Таким образом, на основании оценки апоптотической и пролиферативной возможно оценить влияние облучения электронами на морфофункциональное состояние эпителия тонкой кишки. Цель исследования – иммуногистохимическая оценка пролиферации и апоптоза эпителия тонкой кишки после локального облучения электронами в дозе 2 Гр. Материалы и методы. Фрагменты тонкой кишки половозрелых крыс линии Вистар (n=30) двух групп: I – контрольная (n=10); II – опытная группа (n = 20; локальное однократное облучение электронами в дозе 2 Гр) исследовали методом световой микроскопии, используя окрашивание гематоксилином и эозином и иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 и Cas3. Результаты. Во II группе количество каспаза-3-позитивных эпителиоцитов было увеличено в 3,0 раза (6.34±2.17% против 2.21±0.87%). Проллиферативный индекс, оцененный по значениям Ki-67, напротив, снижался относительно контрольной группы, в 1,2 раза (72.94±8.09% против 89.83±9.41%). На 3 сутки отмечали начало регенеративно-восстановительных процессов: количество каспаза-3-позитивных эпителиоцитов тонкой кишки снижалось, а индекс пролиферации увеличивался. Во II группе количество каспаза-3-позитивных энтероцитов было увеличено в 2,0 раза (4.11±1.79% против 2.21±0.87%). Проллиферативный индекс составил – 80.11±8.23%. Заключение. При локальном облучении электронами тонкой кишки в дозе 2 Гр отмечается снижение количества энтероцитов на 1 сутки с последующим восстановлением на 3 сутки.

Ключевые слова: радиотерапия, электроны, облучение, каспаза-3, Ki-67/

PROLIFERATIVE-APOPTOTIC FEATURES OF BOWEL EPITHELIUM AFTER 2 GY ELECTRON IRRADIATION

Karakaeva E. B.-G.¹, Shapovalova E. Y.¹, Saakian S. V.¹, Zorin I. A.³, Koryakin S. N.²

¹Institution «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

One of the main components of the digestive system is the small intestine, where not only digestion and absorption of nutrients takes place, but also a barrier function. Radiation therapy can have a damaging effect on the mucosa of the small intestine mainly due to depletion of the stem cell pool in the crypts. Such damage can cause not only abnormal histoarchitectonics, but also completely change the structure and function of the small intestine. At the same time, proliferative index based on Ki-67 can be used not only for diagnosis of the condition but also for further prognosis. Thus, on the basis of apoptotic and proliferative assessment it is possible to assess the effect of ionizing irradiation by

electrons on the functional state of the small intestine epithelium. The aim of the investigation was immunohistochemical estimation of proliferation and apoptosis of small intestinal epithelium after local electron irradiation by the dose of 2 Gy. Materials and methods. Animals – sexually mature Wistar rats (n=30) were divided into two groups: I – control (n = 10); II – experimental group (n = 20), local single electron irradiation at a dose of 2 Gy. Immunohistochemical method and hematoxylin and eosin staining were used to study colon fragments. Results. The number of caspase-3-positive cells was increased 3.0-fold ($6.34 \pm 2.17\%$ vs. $2.21 \pm 0.87\%$) in group II. In contrast, the proliferative index assessed by Ki-67 expression decreased 1.2-fold relative to the control group ($72.94 \pm 8.09\%$ vs. $89.83 \pm 9.41\%$). On day 3, the beginning of regenerative processes was noted: the number of caspase-3-positive cells decreased and the proliferation index increased. In group II, the number of caspase-3-positive cells was increased 2.0-fold ($4.11 \pm 1.79\%$ vs. $2.21 \pm 0.87\%$). The proliferative index co-stabilized – $80.11 \pm 8.23\%$. Conclusion. Under local electron irradiation of the small intestine at the dose of 2 Gy, the number of enterocytes decreased by 1 day with a subsequent recovery by 3 days.

Key words: radiotherapy, electrons, irradiation, caspase-3, Ki-67

Одним из основных компонентов пищеварительной системы является тонкий кишечник, в котором происходит переваривание и всасывание питательных компонентов (полостное, пристеночное, мембранное пищеварение), а также осуществляется барьерная функция против вредных и иммуногенных веществ [1]. Эти функции осуществляются благодаря уникальному строению слизистой оболочки, одной из важнейших критериев которой является целостность. Однако, как и все эпителиальные ткани, слизистая тонкого кишечника чрезвычайно уязвима перед действием облучения [2; 3].

На сегодняшний день облучение является одним из основных методов в терапии злокачественных новообразований. Радиационная терапия способна оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки в основном за счет истощения пула стволовых клеток в криптах. Такое повреждение может вызывать не только нарушения гистоархитектонику, но и целиком изменять структуру и функцию тонкой кишки. Несмотря на наличие данных о морфологических особенностях радиоационно-индуцированных повреждениях при различных видах облучения, сведений об ионизирующем воздействии на тонкую кишку крайне мало. Молекулярные механизмы пролиферативно-апоптотических процессов все еще остаются неизученными и требуют значительного дополнения.

В некоторых исследованиях установили, что воздействие радиации происходит по трем основным путям, инициирующих апоптоз: ионизации клеток и образованию активных форм кислорода, что приводит к дисбалансу в антиоксидантной системе и повреждению молекул ДНК (внутренний путь); взаимодействию с рецепторами клеточной смерти (внешний путь); и мембранному повреждению [4; 5]. Внутренний путь опосредован через белок p53, который отслеживает повреждения ДНК и запускает каспазный каскад, в котором задействованы инициаторные (каспаза-8, -9, -10) и эффекторные (каспаза-3, -6, -7) каспазы. Инициаторные каспазы отвечают за запуск каскада и ак-

тивируют эффекторные, которые в свою очередь обеспечивают деструктуризацию и гибель клетки [6]. Внешний путь апоптоза реализуется также через каспазный каскад, а мембранное повреждение приводит сразу к активации каспазы-3.

Стоит отметить, что эпителий тонкой кишки обладает высоким пролиферативным потенциалом. Показатели пролиферативного индекса, оцененного по значениям Ki-67, могут быть использованы не только для диагностики, но и дальнейшего прогноза лучевого повреждения [7; 8].

Таким образом, на основании оценки апоптотической и пролиферативной возможно оценить влияние облучения электронами на функциональное состояние эпителия тонкой кишки.

Цель исследования – иммуногистохимическая оценка пролиферации и апоптоза эпителия тонкой кишки после локального облучения электронами в дозе 2 Гр.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Животные – половозрелые крысы линии Вистар (n=30) были поделены на две группы: I – контрольная (n=10); II – опытная группа (n = 20), локальное однократное облучение электронами в дозе 2 Гр.

Облучение животных проводили в отделе радиационной биофизики МРНЦ имени А.Ф. Цыба (г. Обнинск, Россия) на линейном акселераторе “NOVAC-11” (мощность дозы 1 Гр/мин, энергия 10 МэВ и частота 9 Гц, размер поля – Ø 100 мм).

По половине животных из каждой группы вывели из эксперимента на 1 и 3 сутки.

Все манипуляции выполняли согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Фрагменты тощей кишки фиксировали в забуференном формалине, заливали в парафиновые блоки, нарезали на микротоме толщиной 3 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ выполняли с помощью си-

стемы видео-микроскопии (микроскоп Leica DM2000, Германия; камера Leica ICC50 HD).

Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max («Leica», Германия). Первичные антитела: к каспаза-3 (Invitrogen/ Thermo Fisher Scientific; 74T2, 1:50) и Ki-67 (Abcam; ab15580, 1:100); вторичные – универсальные антитела (HiDef Detection™ HRP Polymer system, «Cell Marque», США). Количество позитивных клеток подсчитывали в 10 полях зрения, на увеличении $\times 400$.

Полученные данные обрабатывали при помощи компьютерной программы SPSS 10.0 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США) и вычислением средней арифметической, ошибки средней, критерия Стьюдента. Значимыми считали различия между средними показателями при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тощей кишке контрольной группы не выявили признаков воспаления и опухолевого роста, а также нарушения гистеоархитектоники на 1 и 3 сутки.

Во всех образцах тощей кишки у животных, облученных электронами дозой 2 Гр (II группа) на 1 сутки обнаружили незначительное сниже-

ние количества бокаловидных клеток и редукцию клеток Панета. В собственной пластинке слизистой оболочки наблюдали слабую воспалительную инфильтрацию. Напротив, на 3 сутки количество бокаловидных клеток и клеток Панета были схожи с контрольной группой, воспалительную инфильтрацию не отмечали.

При иммуногистохимическом исследовании прослеживалась закономерность в преобладании апоптотических процессов над пролиферативными на 1 сутки после эксперимента. Во II группе количество каспаза-3-позитивных клеток было увеличено в 3,0 раза ($6.34 \pm 2.17\%$ против $2.21 \pm 0.87\%$). Пролиферативный индекс, оцененный с помощью экспрессии Ki-67, напротив, снижался относительно контрольной группы, в 1,2 раза ($72.94 \pm 8.09\%$ против $89.83 \pm 9.41\%$) (табл. 1, рис. 1).

На 3 сутки отмечали начало регенеративно-восстановительных процессов: количество каспаза-3-позитивных клеток снижалось, а индекс пролиферации увеличивался. Во II группе количество каспаза-3-позитивных клеток было увеличено в 2,0 раза ($4.11 \pm 1.79\%$ против $2.21 \pm 0.87\%$) относительно контрольной группы. Пролиферативный индекс, оцененный с помощью экспрессии Ki-67 оставался сниженным относительно контрольной группы, в 1,1 раза ($80.11 \pm 8.23\%$ против $89.83 \pm 9.41\%$) (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Количество ИГХ-позитивных энтероцитов, в %, средняя \pm стандартное отклонение

маркер	2 Гр (II)		Контроль (I)
	1 сутки	3 сутки	
каспаза-3	6.34 ± 2.17^a	4.11 ± 1.79	2.21 ± 0.87
Ki-67	72.94 ± 8.09^a	87.34 ± 10.56	89.83 ± 9.41

Примечание: ^aконтроль (I) и II группа; $p < 0.01$

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено иммуногистохимической оценке пролиферации и апоптоза эпителия тонкой кишки после локального облучения электронами в дозе 2 Гр.

При гистологическом исследовании было выявлено, что наибольшую радиочувствительность к облучению электронами отмечали у низкодифференцированного росткового пула клеток, о чем говорит дезинтеграция эпителиоцитов в области кишечных крипт. Полученные данные частично совпадают с результатами других работ, в которых использовали другие виды излучения [9–11].

При ИГХ-исследовании на 1 сутки наблюдали значительное усиление экспрессии каспазы-3 преимущественно в стволовых клетках эпителия тонкой кишки после локального облучения элек-

тронами в дозе 2 Гр, что частично согласуется с данными других авторов, использующих, как правило, гамма-облучение. Каспаза-3 является основной эффекторной каспазой, которая запускает деструктуризацию клетки, что указывает на терминальную стадию апоптоза в иммунопозитивных энтероцитах [5; 12]. Тем не менее, стоит отметить, что количество апоптотических клеток при облучении электронами в дозе 2 Гр значительно меньше, чем при облучении экспериментальных животных аналогичной дозой другими видами облучения, что свидетельствует о его меньшем повреждающем эффекте.

Пролиферативный индекс (митотический потенциал) оценивали маркированием на Ki-67. Значительное снижение количества Ki-67-иммунопозитивных клеток на первые сутки указывает на неспособность облученных клеток

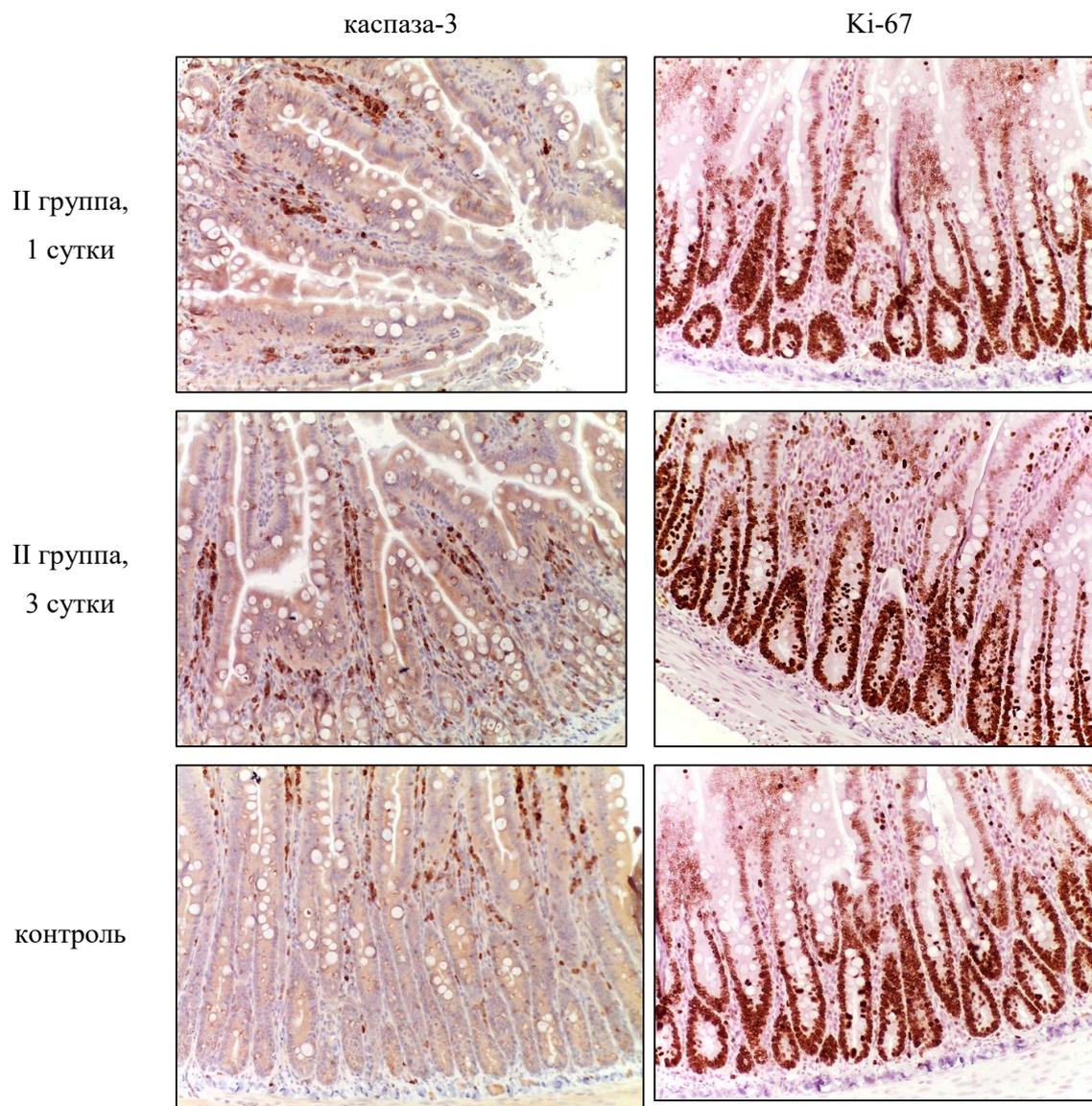


Рис. 1. Тонкая кишка после локального однократного облучения электронами в дозе 2 Гр. Иммуногистохимическое исследование, докрасивание – гематоксилином, увел. x200.

вступать в дальнейшие фазы клеточного цикла. Стоит отметить, что снижение количества иммунопозитивных клеток связано с укорочением кишечных крипт. То есть наиболее радиосенситивными к облучению электронами являются стволовые клетки. Однако, на 3 сутки количество Ki-67-иммунопозитивных энтероцитов было восстановлено. Такие результаты позволяют предположить, что при облучение электронами в дозе 2 Гр количество сохранных стволовых клеток обладает высоким пролиферативным потенциалом, обеспечивая регенерацию эпителия за один пролиферативный цикл, который в среднем длится 3 – 5 суток [7; 8; 13].

Таким образом, раскрытые в ходе настоящего исследования, механизмы клеточной гибели, индуцированной бетта-облучением, и регенеративного следует учитывать при определении лечебной тактики в современной лучевой диагностике и терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При локальном облучении электронами тонкой кишки в дозе 2 Гр отмечается снижение количества энтероцитов на 1 сутки с последующим восстановлением на 3 сутки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Collins J. T., Nguyen A., Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. StatPearls (Internet). StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/>.
2. Park H. S., Goodlad R. A., Ahnen D. J., Winnett A., Sasieni P., Lee C. Y., Wright N. A. Effects of epidermal growth factor and dimethylhydrazine on crypt size, cell proliferation, and crypt fission in the rat colon. Cell proliferation and crypt fission are controlled independently. *Am J Pathol.* 1997;151(3):843–52.
3. Livanova A. A., Fedorova A. A., Zavirsky A. V., Bikmurzina A. E., Krivoi I. I., Markov A. G. Dose and time dependence of functional impairments in rat jejunum following ionizing radiation exposure. *Physiol Rep.* 2021;9(15):e14960. doi:10.14814/phy2.14960.
4. Merritt A. J., Potten C. S., Watson A. J. M., Loh D. Y., Nakayama Kichi, Nakayama K., Hickman J. A. Differential expression of bcl-2 in intestinal epithelia. Correlation with attenuation of apoptosis in colonic crypts and the incidence of colonic neoplasia. *J Cell Sci.* 1995;108 (Pt 6):2261–2271. doi:10.1242/jcs.108.6.2261
5. Olsson M., Zhivotovsky B. Caspases and cancer. *Cell Death Differ.* 2011;18(9):1441–9. doi:10.1038/cdd.2011.30
6. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S., Van der Veken P., Elvas F. Molecular Imaging of Apoptosis: The Case of Caspase-3 Radiotracers. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3948. doi:10.3390/ijms22083948
7. Akedo I., Ishikawa H., Ioka T., Kaji I., Narahara H., Ishiguro S., Suzuki T., Otani T. Evaluation of epithelial cell proliferation rate in normal-appearing colonic mucosa as a high-risk marker for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2001;10(9):925–30.
8. Andrés-Sánchez N., Fisher D., Krasinska L. Physiological functions and roles in cancer of the proliferation marker Ki-67. *J Cell Sci.* 2022;135(11):jcs258932. doi:10.1242/jcs.258932.
9. Totonelli G., Maghsoudlou P., Garriboli M., Riegler J., Orlando G., Burns A. J., Sebire N. J., Smith V. V., Fishman J. M., Ghionzoli M., Turmaine M., Birchall M. A., Atala A., Soker S., Lythgoe M. F., Seifalian A., Pierro A., Eaton S., De Coppi P. A rat decellularized small bowel scaffold that preserves villus-crypt architecture for intestinal regeneration. *Biomaterials.* 2012;33(12):3401–10. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.01.012.
10. Gehring J. The influence of ionising radiation (Beta/gamma) on various polymers based on the result of the cytotoxicity test. *Radiat Phys Chem.* 1995;46(4, Part 1):617–22.
11. Kareliotis G., Tremi I., Kaitatzi M., Drakaki E., Serafetinides A. A., Makropoulou M., Georgakilas A. G. Combined radiation strategies for novel and enhanced cancer treatment. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(9):1087–103. doi:10.1080/09553002.2020.1787544.
12. Zhou M., Liu X., Li Z., Huang Q., Li F., Li C. Y. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells. *Int J Cancer.* 2018;143(4):921–30. doi:10.1002/ijc.31374.
13. Kanth P., Rajan T. Chromogranin A and Ki67 Marker in Normal Colon, Serrated Polyp and Colorectal Tubular Adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:S562.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЛОКНИСТОГО КОМПОНЕНТА КОЖИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОННОГО ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ

Марукян А. Х.¹, Шаповалова Е. Ю.¹, Вадюхин М. А.², Корякин С. Н.³

¹Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119048, ул. Трубецкая, 8 стр.2, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (НМИЦ радиологии), 249036, ул. Королева, 4, Обнинск, Россия

Для корреспонденции: Шаповалова Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»; e-mail: Shapovalova_l@mail.ru

For correspondence: Shapovalova Yelena Yu., MD, Head of the Department of Histology and Embryology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: Shapovalova_l@mail.ru

Information about authors:

Marukyan A. Kh., <https://orcid.org/0000-0002-4619-7385>

Shapovalova E. Y., <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>

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

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

РЕЗЮМЕ

При неэффективности оперативного лечения немеланомного рака кожи в качестве паллиативной или адъювантной терапии часто применяют лучевую терапию. Наиболее распространенным поздним осложнением лучевой терапии является фиброз структур кожи, патогенез которого нуждается в уточнении для разработки этиопатогенетической профилактики. Дисбаланс синтеза и метаболизма различных типов коллагена играет важную роль в формировании радиационно-индуцированного фиброза кожи. Цель исследования – иммуногистохимическая оценка уровней экспрессии коллагенов I и III типов в коже, локально облученной электронами в однократном и фракционном режимах. Материал и методы. Крысы линии Вистар (n=50) были поделены на четыре группы: I – контрольная (n=20); остальным животным проводили локальное облучение кожи: II (n=10) – разовая облучающая доза 8 Гр; III (n=10) – разовая облучающая доза 40 Гр; IV (n=10) – 6 циклов ежедневно в дозе 13 Гр, суммарная облучающая доза составила 78 Гр. Полученные образцы исследовали гистологическим и морфометрическим методами на 10 сутки после однократного лучевого воздействия и на 15 сутки от начала фракционированного облучения. Результаты. Наибольшие показатели интенсивности иммуномечения и средней плотности коллагеновых волокон I типа наблюдали в группе фракционного облучения в суммарной дозе 78 Гр по сравнению с контрольной группой. Достоверное снижение степени маркирования и средней плотности обнаружили в той же группе при окрашивании на коллагеновые волокна III типа. После однократного облучения в дозах 8 Гр и 40 Гр интенсивность окрашивания и средняя плотность коллагеновых волокон I и III типов изменилась незначительно сравнительно с контрольной группой. Заключение. На фоне локального облучения электронами во фракционном режиме в суммарной дозе 78 Гр происходит значительное увеличение экспрессии коллагенов I и III типов и развитие признаков радиационно-индуцированного фиброза кожи. В то же время, после однократного облучения в дозах 8 Гр и 40 Гр описанные иммуногистохимические изменения были незначительными и напрямую коррелировали с дозой ионизирующего излучения.

Ключевые слова: кератиноцит, облучение электронами, радиационно-индуцированный фиброз, коллагеновые волокна, иммуногистохимическое исследование.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF FIBROUS COMPONENT IN THE SKIN AFTER SINGLE AND FRACTIONAL LOCAL ELECTRON IRRADIATION

Marukyan A. Kh.¹, Shapovalova E. Yu.¹, Vadyukhin M. A.², Koryakin S. N.³

¹Institution «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia

SUMMARY

Radiation therapy is often used as a palliative or adjuvant therapy when non-melanoma skin cancer surgery has failed. The most common late complication of radiation therapy is fibrosis of skin structures, the pathogenesis of which needs to be clarified in order to develop etiopathogenetic prophylaxis. An imbalance in the synthesis and metabolism of various types of collagen plays an important role in the formation of radiation-induced skin fibrosis. The aim of the study was an immunohistochemical assessment of the expression levels of type I and III collagens in skin locally ir-

radiated with electrons in single and fractional modes. Material and methods. Mature Wistar rats (n=50) were divided into four groups: I – control (n=20); the rest of the animals after depilation underwent local irradiation of the skin on the outer surface of the thigh: group II (n=10) – a single irradiation dose of 8 Gy; group III (n=10) – a single irradiation dose 40 Gy; group IV (n=10) – 6 cycles daily at a dose of 13 Gy, the total irradiating dose was 78 Gy. The obtained samples were examined on the 10th day after a single radiation exposure and on the 15th day from the start of fractionated irradiation by histological and morphometric methods. Results. The highest indices of immunolabeling intensity and average density of type I collagen fibers were observed in the fractional irradiation group at a total dose of 78 Gy compared to the control ($p < 0.05$). A statistically significant decrease in the degree of immunolabeling and average density was found in the same group when stained for type III collagen fibers. After a single irradiation at doses of 8 Gy and 40 Gy, the intensity of staining and the average density of collagen fibers of types I and III changed slightly compared to the control group. Conclusion. Against the background of local electron irradiation in fractional mode at a total dose of 78 Gy, there is a significant increase in the expression of type I and III collagens and the development of signs of radiation-induced skin fibrosis. At the same time, after a single irradiation at doses of 8 Gy and 40 Gy, the described immunohistochemical changes were insignificant and directly correlated with the dose of ionizing radiation.

Key words: keratinocyte, electron irradiation, radiation-induced fibrosis, collagen fibers, immunohistochemistry.

Среди злокачественных новообразований кожи выделяют меланому и немеланомные типы (базальноклеточный и плоскоклеточный) [1; 2]. При неэффективности оперативного лечения немеланомного рака кожи в качестве паллиативной или адьювантной терапии часто применяют лучевую терапию (брахитерапия, фракционированные режимы): X- и γ -излучением, электронами, фотонами [3–5]. При этом в коже происходят дозозависимые повреждения паратуморальной ткани: пигментные изменения, десквамация эпителия, фиброзирование, атрофия кожи, а также некроз хрящевой и мягких тканей [5]. Одним из наиболее новых и безопасных методов считается электронотерапия, при котором эффект «наблюдателя» остается малоизученным.

При всех видах ионизирующего излучения взаимодействие с тканями происходит прямым и косвенным путями. Электроны вызывают двуцепочечные разрывы ДНК (прямой эффект), индуцируя сигнальные пути, ответственных за апоптоз [6]. Энергия ионизирующего излучения также воздействует на молекулы клеточной воды с образованием реактивных форм азота (РФА) и активных форм кислорода (АФК) – супероксида, перекиси водорода и гидроксильных радикалов, приводя к дальнейшему повреждению ДНК, клеточных мембран, белков, липидов и прочих макромолекул (косвенный эффект) [7; 8]. Гибель клеток происходит апоптозом и / или некрозом, с высвобождением молекул, ассоциированных с повреждением (DAMP): белков теплового шока, HMGB1, фрагментов гиалуронана и др. [9; 10].

Наиболее распространенным поздним осложнением лучевой терапии является фиброз структур кожи, патогенез которого нуждается в уточнении, что необходимо для проведения этиопатогенетической профилактики. Дисбаланс синтеза и метаболизма различных типов коллагена играет важную роль в формировании фиброза [11]. Коллаген является основным структурным белком кожи и составляет 70–80% ее сухой мас-

сы. Он синтезируется фибробластами и состоит на 80–85 % из коллагена I типа и на 10–15 % из коллагена III типа [12]. Коллагеновые волокна I типа придают жесткость и устойчивость дерме, а коллаген III типа обеспечивают упругость и прочность на растяжение. Дегградация фибриллярных коллагенов I и III типов инициируется матриксными металлопротеиназами-1 (ММП-1) и ММП-3 соответственно [13; 14].

Было показано увеличение синтеза коллагена после воздействия ионизирующего излучения кожи. В исследовании Riekkö R. с соавт. при помощи метода гибридизации *in situ* (ISH) было обнаружено увеличение синтеза РНК коллагенов I и III типов в поверхностных слоях дермы после облучения в высоких дозах по поводу рака молочной железы [15]. Иммуногистохимическое исследование показало увеличение уровня фибробластов, позитивных на аминотерминальные пропептиды коллагена I типа в облученной коже. Авторы пришли к выводу, что в результате воздействия облучения увеличивается экспрессия генов коллагенов кожи, что приводит к фиброзу и утолщению дермы [16]. Напротив, в последних исследованиях с применением X-излучения в дозе 15 Гр авторы отметили изменение структуры коллагеновых волокон в дерме на аморфную и временное повреждение сальных желез и волосяных фолликулов без признаков воспаления, пролиферации клеток или фиброза, что отличается от описанных ранее результатов в коже других частей тела [17].

Таким образом, проблема радиационно-индуцированного фиброза (РИФ) по-прежнему остается актуальной [18]. В связи с противоречивостью информации в специализированной литературе, а также внедрением новых видов облучения, в частности, электронами, необходимо проведение доклинических исследований.

Цель исследования: иммуногистохимическая оценка коллагенов I и III типов в коже после локального однократного и фракционного облучения электронами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн эксперимента. Крысы породы Вистар (n=50) были поделены на группы: I – контрольная (n=20), которым вводили физиологический раствор; опытные группы были подвергнуты локальному облучению электронами: II – 8 Гр (n=10; однократно), III – 40 Гр (n=10, однократно), IV – СОД 78 Гр (n=10; в фракциях по 13 Гр в течение 6 суток). Животных всех групп умерщвляли путем введения высоких доз анестетика через 10 суток после облучения электронами: I – III группы на 10 сутки, IV группы на 15 сутки эксперимента.

Все манипуляции осуществляли в соответствии с Международными рекомендациями (ЕЭС, Страсбург, 1985), Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ЕЭС, Страсбург, 1986), Руководствами по проведению медико-биологических исследований по уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS), Правилами лабораторной практики и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Ионизирующее излучение. Животных подвергали локальному облучению кожи наружной поверхности бедра (мощность дозы 1 Гр/мин, энергия 10 МэВ и частота 9 Гц, размер поля – Ø 100 мм) с использованием линейного акселератора («NOVAC-11», Радиологическое отделение экспериментального корпуса МРНЦ имени А.Ф. Цыба, г. Обнинск, Россия).

Гистологическое исследование. Фрагменты кожи после фиксации в забуференном растворе формалина готовили по стандартному протоколу, окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные гистологические микропрепараты анализировали в 10 полях зрения светового микроскопа. Микроскопический анализ выполнялся с помощью системы видео-микроскопии (микроскоп Leica DM2000, Германия; камера Leica ICC50 HD). Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу. В качестве первичных использовали моноклональные антитела к Collagen-I (ThermoFisher, Clone COL-1, 1:200), Collagen-III (ThermoFisher, Clone FH-7A, 1:50), а вторичные – универсальные антитела (HiDef Detection™ HRP Polymer system, «Cell Marque», США). Количество коллагеновых волокон в срезах измеряли с помощью компьютерной программы анализа изображений (программное обеспечение BMI plus, BumMi Universe Co.) и выражали в процентах площади, занимаемой коллагеновыми волокнами в верхнем слое дермы. Окрашенные срезы оценивались с использованием модифицированной числовой шкалы от 0 до 3 [19].

Статистический анализ. Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Данные выражены как среднее значение ± стандартная ошибка. Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кожа контрольной группы состояла из эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы и гиподермы с придатками и многочисленными волосными фолликулами (рис. 1А). Повреждения кожи опытных групп напрямую коррелировали с дозой облучения. После РОД 8 Гр наблюдали локальное утолщение базального слоя и частичное расслоение рогового слоя, очаговую лейкоцитарную инфильтрацию сосочкового слоя дермы, периваскулярный отек, сладж эритроцитов в просвете расширенных кровеносных сосудов и сохраненные придатки кожи (рис. 1Б). После РОД 40 Гр отмечали уплощение и локальное отсутствие базального слоя и сглаженный сосочковый слой дермы, сладж эритроцитов в просвете расширенных кровеносных сосудов и деструкцию сальных желез, однако подкожно-жировая клетчатка и волосные фолликулы оставались интактными. Кроме того, выявлены микрополости со слущенными кератиноцитами и полиморфно-ядерным инфильтратом, образовавшиеся в результате нарушения целостности эпидермально-дермального сочленения (рис. 1В). Наибольшее поражение кожи наблюдали после облучения электронами в фракционном режиме (СОД 78 Гр): локальное отсутствие эпителия, сосочковый слой дермы сглаженный с обильным полиморфно-ядерным инфильтратом, сетчатый слой дермы и гиподерма отечны, волосные фолликулы и сальные железы деструктурированы. Структура коллагеновых волокон аморфна, а в расширенном просвете кровеносных сосудов сладж и агрегация эритроцитов с частичной отслойкой эндотелия (рис. 1Г).

При иммуногистохимическом исследовании образцов интенсивность окрашивания на коллагены I и III типов варьировала в зависимости от глубины повреждения кожи, индуцированного локальным облучением электронами. Наибольшую интенсивность иммуномечения на коллаген I типа наблюдали в группе фракционного облучения в СОД 78 Гр по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Статистически достоверное снижение степени маркирования обнаружили в той же группе при окрашивании на коллаген III типа. Во II (РОД 8 Гр) и III (РОД 40 Гр) группах интенсивность окрашивания на коллагены I и III

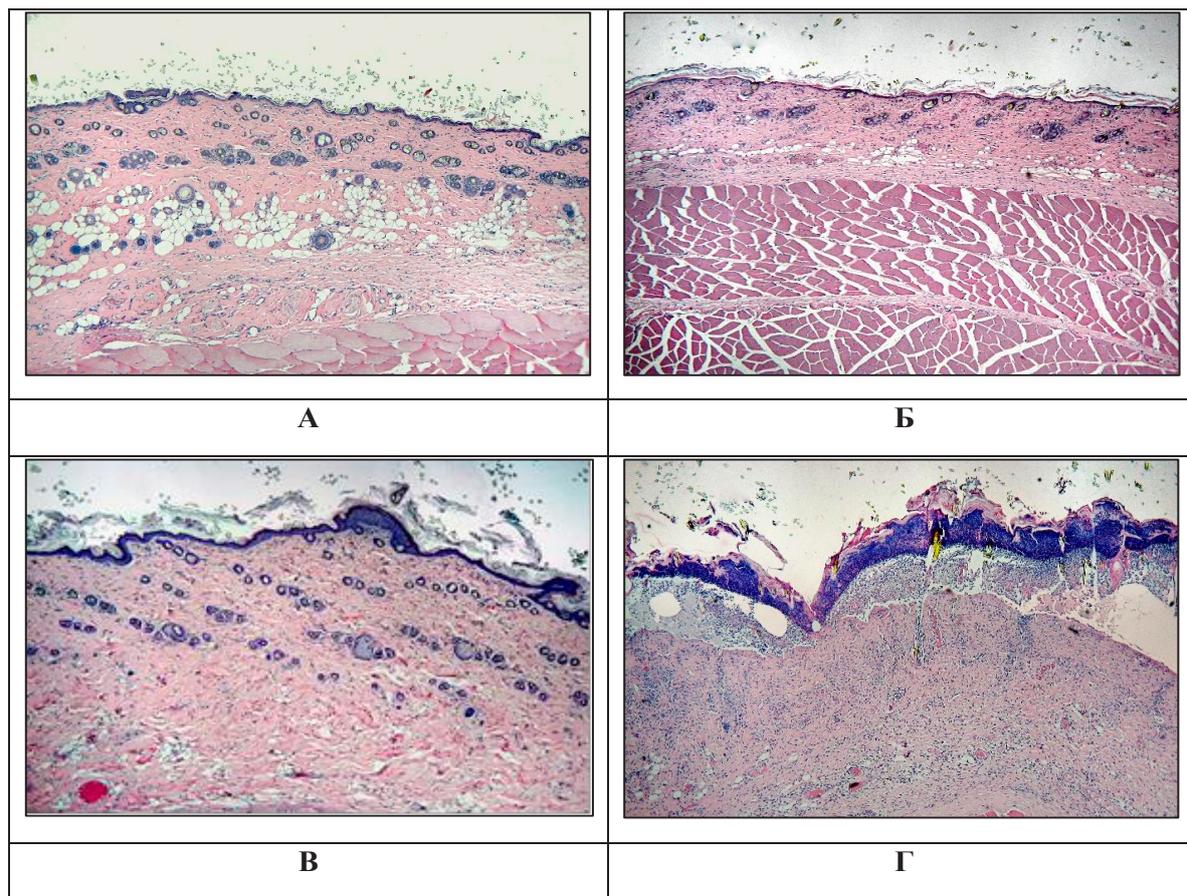


Рис. 1. Фрагменты кожи на 10 сутки (I – III группы) и 15 сутки (IV группа); окраска – гематоксилином и эозином, увелич. $\times 100$. А – контроль; Б – после однократного облучения электронами в дозе 8 Гр; В – после однократного облучения электронами в дозе 40 Гр; Г – после фракционного облучения электронами в суммарной дозе 78 Гр.

типов незначительно изменилась по сравнению с контролем (табл. 1).

Кроме того, выявлено незначительное снижение средней плотности коллагеновых волокон I типа после однократного облучения электронами в дозе 8 Гр по сравнению с контрольной группой, а после однократного облучения электронами в дозе 40 Гр – ее увеличение. После фракционного облучения электронами в суммарной дозе 78 Гр наблюдали статистически значимое увеличение

по сравнению с контрольной группой. Аналогичную иммуногистохимическую картину отмечали при окрашивании фрагментов кожи с антителами к коллагену III типа с достоверным увеличением их средней плотности в IV группе по сравнению с контролем. В образцах кожи опытных групп после облучения отмечали увеличение количества ИГХ-позитивных на коллагены I и III типов фибробластов, наиболее выраженное в группе фракционного облучения в СОД 78 Гр (рис. 2, рис. 3).

Таблица 1

Балльная оценка интенсивности иммуномечения на коллагены I и III типов.

Группа	Коллаген I типа M \pm SE	Коллаген III типа M \pm SE
Контроль	1,33 \pm 0,20	1,57 \pm 0,21
Однократное облучение, 8 Гр	1,25 \pm 0,17	1,20 \pm 0,17
Однократное облучение, 40 Гр	1,57 \pm 0,22	1,33 \pm 0,21
Фракционное облучение, 78 Гр	2,17 \pm 0,20*	0,63 \pm 0,11*

Примечание: * достоверно значимое различие по сравнению с контролем, $p < 0,05$

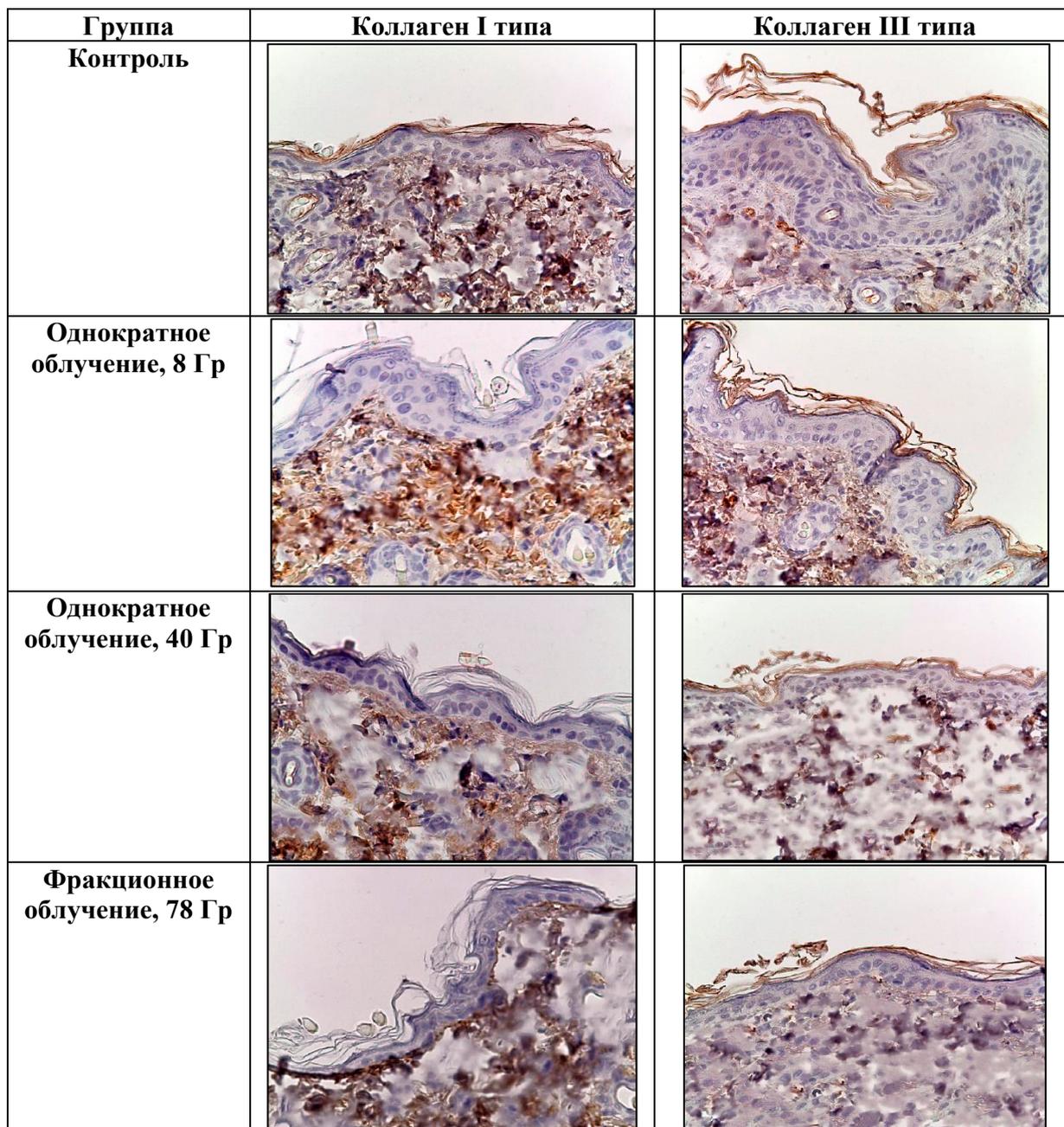


Рис. 3. Иммуногистохимическая картина кожи в контрольной и опытных группах. Докрашивание – гематоксилином, увелич. $\times 400$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено иммуногистохимической оценке влияния на синтез коллагена кожи и степень радиационно-индуцированного фиброза локального облучения электронами в разовых облучающих дозах (РОД) 8 Гр и 40 Гр и в фракционном режиме в суммарной облучающей дозе (СОД) 78 Гр.

Обнаруженное незначительное снижение плотности коллагеновых волокон после однократного локального облучения электронами

в дозе 8 Гр объясняется относительно низкой повреждающей способностью такой дозы [20], при которой микроскопический анализ кожи демонстрировал лишь частичное утолщение базального слоя и расслоение рогового слоя эпидермиса. При этом дерма оставалась интактной, что объясняет отсутствие различий метаболизма коллагена в этой группе по сравнению с контролем, так как большая часть коллагеновых волокон и фибробластов, продуцирующих их, расположена преимущественно в сосочковом слое дермы [21].

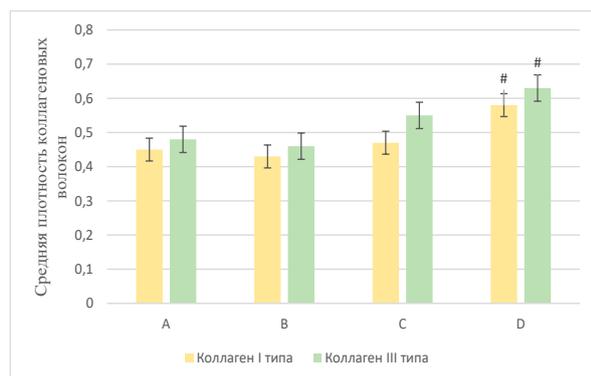


Рис. 2. Средняя плотность коллагеновых волокон в фрагментах кожи, иммуномеченных антителами к Collagen I и Collagen III. А – контрольная группа, В – группа, однократно облученная электронами в дозе 8 Гр, С – группа, однократно облученная электронами в дозе 40 Гр, D – группа, фракционно облученная электронами в суммарной дозе 78 Гр. Результаты представлены в виде средних значений \pm SE ($n = 10$). # – достоверное различие ($p < 0,05$) между контрольной группой и группой, фракционно облученной электронами.

Известно, что организация структурных компонентов кожи происходит при многих повреждающих воздействиях: ранение, термические и химические ожоги, облучение. В целом, во многих исследованиях сообщалось о фиброзе кожи после воспаления. В свою очередь, воспаление (радиационно-индуцированный дерматит, РИД) описывается как следствие воздействия ионизирующего излучения, которое способствует разрушению макромолекул и клеточных мембран с образованием активных форм кислорода (АФК), развивается оксидативный стресс, что подтверждается воспалительной инфильтрацией и нарушением строения соединительной ткани (т.е. уменьшением плотности коллагеновых волокон) [22; 23]. Например, АФК разрушают эндотелий кровеносных сосудов мелкого калибра, запуская клеточный воспалительный процесс [8]. Кроме того, сообщается об увеличении количества АФК-ассоциированных ферментов, которые направлены на захват и разрушение АФК, тем самым уменьшая повреждение кожи. Ключевая роль принадлежит металлопротеиназе-9, которая отвечает за ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназы, а также TGF- β 1, взаимосвязь которых в коже после облучения исследована недостаточно [17; 24].

После начальной реакции на радиационные повреждения клетки межклеточного вещества приступают к регенерации поврежденных структур. Наиболее частым исходом этого процесса считается производство коллагеновых волокон, то есть фиброз. Причем, в некоторых случаях этот про-

цесс, вероятно, может протекать бесконтрольно в результате срыва регуляторных механизмов после облучения в высоких дозах при тотальном поражении глубоких слоев кожи, что было подтверждено результатами нашего исследования после однократного облучения электронами в дозе 40 Гр (III группа) и фракционного облучения электронами в суммарной дозе 78 Гр (IV группа) и согласуется с мнением других авторов [16].

По результатам иммуногистохимического исследования увеличение дозы и кратности облучения привело к гиперактивации синтеза коллагена вследствие интенсификации сигнальных путей, вероятно ответственных за фиброз [18; 22]. В нашем исследовании было выявлено увеличение иммуномечения на коллагены I и III типов во фрагментах кожи после облучения электронами в высоких дозах, причем фракционное облучение в СОД 78 Гр привело к наиболее активной продукции коллагеновых волокон, плотность которых в этой группе оказалась достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Такой результат воздействия облучения был описан в единичных исследованиях кожи и называется радиационно-индуцированным фиброзом [18].

Таким образом, после локального облучения электронами однократно в низкой дозе (8 Гр) риск развития РИФ минимален, так как, с высокой долей вероятности, остаются интактными глубокие слои кожи, в которых располагаются фибробласты и происходит синтез коллагеновых волокон. Однако, при увеличении дозы облучения по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований наблюдали интенсификацию коллагенообразования и признаки радиационно-индуцированного фиброза кожи как исхода РИД, максимально выраженные в группе фракционного локального облучения электронами, причем важную роль играло не только разрушение глубоких слоев кожи с нарушением регуляции коллагенообразования, но и, вероятно, длительность воздействия повреждающего фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне локального облучения электронами во фракционном режиме в СОД 78 Гр происходит значительное увеличение экспрессии коллагенов I и III типов и развитие признаков радиационно-индуцированного фиброза кожи. В то же время, после однократного облучения в РОД 8 Гр и 40 Гр описанные иммуногистохимические изменения были незначительными и напрямую коррелировали с дозой ионизирующего излучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perez M., Abisaad J. A., Rojas K. D., Marchetti M. A., Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):255-268. doi:10.1016/j.jaad.2021.12.066.
2. Cives M., Mannavola F., Lospalluti L. Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5394. doi:10.3390/ijms21155394.
3. Pashazadeh A., Boese A., Friebe M. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(8):831-839. doi:10.1080/09546634.2019.1573310.
4. Chua B., Jackson J. E., Lin C., Veness M. J. Radiotherapy for early non-melanoma skin cancer. *Oral Oncol*. 2019;98:96-101. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.09.018.
5. Locke J., Karimpour S., Young G., Lockett M. A., Perez C. A. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):748-755. doi:10.1016/s0360-3016(01)01656-x.
6. Jackson S. P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-1078. doi:10.1038/nature08467.
7. Mehta S. R., Suhag V., Semwal M., Sharma N. Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(2):158-162. doi:10.1016/S0377-1237(10)80132-7.
8. Yoshimura M., Itasaka S., Harada H., Hiraoka M. Microenvironment and radiation therapy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:685308. doi:10.1155/2013/685308.
9. Lumniczky K., Sáfrány G. The impact of radiation therapy on the antitumor immunity: local effects and systemic consequences. *Cancer Lett*. 2015;356(1):114-125. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.024.
10. Brix N., Tiefenthaler A., Anders H., Belka C., Lauber K. Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. *Immunol Rev*. 2017;280(1):249-279. doi:10.1111/imr.12573.
11. Trojanowska M., LeRoy E. C., Eckes B., Krieg T. Pathogenesis of fibrosis: type 1 collagen and the skin. *J Mol Med (Berl)*. 1998;76(3-4):266-274. doi:10.1007/s001090050216.
12. Bentzen S., Overgaard M. Clinical Radiobiology and Normal-Tissue Morbidity after Breast Cancer Treatment. *Advances in Radiation Biology*. 1994;18:25-51. doi:10.1016/B978-0-12-035418-4.50006-5.
13. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J., et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol*. 2000;35(3):307-316. doi:10.1016/s0531-5565(00)00098-x.
14. Zhang J. A., Yin Z., Ma L. W., et al. The protective effect of baicalin against UVB irradiation induced photoaging: an in vitro and in vivo study. *PLoS One*. 2014;9(6):e99703. Published 2014 Jun 20. doi:10.1371/journal.pone.0099703.
15. Riekkki R., Jukkola A., Sassi M. L., et al. Modulation of skin collagen metabolism by irradiation: collagen synthesis is increased in irradiated human skin. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):874-880. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03465.x.
16. Riekkki R., Parikka M., Jukkola A., Salo T., Risteli J., Oikarinen A. Increased expression of collagen types I and III in human skin as a consequence of radiotherapy. *Arch Dermatol Res*. 2002;294(4):178-184. doi:10.1007/s00403-002-0306-2.
17. da Silva Santin M., Koehler J., Rocha D. M., et al. Initial damage produced by a single 15-Gy x-ray irradiation to the rat calvaria skin. *Eur Radiol Exp*. 2020;4(1):32. Published 2020 Jun 5. doi:10.1186/s41747-020-00155-4.
18. Borrelli M. R., Shen A. H., Lee G. K., Momeni A., Longaker M. T., Wan D. C. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg*. 2019;83(4S Suppl 1):S59-S64. doi:10.1097/SAP.0000000000002098.
19. Abramov Y., Golden B., Sullivan M., et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen*. 2007;15(1):80-86. doi:10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x.
20. Soreff C. M., Fahl W. E. A new strategy to prevent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia using topically applied vasoconstrictor. *Int J Cancer*. 2015;136(1):195-203. doi:10.1002/ijc.28961
21. Blair M. J., Jones J. D., Woessner A. E., Quinn K. P. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(3):127-143. doi:10.1089/wound.2019.1021.
22. Martin M., Lefaix J., Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):277-290. doi:10.1016/s0360-3016(00)00435-1.
23. Sultan S. M., Stern C. S., Allen R. J., et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(2):363-372. doi:10.1097/PRS.0b013e31821e6e90.
24. Smigiel K. S., Parks W. C. Matrix Metalloproteinases and Leukocyte Activation. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:167-195. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.01.003.

ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ В СИСТЕМЕ ПРО- /АНТИОКСИДАНТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Павлюченко И. И., Прозоровская Ю. И., Клименко Я. В., Плотникова Е. Ю., Storozhuk A. P.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КубГМУ), 350063, ул. Митрофана Седина 4, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Прозоровская Юлия Игоревна, аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», e-mail: julia.prozorovskaya@yandex.ru

For correspondence: Prozorovskaya Yu. Igorevna, postgraduate student of the Department of Biology with a course in Medical Genetics, Kuban State Medical University, e-mail: julia.prozorovskaya@yandex.ru

Information about authors:

Pavluchenko I. I., <http://orcid.org/0001-0001-7080-7641>

Prozorovskaya Yu. I., <http://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

Klimenko Ya. V., <http://orcid.org/0000-0002-1470-2391>

Plotnikova E. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-6452-4407>

Storozhuk A. P., <http://orcid.org/0000-0002-6031-5483>

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это одно из часто встречающихся коморбидных заболеваний при артериальной гипертензии (АГ). Отмечено, что АГ встречается более чем у 50% больных хронической обструктивной болезнью легких. При сочетании данных патологий выделяют ряд общих патофизиологических механизмов, основным из которых является окислительный стресс. Для объективной оценки метаболических сдвигов при коморбидной патологии – ХОБЛ и АГ, необходимо оценить уровень окислительного стресса. В работе приводятся данные проведенного исследования состояния баланса в системе про- /антиоксиданты наблюдаемых групп пациентов с ХОБЛ, АГ и контрольной группы, который оценивался по активности ферментов системы антиоксидантной защиты и уровню малонового диальдегида. Отмечается, что у всех наблюдаемых групп пациентов имеет место активация процессов свободно-радикального окисления с накоплением продуктов избыточной пероксидации биомолекул. Наибольший уровень малонового диальдегида отмечается в группе пациентов с ХОБЛ и АГ ($10,8 \pm 0,62$ мкмоль/л). Уровень показателя активности супероксиддисмутазы на 30% превышен у пациентов с ХОБЛ и АГ, ХОБЛ без АГ относительно контрольной группы. На фоне увеличения супероксиддисмутазы в наблюдаемых группах пациентов установлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателя активности глутатион-S-трансферазы по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о снижении его потенциала в системе антиоксидантной защиты. При анализе результатов активности каталазы установлено статистически значимое снижение ее активности относительно показателей группы контроля ($p < 0,05$). При этом наименьшие значения активности каталазы отмечены у пациентов группы с ХОБЛ без АГ – на 25% ниже уровня контрольной группы ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и АГ на фоне течения болезни отмечается сдвиг системы про- /антиоксиданты в сторону первого звена с формированием окислительного стресса, выраженность которого имеет прямую связь с тяжестью, стадией, длительностью заболевания и с коморбидностью.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидантная защита, коморбидная патология, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза, малоновый диальдегид, прооксиданты.

FEATURES OF SHIFTS IN PRO- /ANTIOXIDANTS SYSTEM IN WITH MULTIFACTOR AND COMORBID PATIENTS

Pavluchenko I. I., Prozorovskaya Yu. I., Klimenko Ya. V., Plotnikova E. Yu., Storozhuk A. P.

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common comorbid diseases in arterial hypertension (AH). It was noted that hypertension occurs in more than 50% of chronic obstructive pulmonary disease patients. When these pathologies are combined, a number of common pathophysiological mechanisms are distinguished, the main of which is oxidative stress. For an objective assessment of metabolic shifts in comorbid pathology – COPD and hypertension, it is necessary to assess the level of oxidative stress. The paper presents data from a study of the state of balance in the pro-/antioxidants system of the observed groups of patients with COPD, hypertension and the control group, which was evaluated by the activity of enzymes of the antioxidant defense system and the level of malondialdehyde. It is noted that activation of free radical oxidation processes with accumulation of products of excessive peroxidation of biomolecules takes place in all observed groups of patients. The highest level of malondialdehyde

was observed in the group of patients with COPD and hypertension ($10,8 \pm 0,62$ mmol/L). The level of superoxide dismutase activity index was 30% higher in patients with COPD and hypertension, COPD without hypertension relative to the control group. Against the background of an increase in superoxide dismutase in the observed groups of patients, a statistically significant ($p < 0,001$) decrease in the glutathione-S-transferase activity index was found compared with the control group, which may indicate a decrease in its potential in the antioxidant defense system. When analyzing the results of catalase activity, a statistically significant decrease in its activity was found relative to the indicators of the control group ($p < 0,05$). At the same time, the lowest values of catalase activity were noted in patients with COPD without hypertension – 25% lower than the level of the control group ($p < 0,001$). Thus, in patients with COPD and hypertension, against the background of the course of the disease, there is a shift of the pro- / antioxidants system towards the first link with the formation of oxidative stress, the severity of which has a direct relationship with the severity, stage, duration of the disease and with comorbidity.

Key words: oxidative stress, antioxidant protection, comorbid pathology, superoxide dismutase, catalase, glutathione transferase, malondialdehyde, prooxidants.

Гипертоническая болезнь — хроническое многофакторное заболевание, основным симптомом которого является повышение артериального давления выше пороговых значений. Этиология гипертонической болезни до конца не изучена. Выявлен ряд факторов, которые связывают с повышением артериального давления. К ним относятся: возраст, избыточная масса тела, избыточное потребление натрия, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, наследственная предрасположенность [1]. При развитии артериальной гипертензии (АГ) выделяют ряд ключевых патогенетических звеньев, ведущими из которых является активация симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, дисфункция эндотелия.

В 1939 г. И. Пейджом выдвинута мозаичная теория развития АГ, которая впоследствии была обновлена и дополнена. Согласно этой теории, в развитии АГ принимают участие следующие факторы: окислительный стресс (ОС), воспаление, особый микробиом, симпатoadренальная система, почечные механизмы, генетика, обмен натрия [2].

Отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности. Наиболее часто встречаемым коморбидным заболеванием при АГ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). При сочетании данных патологий выделяют ряд общих патофизиологических и патохимических механизмов, основными из которых являются ОС и воспаление [3].

Состояние, при котором отмечается значительный дисбаланс в системе про- /антиоксиданты, с превалированием прооксидантного звена, характеризуется как ОС, который является одним из наиболее распространённых видов стресса у живых организмов и наблюдается при многих заболеваниях и патологических состояниях у человека [4]. К прооксидантным факторам относятся различные агенты, вызывающие ОС посредством генерации активных форм кислорода (АФК), либо путем блокировки или истощения ресурсов системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

При этом АФК образуются либо как побочный продукт митохондриального дыхания или метаболизма, либо за счет функционирования в особых режимах специфических ферментов, в частности, таких как супероксиддисмутаза (СОД), глутатион-S-трансфераза (Г-S-T), каталаза (КАТ), пероксиредоксины и миелопероксидаза [4].

Система АОЗ организма человека – это многоуровневая, мультифакторная система, в которой можно выделить ферментные и неферментные компоненты. К антиоксидантам относятся вещества, которые ингибируют окисление. К наиболее изученным эндогенным факторам системы АОЗ относятся следующие антиоксидантные ферменты: СОД, КАТ и Г-S-T. К неферментным антиоксидантам относятся: аскорбиновая кислота, токоферол, β-каротин, тиолсодержащие вещества (глутатион) и пр.

СОД — это группа ферментов металлопротеиновой природы, способных катализировать превращение супероксидного аниона ($\bullet O_2^-$) в перекись водорода (H_2O_2) [5]. Это самый эффективный антиоксидантный фермент у человека, относящийся к ферментам первой линии АОЗ. Изменение активности СОД наблюдается при многих заболеваниях, патологических и физиологических состояниях, что важно для контроля функционирования системы АОЗ [5].

КАТ – это тетрамерный гемовый белок, катализирующий реакцию разложения, образующийся в процессе биологического окисления пероксида водорода на воду и молекулярный кислород, а также способный окислять в присутствии перекиси водорода низкомолекулярные спирты и нитриты [6]. При низкой активности фермента может накапливаться пероксид водорода, который под влиянием различных факторов может превращаться в более агрессивные АФК.

Г-S-T является компонентом второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков или активным участником реакций детоксикации. Данный фермент участвует в дезактивации ряда токсичных веществ эндогенной и экзогенной природы, в том числе и АФК, и, таким образом,

обеспечивает уменьшение степени выраженности ОС [7].

Активность ферментов и уровень неферментных факторов системы АОЗ претерпевает значительные изменения при различных заболеваниях и многих физиологических и патологических состояниях, при этом изменения могут носить разный по выраженности и направленности характер, в зависимости от уровня и длительности прооксидантной нагрузки [8].

Степень ОС можно определить как по изменению состояния системы АОЗ, так и с помощью прооксидантных биомаркеров, в частности, малонового диальдегда (МДА). МДА – это короткоживущее соединение, образующееся в организме при деградации полиненасыщенных жиров с участием АФК в неконтролируемых реакциях перекисного окисления. Уровень МДА значительно повышается при ОС [9]. Наиболее объективные данные об ОС получают при одновременном определении состояния антиоксидантного и прооксидантного звеньев системы про- /антиоксиданты, что важно для оценки степени выраженности метаболических сдвигов при различных заболеваниях и их стадиях, а также для коррекции терапии и, при необходимости, дополнительного включения в схемы лечения препаратов антиоксидантного и антигипоксикантного действия.

Цель данной работы – изучить особенности сдвигов в системе про- /антиоксиданты у пациентов с различными заболеваниями и коморбидными состояниями, такими как ХОБЛ, АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разрешение было получено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России (протокол № 92 от 13.10.2020г.). Набор пациентов осуществлялся на базе «Городская поликлиника № 25» МЗ КК, ККБ № 2 МЗ КК. У всех пациентов было взято информированное добровольное согласие.

Изучались три группы пациентов. В 1-ю группу (n=78) были включены пациенты с диагнозом АГ высокого риска, в возрастном диапазоне от 27 до 75 лет (количество мужчин – 24, женщин – 54), во 2-ю группу (n=62) – пациенты с коморбидной патологией ХОБЛ и АГ, в возрастном диапазоне от 47 до 74 лет (количество мужчин – 48, женщин – 14), и в 3-ю группу (n=22) были включены пациенты с ХОБЛ без АГ, в возрастном диапазоне от 42 до 73 лет (количество мужчин – 12, женщин – 10). Группу контроля составили условно

здоровые лица без установленной соматической патологии соответствующего возраста и пола (n=22), в возрастном диапазоне от 20 до 73 лет (количество мужчин – 4, женщин – 17).

Диагноз был выставлен на основании жалоб, анамнеза, данных клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям.

Критериями исключения являлись: отсутствие добровольного информированного согласия больного, инфекционные заболевания, злокачественное новообразование любой локализации, профессиональные заболевания, вторичная АГ, левожелудочковая сердечная недостаточность стадии ПА, ПВ, неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования, наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.

Материалом для исследования особенностей сдвигов в системе про- /антиоксиданты в плазме крови послужила цельная венозная кровь, которая забиралась однократно в пробирки соответствующих характеристик при включении пациента в исследование. Далее данную кровь использовали для получения гемолизата эритроцитов по известной методике [10], который служил непосредственным объектом изучения.

Состояние баланса в системе про- /антиоксиданты организма наблюдаемых групп пациентов и контрольной группы оценивалось по активности ферментов системы АОЗ и уровню продуктов ПОЛ – малонового диальдегда в крови. Для расчёта уровня МДА использовали методику, основанную на определении МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты [11]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли с помощью методики, основанной на определении скорости ингибирования окисления адреналина [12]. Активность каталазы (КАТ) определяли согласно методике Королук М.А. и соавт. [13], активность глутатионтрансферазы (Г-S-T) исследовали по методике, описанной Карпищенко А.И. [14].

Статистическая обработка.

Статистический анализ количественных показателей в клинических характеристиках пациентов произведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), множественные попарные сравнения выполнены с помощью критерия Тьюки. Статистически значимыми признаны показатели при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартной ошибкой. Расчеты выполнены с помощью программы The Jamovi project (2022) (Version 2.3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты исследования были статистически обработаны и сформированы в виде таблицы (табл. 1). Анализируя представ-

ленные выше показатели системы про-/антиоксиданты у наблюдаемых больных и группы контроля, можно констатировать, что у всех обследуемых пациентов имеет место в той или иной мере выраженности ОС, который проявлялся на-

Таблица 1

Показатели системы про-/антиоксиданты у исследуемых групп пациентов

Показатель/группы наблюдения	МДА (мкМоль/л)	СОД (ус.ед)	КАТ (нМоль H ₂ O ₂ /мг Hb)	Г-S-T (мМоль/мин/мг Hb)
1-я гр.	8,67±0,55***^	68,59±1,43*^^###	35,39±0,89**^	35,83±1,24***#
2-я гр.	10,8±0,62***\$\$	77,26±1,84***^^	37,94±0,83*^\$\$	35,11±1,31***\$
3-я гр.	7,02±0,78*\$\$	77,06±1,86***###	32,34±1,76***\$\$	27,34±3,05***#\$
Контр. группа	4,71±0,29	59,44±3,4	43,15±2,15	52,58±2,82

Примечание: * - различия между группой исследования и группой контроля при $p < 0,05$ (** - при $p < 0,01$, *** - при $p < 0,001$); ^ - различия между группой исследования ХОБЛ + АГ и группой АГ при $p < 0,05$ (^ - при $p < 0,01$, ^^ - при $p < 0,001$); # - различия между группой исследования ХОБЛ без АГ и группой АГ при $p < 0,05$ (## - при $p < 0,01$, ### - при $p < 0,001$); \$ - различия между группой исследования ХОБЛ с артериальной гипертензией и группой ХОБЛ без АГ при $p < 0,05$ (\$ - при $p < 0,01$, \$\$ - при $p < 0,001$).

рушениями в работе системы АОЗ и активацией процессов ПОЛ.

Полученные в ходе исследования данные сформированы и представлены в виде таблицы и графика (рис. 1.)

Одним из главных биомаркеров ПОЛ является МДА. У всех наблюдаемых групп пациентов установлены статистически значимые отличия в показателях МДА по сравнению с контрольной группой в сторону повышения этого показателя. Средний показатель МДА в контрольной группе составил $4,71 \pm 0,29$ мкМоль/л. Наибольший уровень МДА отмечается в группе пациентов 2-й группы (ХОБЛ и АГ), который составил $10,8 \pm 0,62$ мкМоль/л, что на 130% выше уровня контрольной группы ($p < 0,001$). У группы пациентов 3-й группы (ХОБЛ без АГ) уровень МДА составил $7,02 \pm 0,78$ мкМоль/л, что на 49% выше уровня контрольной группы ($p < 0,05$). У пациентов 1-й группы (АГ) уровень МДА составил $8,67 \pm 0,55$ мкМоль/л, что на 84% выше уровня контрольной группы ($p < 0,001$). Таким образом, можно констатировать, что у всех пациентов наблюдаемых групп имеет место активация процессов свободно-радикального окисления с накоплением продуктов избыточной пероксидации биомолекул. Во 2-й группе пациентов, с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ, установлен наиболее высокий показатель МДА, что позволяет предположить наличие выраженного ОС у них.

Защиту от агрессивного действия свободных радикалов осуществляют антиоксидантные ферменты. К первой линии системы АОЗ клеток от-

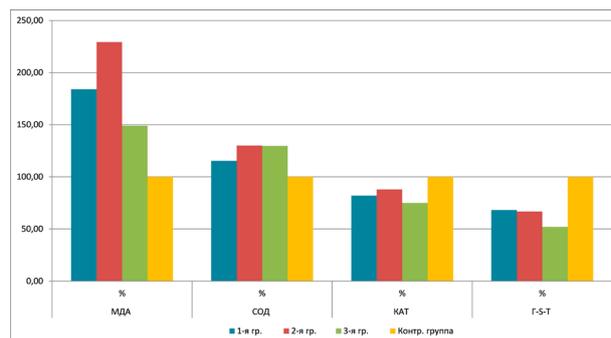


Рис.1. Показатели системы про-/антиоксиданты у исследуемых групп пациентов

носится СОД. При анализе полученных результатов показателей СОД установлено, что у всех групп пациентов отмечается активация данного компонента АОЗ по сравнению с группой контроля. Наиболее высокий уровень показателя активности СОД отмечен у пациентов 2-й (ХОБЛ с АГ) и 3-й (ХОБЛ без АГ) групп, что свидетельствует о более выраженном напряжении ферментного звена системы АОЗ у них. Средний показатель активности СОД в контрольной группе составил $59,44 \pm 3,4$ ус.ед. У пациентов 2-й и 3-й групп уровень СОД был в среднем на 30% выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$). У пациентов 1-й группы (АГ) уровень СОД составил $68,59 \pm 1,43$ ус.ед, что на 15% выше уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Как видно из представленных выше данных, все изменения носили статистически значимый характер в сравнении с контрольной группой.

На фоне увеличения показателя СОД у пациентов наблюдаемых групп установлены статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателя активности Г-S-T по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о снижении потенциала этого звена системы АОЗ. При этом наименьшее значение Г-S-T отмечено у пациентов 3-й группы с ХОБЛ. Уровень Г-S-T в данной группе на 48% ниже относительно показателей контрольной группы ($p < 0,001$) и на 23% ниже пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$). Это позволяет сделать предположение о том, что у данных пациентов наблюдается более высокий уровень напряжения в системе АОЗ и имеет место нарушения в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков во вторую фазу детоксикации, непосредственным участником которой является Г-S-T.

При анализе результатов активности КАТ, фермента второй линии системы АОЗ клеток, установлено статистически значимое снижение ее активности относительно показателей группы контроля ($p < 0,05$). При этом наименьшие значения активности КАТ отмечены у пациентов 3-й группы с ХОБЛ без АГ (на 25% ниже уровня контрольной группы, $p < 0,001$). У пациентов 1-й и 2-й групп снижение составило 12-18% относительно показателей контрольной группы. Полученные данные могут свидетельствовать о более выраженном снижении потенциала антиоксидантной защите у пациентов с ХОБЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у всех наблюдаемых групп пациентов имеет место значительная активация процессов ПОЛ, что свидетельствует о выраженной прооксидантной нагрузке на организм больного. Первичные, промежуточные и конечные продукты ПОЛ, прежде всего МДА, обладают высокой реакционной способностью и доказанной мембрано- и цитотоксичностью. Кроме этого, продукты избыточной перекисидации биомолекул являются важной составной частью синдрома эндогенной интоксикации, который тесно связан с синдромом ОС, развивающегося на фоне дисбаланса в системе про-/антиоксиданты в сторону превалирования второго звена системы.

Это подтверждено проведенным исследованием, в котором установлено, что показатели системы АОЗ у всех групп пациентов имели неблагоприятные сдвиги. Следует отметить, что более выраженные изменения в показателях системы АОЗ выявлены у группы пациентов с ХОБЛ, у которых установлен более высокий уровень ПОЛ по МДА и более значимые отклонения в показателях ферментного звена системы АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков (СОД, КАТ,

Г-S-T). Это можно объяснить тем, что у данной группы больных заболевание сопровождается хроническим воспалительным процессом, нарушениями гемодинамики, гипоксией и гипознергетическими процессами в тканях, что является ведущими патобиохимическими и патогенетическими звеньями развития ОС и эндогенной интоксикации.

Реакция системы АОЗ на метаболические сдвиги в организме больных с мультифакторальной патологией и коморбидными состояниями проявляется в изменении активности ее ферментного звена, при этом, зачастую наблюдаются разнонаправленные изменения активности отдельных ферментов, в зависимости от стадии заболевания, длительности и тяжести болезни, в результате чего усиливается прооксидантная нагрузка на организм, что было подтверждено приведенными исследованиями. Активность СОД у наблюдаемых пациентов была повышенной, а активность КАТ и Г-S-T снижена, что является неблагоприятным фактом в работе защитно-адаптационных систем организма и может стать причиной дополнительного образования АФК, так как при функционировании СОД образуется перекись водорода, в ее обезвреживании участвует КАТ и ферменты глутатионовой системы, сниженная активность которых может стать проблемой в этих процессах. Перекись водорода, при ее избыточном образовании и нарушении утилизации, является источником образования других, более агрессивных АФК, в частности, гидроксилрадикала, в реакциях Фентона и Хабера-Вайсса.

Все полученные данные дают основание рекомендовать пациентам, у которых можно прогнозировать и установить развитие ОС, включение в комплексные схемы лечения препаратов с доказанной антиоксидантной и антигипоксикантной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХОБЛ и АГ на фоне течения болезни отмечается сдвиг системы про-/антиоксиданты в сторону первого звена с формированием такого общепатологического состояния, как ОС, выраженность которого имеет прямую связь с тяжестью, стадией, длительностью заболевания и с коморбидностью.

Наиболее наглядными маркерами ОС являются продукты ПОЛ, в частности, МДА, определение которого не требует сложного оборудования, особой подготовки, а также является экономичным.

Изменение активности отдельных ферментов системы АОЗ при патологии может носить разнонаправленный характер, что важно учитывать при оценке оксидативных сдвигов при различных заболеваниях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по артериальной гипертензии МЗ РФ 2022. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf. Ссылка активна на 30.01.2023.

2. Harrison D. G., Coffman T. M., Wilcox C. S. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021 Apr 2;128(7):847-863. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082.

3. Национальные клинические рекомендации диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией РНМОТ 2017. Доступно по: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/ХОБЛ%20и%20АГ%20Малявин_250618.pdf. Ссылка активна на 30.01.2023.

4. Павлюченко И. И., Дыдышко Е. И., Охременко О. С. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24(5):59-62. doi:10.25207/1608-6228-2017-24-5-59-62.

5. Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020 Sep 14;9(9):864. doi:10.3390/antiox9090864.

6. Nandi A., Yan L. J., Jana C. K., Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 11;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090.

7. Robaczewska J., Kedziora-Kornatowska K., Kozakiewicz M., Zary-Sikorska E., Pawluk H., Pawluszak W., Kedziora J. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Jun;67(3):331-7.

8. Montani D., Chaumais M. C., Guignabert C., Günther S., Girerd B., Jaïs X., Algalarrondo V., Price L. C., Savale L., Sitbon O., Simonneau G., Humbert M. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2014 Feb;141(2):172-91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002.

9. Sri Iswari R., Dafip M., Purwantoyo E. Malondialdehyde (MDA) Production in Atherosclerosis Supplemented with Steamed Tomato. *Pak J Biol Sci.* 2021 Jan;24(3):319-325. doi:10.3923/pjbs.2021.319.325.

10. Lippi G., Cervellin G., Favalaro E.J., Plebani M. Организация работы с гемолизированными образцами. *Лабораторная служба.* 2017;6(2):3846. doi: 10.17116/labs20176238-46.

11. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии.* М.: Медицина, 1977;37: 66-68.

12. Патент РФ на изобретение № 2144674 С1. Оpubл. 20.01.2000. Бюл.№2. Сирота Т. В. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений. Доступно по: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2272074C1_20060320?q=Патент%20№%202144674%20&from=search_simple&hash=1821000229. Ссылка активна на 08.02.2023.

13. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988;1:16-19.

14. Карпищенко А. И. Методика определения показателей системы глутатиона в лимфоцитах человека. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1997;12:41-42.

REFERENCES

1. Clinical recommendations for arterial hypertension of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf. Accessed January 30,2023.

2. Harrison D. G., Coffman T. M., Wilcox C. S. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021 Apr 2;128(7):847-863. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082.

3. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. 2017. Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/ХОБЛ%20и%20АГ%20Малявин_250618.pdf. Accessed January 30,2023.

4. Pavlyuchenko I. I., Dydysenko E. I., Okhremenko O. S. Comparative analysis of indicators of the antioxidant protection system in patients with hypothyroidism and COPD. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(5): 59-62. doi:10.25207/1608-6228-2017-24-5-59-62.

5. Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020 Sep 14;9(9):864. doi: 10.3390/antiox9090864.

6. Nandi A., Yan L. J., Jana C. K., Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 11;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090.

7. Robaczewska J., Kedziora-Kornatowska K., Kozakiewicz M., Zary-Sikorska E., Pawluk H., Pawluszak W., Kedziora J. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Jun;67(3):331-337.

8. Montani D., Chaumais M. C., Guignabert C., Günther S., Girerd B., Jaïs X., Algalarrondo V., Price L. C., Savale L., Sitbon O., Simonneau G., Humbert M. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2014 Feb;141(2):172-91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002.
9. Sri Iswari R., Dafip M., Purwantoyo E. Malondialdehyde (MDA) Production in Atherosclerosis Supplemented with Steamed Tomato. *Pak J Biol Sci.* 2021 Jan;24(3):319-325. doi: 10.3923/pjbs.2021.319.325.
10. Lippi G., Cervellin G., Favaloro E.J., Plebani M. Organization of work with hemolysed samples. *Laboratory service.* 2017;6(2):3846. (In Russ.). doi: 10.17116/labs20176238-46.
11. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry.* M.: Medicine, 1977;37:66-68. (In Russ.).
12. Patent 2144674 C1. Publ. January 20, 2000. Sirota T. V. Method for determining the antioxidant activity of superoxide dismutase and chemical compounds. Available at: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2272074C1_20060320?q=Патент%20№%202144674%20&from=search_simple&hash=1821000229. Accessed February 8, 2023. (In Russ.)
13. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratory business.* 1988;1:16-19.
14. Karpishchenko A.I. Methodology for determining the indicators of the glutathione system in human lymphocytes. *Clinical laboratory diagnostics.* 1997;12:41-42.

УДК: 616.89-008:577

DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-2-39-45

ИЗМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОТОКСИКОЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Попова М. А., Любченко Д. А., Попов К. А., Губаз С. Г., Сторожук А. П., Цымбалов О. В.,

Быков И. М. (мл)

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КубГМУ), 350063, ул. Митрофана Седина 4, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Попов Константин Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, ФГБОУ ВО КубГМУ, e-mail: naftalin444@mail.ru

For correspondence: Konstantin A. Popov, PhD, Associate professor of the department of fundamental and clinical biochemistry, Kuban state medical university, e-mail: naftalin444@mail.ru

Information about authors:

Popova M. A., <https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Lubchenko D. A., <http://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Popov K. A., <http://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Gubaz S. G., <http://orcid.org/0009-0005-2661-3563>

Storozhuk A. P., <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

Tsymbalov O. V., <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

Bykov I. M. (j-r), <http://orcid.org/0000-0002-9514-0836>

РЕЗЮМЕ

В работе представлен анализ изменений флуоресцентных показателей крови, характеризующих состояние окислительного гомеостаза и эндотоксикоза, у больных с аддиктивными расстройствами, вызванными злоупотреблением наркотиков. Для проведения исследования были сформированы 3 группы испытуемых лиц мужского пола: здоровые добровольцы (1-я группа, n=15), основные группы были представлены больными с синдромом зависимости от опиоидов (2-я группа, n=12) или психостимуляторов (3-я группа, n=10). Кровь у испытуемых лиц забирала трижды: 1) до лечения; 2) после окончания дезинтоксикационного курса терапии; 3) после проведения курса реабилитации. В плазме крови определяли интенсивность собственной флуоресценции триптофанилов, флуоресценции зонда 1,8-АНС, уровень битирозина и флуоресцентных продуктов окислительных повреждений белков (FLOPs). В результате проведенных исследований в плазме крови больных 3-й группы был выявлен более высокий уровень FLOPs и битирозина, превышающий контрольные значения на 21-53%. На фоне дезинтоксикации уровень маркеров окислительного стресса в крови снижался, достигая контрольных значений в биожидкости больных 2-й группы, однако в крови больных 3-й группы оставался увеличенным даже после проведения реабилитации. На 3-м этапе наблюдения в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов уровень FLOP 400 оставался увеличенным на 38%. Собственная интенсивность флуоресценции ароматических аминокислот белков была снижена в плазме крови больных обеих основных групп на 12-13% только до начала лечения. При этом были выявлены низкие значения интенсивности флуоресценции 1,8-АНС в крови больных с синдромом зависимости от опиоидов на всех 3-х этапах наблюдения. В результате было показано, что оценка окислительного стресса и эндотоксикоза у больных наркологического профиля может проводиться с использованием флуоресцентных методик. На основании сохранения дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы после реабилитационного курса следует рассмотреть возможность усиления медикаментозной терапии антиоксидантами, а для лабораторного мониторинга использовать определение FLOPs.

Ключевые слова: психоактивные вещества, опиоиды, психостимуляторы, окислительный стресс, эндогенная интоксикация, флуоресценция.

CHANGES IN OXIDATIVE STRESS AND ENDOTOXICOSIS FLUORESCENT MARKERS IN PATIENT'S BLOOD WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCES DEPENDENCE SYNDROME

Popova M. A., Lubchenko D. A., Popov K. A., Gubaz S. G., Storozhuk A. P., Tsymbalov O. V., Bykov I. M. (j-r)

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The article presents an assessment of changes in fluorescent blood parameters that characterize the state of oxidative homeostasis and endotoxycosis in patients with psychoactive substance dependence syndrome. The study was performed with the participation of 3 groups of male subjects: the 1st group consisted of healthy volunteers (n=15), the 2nd group was represented by patients with opioid dependence syndrome (n=12), the 3rd group was represented by patients with psychostimulant dependence syndrome (n=10). Blood was taken from the subjects at the time of: 1) admission to the hospital; 2) completion of the detoxification course of therapy; 3) after the course of rehabilitation. In

blood plasma, the intensity of the intrinsic fluorescence of tryptophan, the fluorescence of the 1,8-ANS probe, the level of fluorescent products of oxidative damage to proteins (FLOPs), and bityrosine were determined. As a result of the studies in the blood plasma of patients of the 3rd group, a higher level of FLOPs and bityrosine was detected, exceeding the control values by 21-53%. The most significant decrease in the content of FLOPs in the blood plasma of patients of the 2nd group was observed already after the detoxification course of therapy, while in patients of the 3rd group, even after rehabilitation, the values of FLOP 400 remained increased by 38%. Evaluation of the tryptophan fluorescence intensity demonstrated 12-13% lower values of the indicator only at the stage of admission of patients of groups 2-3 to the hospital. The analysis of probe fluorescence changes revealed low values of 1,8-ANS fluorescence intensity in the blood plasma of patients of the 2nd group at all stages of observation. As a result of the studies carried out, it was shown that the assessment of oxidative stress and endotoxemia in patients with narcological profile can be carried out using fluorescent techniques. Based on the persistence of the imbalance of the prooxidant-antioxidant system after the rehabilitation course, the possibility of enhancing drug therapy with antioxidants should be considered, and for laboratory monitoring of the evaluation of the effectiveness of treatment, the definition of FLOPs should be used.

Key words: psychoactive substances, opioids, psychostimulants, oxidative stress, endogenous intoxication, fluorescence.

В настоящее время в развитых и большинстве развивающихся стран наблюдается снижение абсолютного и относительного количества лиц, злоупотребляющих наркотическими веществами группы опиатов и опиоидов, хотя опиоидная наркомания по-прежнему сохраняет лидирующие позиции в структуре наркопатологии. На этом фоне наблюдается рост употребления более доступных психостимуляторов, арсенал которых кроме того постоянно пополняется новыми средствами, которые не сразу попадают в список наркотических веществ и на первых порах могут позиционироваться как легальные [1-3].

Лабораторные методы диагностики наркопатологии базируются на химико-токсикологическом определении субстрата наркомании или его метаболита в биологических жидкостях, поэтому сама постановка диагноза употребления наркотика сравнительно несложная задача. Более сложной задачей является установление развития зависимости и ее характеристик, проведение лабораторного мониторинга и оценка эффективности терапии и реабилитации, прогнозирование осложнений и рецидивирования заболевания [4-6]. Большая часть этих задач решается субъективными диагностическими подходами – клинической диагностикой, психологической оценкой и т.п. Объективизация диагностического подхода с использованием лабораторных методов в этом направлении представляется актуальной задачей. Универсальными патобиохимическими процессами, сопровождающими развитие заболеваний наркологического профиля, формирование химических аддикций, течение синдрома зависимости от психоактивных веществ, являются окислительный стресс и эндогенная интоксикация. Поэтому на наш взгляд перспективным является лабораторная оценка маркеров этих двух патологических процессов в крови больных, для чего можно использовать флуоресцентные методы [7-10]. Актуальность

исследования обусловлена двумя факторами: сохранением неблагоприятных тенденций распространения наркотиков в мире, несмотря на отдельные успехи наркологических служб и наркоконтроля; ограничениями возможностей лабораторной диагностики синдрома зависимости от психоактивных веществ.

Цель исследования – определение динамики изменений флуоресцентных маркеров окислительных модификаций белков и эндогенной интоксикации в плазме крови больных с химическими аддикциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД

Для проведения наблюдательного клинического исследования на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ГБУЗ Краевой наркологический диспансер МЗ КК, г. Краснодар и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России были сформированы 3 группы испытуемых лиц. Здоровые волонтеры, у которых однократно забирали венозную кровь, составили контрольную группу (1-я группа, n=15). В основные группы были включены больные с синдромом зависимости от разных групп психоактивных веществ: опиоидов (2-я группа, n=12) и психостимуляторов (3-я группа, n=10). Все больные 2-3-й групп были представлены мужчинами 20-40 лет, характеризовались 2-й стадией синдрома зависимости, средним реабилитационным потенциалом. Кровь из кубитальной вены в объеме 5-6 мл забирали в пробирки с натриевой солью ЭДТА на момент: 1 - поступления больных в стационар в стадии обострения синдрома зависимости перед началом дезинтоксикационно-стабилизационного лечения; 2 - окончания дезинтоксикационного курса терапии (15-17 дней с момента поступления); 3 - после проведения реабилитационно-противорецидивного курса лечения (5-6 месяцев после начала наблюдения).

В плазме крови испытуемых лиц всех 3-х групп определяли ряд флуоресцентных маркеров, характеризующих состояние белков, а именно показатели интенсивности собственной и зондовой флуоресценции, которые можно рассматривать как маркеры конформационных перестроек макромолекул. Такие перестройки конформации могут быть обусловлены изменением состава белково-лигандных комплексов при связывании с малыми молекулами-субстратами эндотоксикоза или могут быть инициированы окислительными повреждениями. Для определения выраженности окислительных модификаций белков также определяли ряд флуоресцентных продуктов (plasma fluorescent oxidation products, FLOPs) и остатков битирозина. Лабораторные измерения выполняли с использованием спектрофлуориметра CM 2203 (Солар, Беларусь) при постоянной температуре 250С. Интенсивность собственной флуоресценции измеряли при условии λ возбуждения 280 нм и λ испускания 330 нм. В качестве флуоресцентного зонда, связывающегося с белками плазмы крови, использовали 1-анилино-8-нафталинсульфоновую кислоту (1,8-АНС), интенсивность флуоресценции которого измеряли при условии λ возбуждения 380 нм и λ испускания 490 нм [11, 12]. Для определения FLOPs использовали следующие параметры λ возб / λ исп: 320/420; 360/420; 400/475 [13, 14]. Отдельные показатели были обозначены по соответствующим длинам волн возбуждения флуоресценции: FLOP320, FLOP360 и FLOP400. Определение содержания остатков битирозина также выполняли флуоресцентным методом с характеристиками λ возб / λ исп: 310/410 нм [15; 16].

Исследование было одобрено Независимым Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 96 от 29 января 2021 г.), выполнено с соблюдением этических принципов, принятых в Хельсинской Декларации ВМА (2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все испытуемые лица, включенные в работу, подписали добровольное информированное согласие, наличие которого никак не отражалось на оказании помощи всем пациентам в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Настоящее исследование проведено по дизайну наблюдательного без каких-то вмешательств в лечебно-диагностический процесс, кроме дополнительного сбора крови по описанной выше схеме.

Статистическую обработку данных проводили с использованием StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США) и Excel (Microsoft, США). Для определения методики статистического анализа про-

водили оценку соответствия распределения выборок показателей нормальному закону путем расчета критерия Шапиро-Уилка. Малый объем выборок пациентов и в большинстве случаев отличие их распределения от нормального закона обусловило использование непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с попарным сравнением при необходимости по критерию Манна-Уитни. Для сравнения показателей больных внутри одной группы на отдельных этапах наблюдения выполняли с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Данные в таблицах приведены в формате: медиана (1-й/3-й квартили).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение флуоресцентных маркеров окислительных модификаций белков подтвердило более высокий уровень интенсивности свободнорадикальных процессов у больных с изученными формами наркопатологии в плазме крови. Так на этапе поступления в стационар и до начала терапевтических мероприятий у больных 2-й группы интенсивность флуоресценции FLOPs была увеличена относительно контрольных цифр на 18-31%, концентрация битирозина – на 20% (таблица 1). Более высокий уровень окислительного стресса выявлен при анализе флуоресцентных продуктов повреждений белков в крови больных 3-й группы. В этом случае содержание FLOPs в плазме крови на 21-53% контрольные цифры, концентрация битирозина была увеличена на 53% относительно контроля.

В процессе лечения наблюдалось снижение анализируемых маркеров окислительного стресса (таблица 1). Наиболее существенное снижение содержания FLOPs в плазме крови больных 2-й группы наблюдалось уже после дезинтоксикационного курса терапии. В этом случае отмечалось снижение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул до уровня значений соответствующих показателей здоровых волонтеров 1-й группы. Только концентрация битирозина оставалась такой же увеличенной, как и на этапе поступления больных в наркологический диспансер. Особенностью данного маркера является сравнительно высокая стабильность, что делает его удобным для лабораторной оценки хронического прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. В крови больных 3-й группы даже после дезинтоксикационного курса терапии оставались увеличенными изученные маркеры окислительного стресса. Так уровень FLOPs на 2-м этапе наблюдения был увеличен на 10-44%, сохранялась увеличенная на 34% относительно контроля концентрация остатков битирозина в плазме крови больных 3-й группы. После про-

Таблица 1

Изменение уровня маркеров цитолитического синдрома у крыс после ишемически-реперфузионного повреждения печени и проведения коррекции

Группы, №	Этап наблюдения	Исследуемые маркеры окислительных повреждений			
		FLOP320, ед. фл./мл	FLOP360, ед. фл./мл	FLOP400, ед. фл./мл	Битирозин, ед. фл./мл
1 (контроль)	1	61,3 (57,4 / 63,5)	118,6 (109,4 / 124,2)	101,6 (96,7 / 103,8)	42,5 (38,4 / 44,6)
2	1	76,0* (74,3 / 82,1)	139,9* (135,2 / 146,8)	132,1* (125,4 / 136,0)	51,0* (48,8 / 54,2)
	2	63,4 (60,2 / 66,7)	123,0 (118,4 / 127,0)	106,3 (103,3 / 111,2)	50,3* (45,2 / 53,0)
	3	62,0 (58,5 / 64,6)	115,4 (111,4 / 118,3)	105,3 (101,4 / 108,3)	45,5 (42,1 / 47,0)
3	1	85,2* (81,5 / 88,7)	143,0* (133,9 / 147,4)	156,4* (147,5 / 162,0)	65,2* (62,1 / 67,5)
	2	74,4* (70,1 / 75,8)	130,5* (126,6 / 133,4)	146,1* (141,8 / 151,4)	56,8* (54,6 / 58,4)
	3	65,8* (63,2 / 67,7)	120,4 (113,5 / 124,3)	140,2* (128,4 / 145,5)	46,3 (42,3 / 48,4)

Примечание: * - статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от соответствующего показателя контрольной группы.

ведения реабилитационных мероприятий в течение 4-6 месяцев и дезинтоксикационного курса терапии в плазме крови больных с опиоидной зависимостью значения флуоресцентных маркеров окислительных модификаций макромолекул находились в пределах контрольных уровней. В тоже время в крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов после реабилитации оставались увеличенными на 38% значения FLOP400.

В качестве косвенных маркеров эндогенной интоксикации рассматривали флуоресцентные показатели конформационного состояния белков, такие как интенсивность собственной флуоресценции ароматических аминокислот (прежде всего остатков триптофана) и флуоресценции зонда 1,8-АНС в белковом окружении. Изменения рассматриваемых показателей могут быть индуцированы рядом факторов, среди которых выделяются окислительные повреждения и изменения конформации вследствие связывания с низкомолекулярными лигандами – потенциальными субстратами эндотоксикоза. При этом оценка интенсивности флуоресценции триптофанилов показала сниженные на 12-13% значения данного показателя только на этапе поступления больных основных групп для проведения дезинтоксикационного курса лечения (таблица 2). Анализ изменений зондовой флуоресценции позволил получить более цен-

ную информацию практически на каждом этапе наблюдательного исследования. Особенно это было характерно для больных 2-й группы, в плазме которых были выявлены низкие значения интенсивности флуоресценции 1,8-АНС на всех 3-х этапах наблюдения.

Таким образом, в ходе проведенных исследований получены данные свидетельствующие о наличии изменений белков плазмы крови больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. Более выраженные изменения, отражающие окислительные модификации белков плазмы крови, выявлены в крови больных с патологическим пристрастием к наркотикам группы психостимуляторов, тогда как в крови больных с опиоидной зависимостью выявлены более выраженные изменения конформации белков, индуцированные связыванием с другими лигандами-субстратами эндотоксикоза. Развитие окислительного стресса на фоне наркомании может быть обусловлено рядом факторов: прямое и косвенное действие психоактивных веществ, а также формирование сопутствующей патологии респираторного тракта и сердечно-сосудистой системы. Так потенциально одним из ключевых механизмов индукции окислительного стресса опиоидами является подавление дыхательного центра с гипоксией и реоксигенацией. Психостимуляторы, такие как кокаин, индуцируют образование и накопление активных форм кислорода

Таблица 2

Изменение уровня маркеров цитолитического синдрома у крыс после ишемически-реперфузионного повреждения печени и проведения коррекции

Группы, №	Этап наблюдения	Интенсивность флуоресценции	
		Триптофанилов, ед. фл./мг белка	Зонда 1,8-АНС, ед. фл./мг белка
1 (контроль)	1	19,8 (18,9/20,4)	70,6 (65,4/75,4)
2	1	17,3 (16,5/18,1)*	60,3 (57,6/64,0)*
	2	19,2 (18,5/19,7)	65,1 (62,5/67,4)*
	3	18,8 (18,2/19,4)	63,8 (61,5/66,9)*
3	1	17,4 (16,6/18,2)*	58,7 (55,2/62,8)*
	2	19,0 (18,3/19,8)	70,4 (65,5/73,4)
	3	19,4 (18,4/20,0)	68,9 (66,8/72,3)

Примечание: * - статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от соответствующего показателя контрольной группы.

вследствие стимуляции α - и β -адренорецепторов, а также ферментативного или неферментативного катаболизма катехоламинов [5; 17; 18].

Таким образом, полученные данные указывают на перспективу оценки флуоресцентных маркеров окислительного стресса и эндогенной интоксикации в лабораторном мониторинге наркопатологии, а также на наличие некоторых отличий патобиохимии синдрома зависимости от опиоидов и психостимуляторов, обуславливающих дифференцированный подход к анализу этих двух нозологических форм. Сохранение метаболических нарушений даже после проведения 6-ти месячного реабилитационного курса может свидетельствовать о высокой стабильности патобиохимических изменений у больных наркологического профиля или о недостатке медикаментозного компонента терапии после проведения стандартного дезинтоксикационного курса. В этом направлении может быть перспективна антиоксидантная коррекция, что, однако требует проведения отдельного клинического исследования. Тем не менее можно выделить ряд работ, в которых показано эффективное снижение генерации активных форм кислорода и интенсивности окислительного стресса, индуцированного наркотиками, при использовании антиоксидантов [19; 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований подтверждена значительная роль окислительного стресса и эндогенной интоксикации в развитии патобиохимических нарушений у больных с химическими аддиктивными расстройствами. Показано, что оценка данных метаболических изменений может проводиться с использова-

нием флуоресцентных методик определения продуктов окислительных повреждений белков (FLOPs), битирозина, собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови. На основании сохранения дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы после реабилитационного курса следует рекомендовать усилить медикаментозную терапию средствами антиоксидантной направленности действия, а для лабораторного мониторинга использовать определение FLOPs.

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 Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/117.

Funding. The research was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation as part of a scientific project No. MFI-20.1/117.

ЛИТЕРАТУРА

- Compton W. M., Wargo E. M., Volkow N. D. Neuropsychiatric Model of Addiction Simplified. *Psychiatr Clin North Am.* 2022; 45(3):321-334. doi:10.1016/j.psc.2022.05.001.
- Olsen Y. What Is Addiction? History, Terminology, and Core Concepts. *Med Clin North Am.* 2022;106(1):1-12. doi:10.1016/j.mena.2021.08.001.
- Wang G. S., Hoyte C. Novel Drugs of Abuse. *Pediatr Rev.* 2019;40(2):71-78. doi: 10.1542/pir.2018-0050.
- Gonidi M., Tselenti A., Plerou A. Biomarkers as a Different Approach in Prevention and Treatment

- of Drug Addiction (Preliminary Study). *Adv Exp Med Biol.* 2020;1195:151-154. doi:10.1007/978-3-030-32633-3_20.
5. Graziani M., Sarti P., Arese M., Magnifico M. C., Badiani A., Saso L. Cardiovascular Mitochondrial Dysfunction Induced by Cocaine: Biomarkers and Possible Beneficial Effects of Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3034245. doi: 10.1155/2017/3034245.
6. Juchnowicz D., Dzikowski M., Rog J., Waszkiewicz N., Karakuła K. H., Zalewska A., Maciejczyk M., Karakula-Juchnowicz H. Pro/Antioxidant State as a Potential Biomarker of Schizophrenia. *J Clin Med.* 2021;10(18):4156. doi:10.3390/jcm10184156.
7. Быков И. М., Любченко Д. А., Попов К. А., Денисова Я. Е., Столярова А. Н., Попова М. А. Маркеры окислительного стресса у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов. *Инновационная медицина Кубани.* 2020;4(20):20-26. doi:10.35401/2500-0268-2020-4-20-26.
8. Bayazit H., Dulgeroglu D., Selek S. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Oxidative Stress in Cannabis Dependence. *Neuropsychobiology.* 2020;79(3):186-190. doi: 10.1159/000504626.
9. Hirsch G. E., Jaskulski M., Hamerski H. M., Porto F. G., da Silva B., Aita C. A. M., Kroker K., de Bem Silveira G., Silveira P. C. L., Santos G. T., Klafke J. Z., Vecili P. R. N. Evaluation of oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor levels related to crack-use detoxification. *Neurosci Lett.* 2018;670: 62-68. doi:10.1016/j.neulet.2018.01.044.
10. Sommerfeld-Klatta K., Łukasik-Głębocka M., Zielińska-Psujka B. Oxidative stress and biochemical indicators in blood of patients addicted to alcohol treated for acute ethylene glycol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2022;41:9603271211061502. doi: 10.1177/09603271211061502.
11. Козин С. В., Кравцов А. А., Туроверов К. К., Фонин А. В., Чихиржина Е. В., Малышко В. В., Моисеев А. В., Чуркина А. В. Изменение функциональной активности пероксидазы хрена и бычьего сывороточного альбумина в средах с различным изотопным 2H/1h-составом. *Биофизика.* 2020;65(2):229-236. doi: 10.31857/S0006302920020039.
12. Kuznetsova I. M., Sulatskaya A. I., Povarova O. I., Turoverov K. K. Reevaluation of ANS binding to human and bovine serum albumins: key role of equilibrium microdialysis in ligand-receptor binding characterization. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40845. doi: 10.1371/journal.pone.0040845.
13. Huang F., Shen X., Zhang Y., Vuong A. M., Yang S. Postprandial changes of oxidative stress biomarkers in healthy individuals. *Front Nutr.* 2022;30(9):1007304. doi: 10.3389/fnut.2022.1007304.
14. Kehm R., Baldensperger T., Raupbach J., Höhn A. Protein oxidation - Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox Biol.* 2021;42: 101901. doi: 10.1016/j.redox.2021.101901.
15. Bykov I. M., Popov K. A., Lubchenko D., Popova M., Filippov F., Stolyarova A., Denisova Y. A., Domenyuk D. A. Markers of endogenous intoxication and oxidative stress in patients with opioid dependence syndrome. *Archiv EuroMedica.* 2020;10(4):23-25. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/4.4.
16. Krivosova M., Gondas E., Murin R., Dohal M., Ondrejka I., Tonhajzerova I., Hutka P., Ferencova N., Visnovcova Z., Hrtanek I., Mokry J. The Plasma Levels of 3-Hydroxybutyrate, Dityrosine, and Other Markers of Oxidative Stress and Energy Metabolism in Major Depressive Disorder. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):813. doi: 10.3390/diagnostics12040813.
17. Andersson D. C., Fauconnier J., Yamada T., Lacampagne A., Zhang S. J., Katz A., Westerblad H. Mitochondrial production of reactive oxygen species contributes to the β -adrenergic stimulation of mouse cardiomyocytes. *J Physiol.* 2011;589(Pt 7):1791-801. doi: 10.1113/jphysiol.2010.202838.
18. Thornton C., Grad E., Yaka R. The role of mitochondria in cocaine addiction. *Biochem J.* 2021;478(4):749-764. doi:10.1042/BCJ20200615.
19. Vergeade A., Mulder P., Vendeville-Dehaut C., Estour F., Fortin D., Ventura-Clapier R., Thuillez C., Monteil C. Mitochondrial impairment contributes to cocaine-induced cardiac dysfunction: prevention by the targeted antioxidant MitoQ. *Free Radical Biology & Medicine.* 2010;49(5):748-756. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.024.
20. Ooi S. L., Green R., Pak S. C. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2469486. doi: 10.1155/2018/2469486.

REFERENCES

1. Compton W. M., Wargo E. M., Volkow N. D. Neuropsychiatric Model of Addiction Simplified. *Psychiatr Clin North Am.* 2022; 45(3): 321-334. doi: 10.1016/j.psc.2022.05.001.
2. Olsen Y. What Is Addiction? History, Terminology, and Core Concepts. *Med Clin North Am.* 2022;106(1):1-12. doi:10.1016/j.mena.2021.08.001.
3. Wang G.S., Hoyte C. Novel Drugs of Abuse. *Pediatr Rev.* 2019;40(2):71-78. doi: 10.1542/pir.2018-0050.
4. Gonidi M., Tselenti A., Plerou A. Biomarkers as a Different Approach in Prevention and Treatment

- of Drug Addiction (Preliminary Study). *Adv Exp Med Biol.* 2020;1195:151-154. doi:10.1007/978-3-030-32633-3_20.
5. Graziani M., Sarti P., Arese M., Magnifico M. C., Badiani A., Saso L. Cardiovascular Mitochondrial Dysfunction Induced by Cocaine: Biomarkers and Possible Beneficial Effects of Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3034245. doi: 10.1155/2017/3034245.
 6. Juchnowicz D., Dzikowski M., Rog J., Waszkiewicz N., Karakuła K. H., Zalewska A., Maciejczyk M., Karakula-Juchnowicz H. Pro/Antioxidant State as a Potential Biomarker of Schizophrenia. *J Clin Med.* 2021;10(18):4156. doi:10.3390/jcm10184156.
 7. Bykov I. M., Lubchenko D. A., Popov K. A., Denisova YA. YE., Stolyarova A. N., Popova M.A. Oxidative stress markers in patients suffering from opioid and psychostimulant dependence syndrome. *Innovative medicine of Kuban.* 2020;4(20):20-26. doi: 10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26.
 8. Bayazit H., Dulgeroglu D., Selek S. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Oxidative Stress in Cannabis Dependence. *Neuropsychobiology.* 2020;79(3):186-190. doi: 10.1159/000504626.
 9. Hirsch G. E., Jaskulski M., Hamerski H. M., Porto F. G., da Silva B., Aita C. A. M., Kroker K., de Bem Silveira G., Silveira P. C. L., Santos G. T., Klafke J. Z., Vecili P. R. N. Evaluation of oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor levels related to crack-use detoxification. *Neurosci Lett.* 2018;670:62-68. doi:10.1016/j.neulet.2018.01.044.
 10. Sommerfeld-Klatta K., Łukasik-Głębocka M., Zielińska-Psujka B. Oxidative stress and biochemical indicators in blood of patients addicted to alcohol treated for acute ethylene glycol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2022;41:9603271211061502. doi: 10.1177/09603271211061502.
 11. Kozin S. V., Kravtsov A. A., Churkina A. V., Malyshko V. V., Turoverov K. K., Fonin A. V., Chikhirzhina E. V., Moiseev A. V. Changes in the Functional Activity of Horseradish Peroxidase and Bovine Serum Albumin in Media with Different Isotope 2H/1H Compositions. *Biophysics.* 2020;65(2):195-201. doi:10.1134/S0006350920020098.
 12. Kuznetsova I. M., Sulatskaya A. I., Povarova O. I., Turoverov K. K. Reevaluation of ANS binding to human and bovine serum albumins: key role of equilibrium microdialysis in ligand – receptor binding characterization. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40845. doi: 10.1371/journal.pone.0040845.
 13. Huang F., Shen X., Zhang Y., Vuong A.M., Yang S. Postprandial changes of oxidative stress biomarkers in healthy individuals. *Front Nutr.* 2022; 30(9): 1007304. doi: 10.3389/fnut.2022.1007304.
 14. Kehm R., Baldensperger T., Raupbach J., Höhn A. Protein oxidation - Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox Biol.* 2021;42: 101901. doi: 10.1016/j.redox.2021.101901.
 15. Bykov I. M., Popov K. A., Lubchenko D., Popova M., Filippov F., Stolyarova A., Denisova Y. A., Domenyuk D. A. Markers of endogenous intoxication and oxidative stress in patients with opioid dependence syndrome. *Archiv EuroMedica.* 2020;10(4):23-25. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/4.4.
 16. Krivosova M., Gondas E., Murin R., Dohal M., Ondrejka I., Tonhajzerova I., Hutka P., Ferencova N., Visnovcova Z., Hrtanek I., Mokry J. The Plasma Levels of 3-Hydroxybutyrate, Dityrosine, and Other Markers of Oxidative Stress and Energy Metabolism in Major Depressive Disorder. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):813. doi: 10.3390/diagnostics12040813.
 17. Andersson D. C., Fauconnier J., Yamada T., Lacampagne A., Zhang S. J., Katz A., Westerblad H. Mitochondrial production of reactive oxygen species contributes to the β -adrenergic stimulation of mouse cardiomyocytes. *J Physiol.* 2011;589(Pt7):1791-801. doi: 10.1113/jphysiol.2010.202838.
 18. Thornton C., Grad E., Yaka R. The role of mitochondria in cocaine addiction. *Biochem J.* 2021;478(4):749-764. doi:10.1042/BCJ20200615.
 19. Vergeade A., Mulder P., Vendeville-Dehaut C., Estour F., Fortin D., Ventura-Clapier R., Thuillez C., Monteil C. Mitochondrial impairment contributes to cocaine-induced cardiac dysfunction: prevention by the targeted antioxidant MitoQ. *Free Radical Biology & Medicine.* 2010;49(5):748–756. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.024.
 20. Ooi S. L., Green R., Pak S. C. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2469486. doi: 10.1155/2018/2469486.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Сахаров С. П.¹, Молокова О. А.², Фролова О. И.³, Молокова А. С.⁴

¹Кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ²кафедра патологической анатомии и судебной медицины, ³кафедра респираторной медицины с курсом рентгенологии, ⁴студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, ул. Одесская, 54, Тюмень, Россия

Для корреспонденции: Сахаров С. П., кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, e-mail: sacharov09@mail.ru

For correspondence: Sacharov Sergey P., PhD, associate professor, head of the department of mobilization preparation of health care and disaster medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University». e-mail: sacharov09@mail.ru

Information about authors:

Сахаров С. П., <https://orcid.org/0000-0003-1737-3906>

Молокова О. А., <https://orcid.org/0000-0002-3736-3089>

Фролова О. И., <https://orcid.org/0000-0002-5453-0969>

РЕЗЮМЕ

Особенностью ассоциированной инфекции, вызванной патогенной микрофлорой в культивируемом или некультивируемом состоянии, является генерализация заболевания и вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов. Представляется интересным выявить морфологические особенности поражения легких, почек, печени и оценить влияние синдрома системного воспалительного ответа на прогноз течения заболевания и развития полиорганной недостаточности. Целью исследования было изучить патоморфологические изменения, развивающиеся в легких, печени и почках экспериментальных животных, инфицированных ассоциацией *P. aeruginosa* и *S. aureus* в культивируемом и некультивируемом состоянии. В эксперименте использованы 58 кроликов мужского пола, породы «Шиншил-ла», разделенных на III группы: I группа - 26 животных заражены культивируемыми формами бактерий; II группа - 26 животных заражены некультивируемыми формами бактерий. В III группу вошли 6 здоровых интактных животных. Заражение производили взвесью культивируемых и некультивируемых форм бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмень. С целью развития бактериальной инфекции готовили разведения взвеси бактерий 10^5 – 10^6 микробных клеток в 1 мл на физиологическом растворе хлорида натрия и вводили подкожно животному в правое или левое бедро. Проведено гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование легких, печени и почек на оцифрованных гистосканером «MIRAX MID1» (Carl Zeiss, Германия) изображениях стеклопрепаратов, морфометрию выполняли с помощью программного обеспечения с использованием микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Статистическая обработка выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24. В патогенезе экспериментального инфекционного процесса большая роль принадлежит комплексу патофизиологических изменений, способствующему взаимной поддержке недостаточности различных органов, который приобретает характер порочного круга и сопровождается потерей организмом способности самостоятельно поддерживать гомеостаз с развитием синдрома полиорганной недостаточности. Смерть животных IA, B и IIB подгрупп обусловлена ранним синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Возможной при-чиной ранней гибели животных IIA экспериментальной группы является развитие токсического (бактериального) шока.

Ключевые слова: ассоциированная инфекция, диффузное альвеолярное повреждение легких, печеночно-клеточная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности.

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME IN GENERALIZED ASSOCIATED INFECTION (EXPERIMENTAL STUDY)

Sacharov S. P., Molokova O. A., Frolova O. I., Molokova A. S.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

The generalization of the disease and the involvement of vital organs in the pathological process is a feature of the associated infection caused by pathogenic microflora in a cultivated or uncultivated state. It is interesting to identify the morphological features of lung, kidney, and liver damage and to assess the effect of systemic inflammatory response syndrome on the prognosis of the course of the disease and the development of multiple organ failure. Purpose: to study pathomorphological changes developing in the lungs, liver and kidneys of experimental animals infected with the association of *P. aeruginosa* and *S. aureus* in a cultivated and uncultivated state. 58 Chinchilla rabbits were divided

into III groups and used in the experiment: Group I - 26 animals infected with cultivated forms of bacteria; group II - 26 animals infected with uncultivated forms of bacteria. Group III included 6 healthy intact animals. Infection was carried out by a suspension of cultivated and uncultivated forms of *P. aeruginosa* and *S. aureus* bacteria isolated from patients being treated in the burn department of the Regional Clinical Hospital No. 1 in Tyumen. Histological, immunohistochemical and morphometric studies of the lungs, liver and kidneys were carried out on digitized histoscanner «MIRAX MID!» (Carl Zeiss, Germany) images of glass preparations, morphometry was performed using software using an Axio Scope A1 microscope (Carl Zeiss, Germany). Statistical processing was performed using the software «Statistics-6». In the pathogenesis of the experimental infectious process, a large role belongs to the complex of pathophysiological changes that contribute to the mutual support of the insufficiency of various organs, which acquires the character of a vicious circle and is accompanied by the loss of the body's ability to independently maintain homeostasis with the development of multiple organ failure syndrome. The death of animals of the IA, B and IIB subgroups is due to early MOFS. A possible cause of early death of experimental group IIA animals is the development of toxic (bacterial) shock.

Key words: associated infection, diffuse alveolar lung injury, hepatic cell insufficiency, multiple organ failure syndrome.

Известно, что высокая летальность у пациентов с генерализованными инфекционными заболеваниями обусловлена развитием тяжелой дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной или острой почечной дисфункции с развитием синдрома полиорганной недостаточности [1; 2]. Ассоциированные инфекции, обусловленные заражением госпитальными штаммами в культивируемом или некультивируемом состоянии, осложненные транслокацией кишечной микрофлоры, отличаются особо тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, в структуре инфекционных заболеваний человека они занимают от 50% до 75% случаев [3-8]. В последние годы возросла роль комбинации стафилококков с синегнойной и кишечной палочками [9]. Некультивируемые формы бактерий представляют собой жизнеспособные бактерии, которые длительное время могут находиться в организме, вызывая латентную или хроническую инфекцию [5]. Некультивируемые бактерии не теряют вирулентности, способны к быстрой реанимации в культивируемое состояние [10]. Учет феномена некультивируемости имеет большое значение для определения степени обсемененности образца или раны при подсчете КОЕ, особенно если часть бактерий, или все бактерии находятся в некультивируемом состоянии [11]. Некультивируемость представляет собой общий адаптивный механизм, присущий разным бактериям, для выживания в стрессовых средах [10]. В эксперименте доказано, что некультивируемые бактерии, выделенные от пациентов с ожоговыми травмами, в организме животных переходят в культивируемое состояние, вызывая тяжелый инфекционный процесс [12]. Представляется интересным выявить морфологические особенности поражения легких, почек, печени при заражении ассоциацией бактерий в культивируемом и некультивируемом состоянии и оценить влияние синдрома системного воспалительного ответа (СВО) на прогноз течения заболевания и развития полиорганной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа проведена в соответствии с законодательством РФ («Правила гуманного обращения с лабораторными животными», «Деонтология медико-биологического эксперимента») и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006г.) с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО ТюмГМУ (Протокол № 83, от 02.03.2019 г.).

Экспериментальная модель создана на кроликах породы «Шиншилла». В эксперименте использованы 58 кроликов, разделенных на III группы: I (А, В) группа - 26 животных заражены культивируемыми формами бактерий, средняя масса тела составила $2377,0 \pm 18,0$; II (А, В) группа - 26 животных заражены некультивируемыми формами бактерий, средняя масса тела составила $2377,0 \pm 18,0$ г. В контрольную группу вошли 6 здоровых животных, со средней массой тела $2365,0 \pm 27,5$ г. Кролики выбраны в качестве экспериментальной модели в связи чувствительностью к бактериям *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Заражение производили взвесью культивируемых и некультивируемых форм бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмень. Взвесь бактерий в концентрации $10^5 - 10^6$ микробных клеток в 1 мл на физиологическом растворе хлорида натрия вводили подкожно в бедро животному. Идентифицированные бактерии, выделенные от пациентов, накапливали на мясопептонном агаре, культивировали при температуре 37°C 24 часа. Из культуры бактерий, накопленных на скошенном мясопептонном агаре, получали взвесь бактерий, затем готовили серийные разведения до 10^9 степени. До разведения 10^6 степени наблюдался рост колоний на плотной

питательной среде (культивируемые бактерии), в разведениях $10^7 - 10^9$ рост бактерий не наблюдался. В этих разведениях должны содержаться некультивируемые бактерии. Для перевода в культивируемое состояние разведения $10^7 - 10^9$ выдерживали при температуре $+4^{\circ} \text{C}$ 48 часов (при этой температуре некультивируемые бактерии переходили в культивируемое состояние). Затем из разведений $10^7 - 10^9$ степени проводили посев микробной взвеси на элективную питательную среду и через 24 часа при 37°C происходило размножение некультивируемых бактерий, перешедших в культивируемое состояние. Для выделения некультивируемых бактерий использовали хладостат. Для гистологических исследований взяты кусочки легкого, печени, почек. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На оцифрованных на гистосканере «MIRAX MIDI» (Carl Zeiss, Германия) изображениях стеклопрепаратов производили морфометрические исследования: измеряли диаметр клубочков, дистальных и проксимальных канальцев в почках; в печени подсчитывали число погибших гепатоцитов (ЧПГ) и гипертрофированных гепатоцитов (ГГ), число двуядерных гепатоцитов (ДЯ). Толщину межальвеолярных перегородок, площадь дистелектазов в легких определяли с помощью программного обеспечения на микроскопе Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Для выявления и оценки состояния эндотелиальных клеток сосудов использовали моноклональные антитела к CD31+, CD34+. Клеточный состав воспалительных инфильтратов типировали маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD138+ с выявлением популяций и субпопуляций лимфоцитов и плазматических клеток. Все манипуляции осуществляли в соответствии с рекомендуемыми протоколами для выявления специфического окрашивания. Степень выраженности процесса по маркерам иммунокомпетентных клеток оценивали по количеству позитивных клеток в поле зрения. Результаты иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным методом по шкале от 0 до 3 баллов: 0 - реакция отсутствует (0), 1 - реакция слабая реакция (+), 2 - умеренная реакция (++) , 3 - выраженная реакция (+++).

Статистическая обработка выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24. Сравнение двух независимых выборок проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Показатели считались значимыми при уровне значимости ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При экспериментальной микст-инфекции, вызванной культивируемыми или некультивируемыми формами бактерий *P. aeruginosa* и *S.*

aureus развивается генерализация процесса с гематогенной диссеминацией возбудителей из зоны введения. В каждой экспериментальной группе выявлены 2 подгруппы, обусловленные сроками развития летального исхода (Рис. 1).

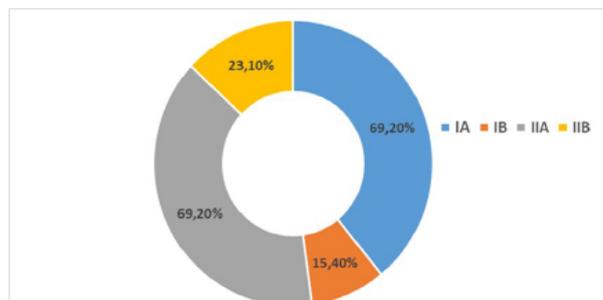


Рис. 1. Показатели смертности экспериментальных животных в зависимости от сроков летальности. По оси абсцисс – номера экспериментальных групп. По оси ординат – выраженность признака в %.

69,2% экспериментальных животных, зараженных ассоциацией бактерий в культивируемом состоянии, умерли в первый пик летальности - на 8-9-е сутки и составили IA подгруппу. При микроскопическом исследовании в легких выявлялись венозный застой и кровоизлияния в межальвеолярные перегородки; скопление в просвете альвеол фибрина, отекающей жидкости, гемолизированных эритроцитов, макрофагов; формирование дистелектазов паренхимы; выраженное повреждение сосудистой стенки, проявляющееся снижением экспрессии маркеров эндотелиальной функции CD 31+, 34+ (+или ++) с преимущественным поражением венозных сосудов; некроз альвеоцитов и их слущивание с повреждением аэро-гематического барьера в альвеолах (Рис. 2). Толщина межальвеолярных перегородок увеличилась в 1,5 раза, появились очаги дистелектазов (табл. 1).

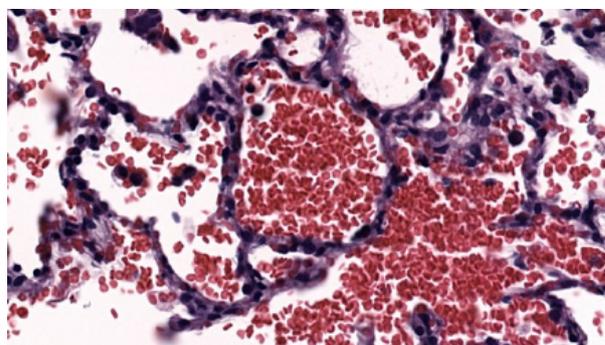


Рис. 2. В просвете альвеол свежие эритроциты, десквамированные пневмоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.Х400. IA подгруппа. 8-е сутки эксперимента.

Таблица 1

Морфометрические показатели легких

	Единица измерения	I	IA	IB	IIA	IIIB
Толщина межальвеолярных перегородок	мкм	2,55±0,08	4,74±0,11	6,48±0,25*	4,69± 0,08*	5,95±0,17*
Площадь дистелектазов	мкм ²	0	3885,37±63,03*	5410,8±39,3*	2424,99±66,69*	3616,67±109,68*

Примечание: * - $P \leq 0,05$

15,4% животных I экспериментальной группы, умерших во второй пик летальности, соответствующий 12 сут, составили IB подгруппу. Микроскопия легких выявила развитие выраженного СВО, проявляющегося: нарастанием выраженности интерстициальной пневмонии с преимущественно лимфоцитарной CD 3+, CD 20+ (++ и +++) инфильтрацией межальвеолярных перегородок и участков дистелектазов, стенок бронхов и бронхиол; некрозом коллагеновых, эластических и мышечных волокон в стенках бронхов. В составе воспалительных инфильтратов преобладали CD 8+ лимфоциты - супрессоры (+++) и CD 4+ лимфоциты – хелперы (+++). Толщина межальвеолярных перегородок увеличилась в 2,5 раза по сравнению с нормой, площадь, занятая дистелектазами составила 31,6±2,5% от общей площади среза (табл. 1).

Во II экспериментальной группе 69,2% животных умерли в первый пик летальности – на 2-5-е сут и составили IIA подгруппу. При микроскопическом исследовании в легких выявлен выраженный деструктивный процесс в альвеолярной выстилке, приводящий к резкому повышению сосудистой проницаемости и альвеолярному отеку легких; пропотевание в просвет альвеол отечной жидкости, фибрина, свежих эритроцитов, заполняющих почти полностью просвет альвеол и образующих сладжи. В эндотелии артериол и венул развивалась эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся очаговым отсутствием экспрессии маркера CD31+, CD34+ (отсутствие реакции - 0), обнажением базальной мембраны и агрегацией к ней форменных элементов с развитием тромбоваскулита на фоне венозного застоя. Толщина межальвеолярных перегородок в 1,5 раза превышала норму, имелись очаги дистелектазов (табл. 1).

У 23,1% животных IIIB подгруппы, умерших во второй пик летальности - на 8-е сутки эксперимента, выявлялся СВО с формированием интерстициальной пневмонии. Развивалась клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок и их утолщение почти в 2 раза по сравнению с интактными животными, площадь дистелектазов

достигала 48,3±7,5% от общей площади среза (табл.1). В составе перибронхиальных и интерстициальных воспалительных инфильтратов преобладали CD8+ лимфоциты супрессоры (+++), CD 20+ (B-лимфоцитов) было мало (+).

При гистологическом и морфометрическом исследовании почек животных IA подгруппы выявлены изменения, проявляющиеся острым полнокровием и неравномерным кровенаполнением клубочков, расширением полости капсулы клубочка; расширением просвета венул и застоем в них венозной крови; отеком и полнокровием интерстиция почки; белковой дистрофией эпителия дистальных и проксимальных извитых канальцев с гибелью отдельных эпителиоцитов. Морфометрические показатели почек представлены в табл. 2.

Воспалительные изменения практически не выражены. При ИГХ исследовании в эндотелиальной выстилке артериол экспрессия маркера CD 34+ сохранена (+++). У погибших животных IB подгруппы поражение почек прогрессировало за счет развития интерстициального нефрита, являющегося проявлением системного воспалительного ответа. Иммуногистохимическое исследование состава интерстициального воспалительного инфильтрата выявило наличие CD 3+ (общих T-лимфоцитов) и CD 138+ (плазматических клеток) (+). Степень повреждения эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев более выражена, просвет канальцев сужен, в просвете белковые массы, гиалиновые цилиндры.

У животных IIA подгруппы в почках выявлялись выраженные нарушения: клубочки увеличены в размерах и практически полностью заполняли просвет капсулы Шумлянско-Боумана, в капиллярных петлях выявлялись эристростазы и гемолиз эритроцитов; выражено полнокровие сосудов и отек интерстиция; развивалась тяжелая белковая дистрофия эпителия дистальных и проксимальных извитых канальцев с некрозом отдельных эпителиоцитов; просвет канальцев сужен, в нем отмечается наличие белковых масс

Таблица 2

Морфометрические показатели почек

	Единица измерения	I	IA	IB	IIA	IIB
Диаметр клубочков	мкм	67,27±0,16	78,03± 1,13	83,53±3,22	88,42±1,23	102,82±2,77
Диаметр дистальных канальцев	мкм	30,55±0,51	35,36±0,4	50,08±2,71	40,96±0,78	48,63±1,59
Диаметр проксимальных канальцев	мкм	26,2±0,21	32,34±0,11	39,08±2,82	35,89±0,4	43,88±1,14

Примечание: * - $P \leq 0,05$

(Рис. 3). У животных IIB подгруппы выявлено прогрессирование процесса за счет умеренно выраженного СВО. В интерстиции почек определялись немногочисленные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты. Многие клубочки неравномерно расширены, просвет капсулы Шумлянско-Боумена деформирован, стенка истончена. В капиллярных петлях клубочка выявлялись лимфоциты. В венулах выраженный венозный застой, в просвете гемолизированная кровь. Диаметр дистальных и проксимальных канальцев достоверно увеличился. Значительное количество эпителиоцитов находилось в состоянии некроза, просветы канальцев сужены, заполнены белковыми массами и гиалиновыми цилиндрами.

В печени животных IA подгруппы выявлялись сосудистые нарушения, проявляющиеся острым венозным полнокровием ветвей портальной и печеночной вены, синусоидов с расширением их просветов. ИГХ исследование выявило очаговое повреждение эндотелиальной выстилки венул с адгезией к ней форменных элементов крови и

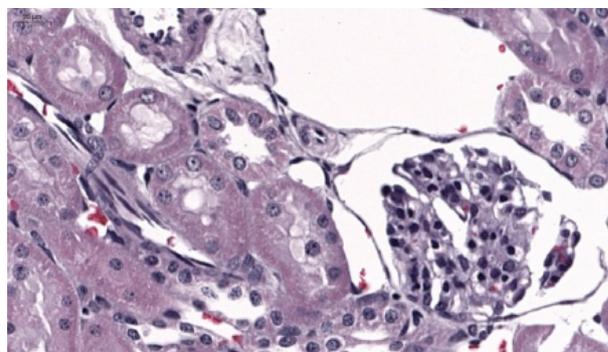


Рис. 3. Выраженный отёк интерстиция почки. Отёк капсулы клубочка. Тяжелая белковая дистрофия эпителия канальцев, протеинурия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.Х400. IIA подгруппа. 8-е сутки эксперимента.

снижением экспрессии маркера CD 34+ до умеренной или слабой активности (++ или +). Балочное строение печени не нарушено, в гепатоцитах незначительная белковая дистрофия. Показатели морфометрии печени представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Морфометрические показатели печени

	Единица измерения	I	IA	IB	IIA	IIB
Число погибших гепатоцитов	%	210,47±2,75	223,17±3,26	391,55±13,31	357,16±5,83	258,07±1,08
Двуядерные гепатоциты	%	45,9±1,13	50,54±0,53	36,2±5,65	70,72±1,31	86,7±2,1
Гипертрофированные гепатоциты	%	13,07±4,55	37,76±2,91	26,48±6,02	22,4± 0,32	27,08±2,96

Примечание: * - $P \leq 0,05$

Воспалительные изменения практически отсутствовали. У животных IIB подгруппы поражение печени усиливалось за счет лимфоци-

тарной инфильтрации междольковой соединительной ткани, формирования ступенчатых некрозов паренхимы. Развитие ССВО спо-

собствовало усилению выраженности белковой дистрофии гепатоцитов, нарастанию количества гепатоцитов, подвергшихся коагуляционному некрозу. ЧПГ увеличилось, число ДЯ и гипертрофированных гепатоцитов уменьшилось. В составе воспалительных инфильтратов в портальных трактах выявлялись единичные (+) CD 3 и CD 138+ (плазматические клетки).

При исследовании печени у животных ПА подгруппы выявлялись выраженные циркуляторно-дистрофические изменения. Сосудистые нарушения проявлялись полнокровием венул и синусоидов. Балочное строение печени не нарушено, в цитоплазме гепатоцитов выраженная белковая и жировая дистрофия, Купферовские клетки умеренно активированы, некоторые гипертрофированы. ЧПГ незначительно увеличилось, число ДЯ гепатоцитов – увеличилось, число гипертрофированных гепатоцитов – уменьшилось. Воспалительный ответ не определялся. При ИГХ исследовании выявлено значительно выраженное повреждение эндотелиальной выстилки венул, проявляющееся уплощением эндотелиоцитов и обнажением базальной мембраны с адгезией к ней форменных элементов крови, что соответствовало снижению экспрессии маркера CD 34+ до слабой степени выраженности (+). У животных ПБ подгруппы дисциркуляторно-дистрофические изменения усугублялись. Венозный застой выявлялся не только в венах и венулах, но и в центральном отделе печеночных долек. Выраженность белковой дистрофии в гепатоцитах усиливалась, выявлялись гепатоциты в состоянии коагуляционного некроза. ЧПГ и ДЯ гепатоциты достоверно увеличились, число гипертрофированных гепатоцитов уменьшилось. Системное воспаление проявлялось выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией перипортальной соединительной ткани, проникновением инфильтрата в печеночные дольки и формированием перипортальных ступенчатых некрозов. При ИГХ исследовании среди клеток воспалительного инфильтрата дифференцировались: CD 3+ (Т – лимфоциты) (++) и CD 20+ (В – лимфоциты) (+). В большом количестве выявлялись CD 8+ (Т – супрессоры-цитотоксические лимфоциты) (+++) и CD 20+ (В-лимфоциты) (+++), CD 4+ (Т-хелперов) - значительно меньше (+).

ОБСУЖДЕНИЕ

Легким отводится большая роль в прогрессировании генерализованного инфекционного процесса и развитии полиорганной недостаточности [13; 14]. Выявленные результаты свидетельствуют, что легкие являются первым органом – мишенью, в котором развиваются самые тяжелые поражения, соответствующие диффузному альвеолярному по-

вреждению легких (ДАП), клиническим проявлением которого является острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) [15-17]. У умерших животных IA и ПА подгрупп выявлялись ранние изменения экссудативной стадии ДАП, проявляющиеся интерстициальным и альвеолярным отеком легких, обусловленные системным поражением сосудистого русла. В основе системного васкулита лежит первичное поражение сосудистой стенки, обусловленное действием токсинов патогенной микрофлоры и вторичное, обусловленное синдромом системной воспалительной реакции [18]. Патологические изменения гликокаликса способствуют развитию дисфункции эндотелия, активации выработки поврежденными эндотелиальными клетками монооксида азота [19; 20]. В совокупности с факторами активации тромбоцитов, цитокинами это приводит к усиленной адгезии лейкоцитов, нерегулируемой вазодилатации, гиперпроницаемости сосудов, потере сосудистой стенкой ее атромбогенных свойств, тромбозу микрососудов [21; 23].

У умерших животных IB и ПБ подгрупп регистрировались поздние проявления стадии экссудации ДАП в виде СВО, в основе которого лежит повреждение эндотелиоцитов, активация плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, развитие на заключительных этапах микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах и тканях, реализующихся в полиорганную недостаточность [23]. Морфометрия легких выявила общую закономерность: системное воспаление, проявляющееся интерстициальной пневмонией с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, характеризуется увеличением толщины межальвеолярных перегородок и площади выключенной из дыхания паренхимы легких (Рис. 4, Рис. 5). Наиболее ярко этот процесс выражен в I экспериментальной группе. Меньшая выраженность показателей во II группе животных обусловлена смертью животных в более ранние сроки эксперимента.

Почки являются вторым органом – мишенью, в котором развиваются выраженные нарушения, проявляющиеся развитием интерстициального нефрита и острой почечной недостаточности. Поражение почек обусловлено, в первую очередь, нарушением выделительной функции, за счет чего в организме накапливаются азотистые шлаки. На первый план выступает повреждение эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев, с развитием выраженной белковой дистрофии и некроза, обусловленное первичным повреждением за счет нарушения микроциркуляции и повреждающего действия токсинов, и вторичным повреждением под действием медиаторов воспаления и ЦИК [24].

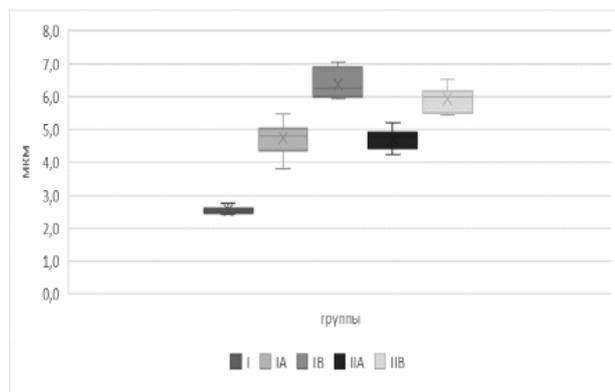


Рис. 4. Толщина межальвеолярных перегородок в легких у экспериментальных животных. По оси абсцисс – номера экспериментальных групп. По оси ординат – выраженность признака в мкм.

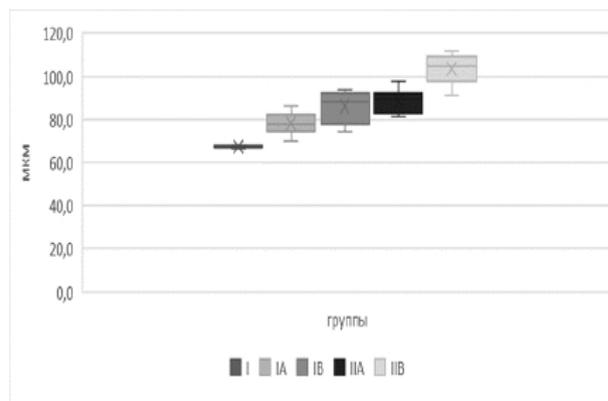


Рис.6. Диаметр клубочков в почках у экспериментальных животных. По оси абсцисс – номера экспериментальных групп. По оси ординат – выраженность признака в мкм.

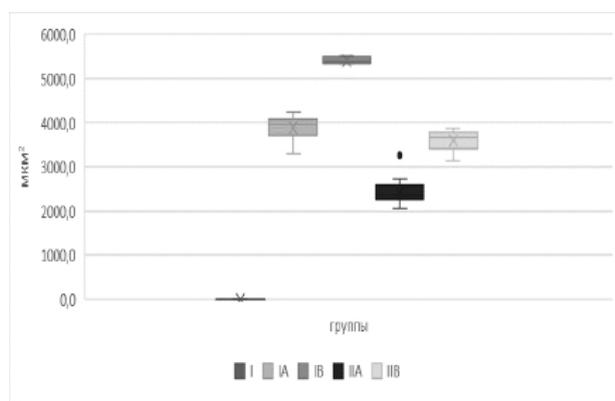


Рис. 5. Площадь выключенной из дыхания паренхимы легких у экспериментальных животных. По оси абсцисс – номера экспериментальных групп. По оси ординат – выраженность признака в мкм².

Достоверным морфометрическим показателем повышенной нагрузки на эпителий является увеличение диаметров проксимальных и дистальных канальцев, а также степень выраженности некротических процессов в эпителии. Наибольшая нагрузка приходится на дистальные канальцы, в которых осуществляется экскреция в мочу веществ, подлежащих выведению из организма - бактериальных и тканевых токсинов, аммиака. В почках животных обеих групп отмечается общая закономерность: в условиях прогрессирующего нарушения кровообращения статистически достоверно увеличивается площадь капиллярного клубочка (Рис. 6). Это обусловлено депонированием крови в почке и присоединением в более поздние сроки воспалительного компонента. Присоединение интерстициального нефрита способствует прогрессированию морфологических нарушений, вызывая развитие почечной дисфункции вплоть до некротического нефроза. Особенно выражены эти поражения у животных II экспериментальной группы.

Поражение печени развивается в меньшей степени, не достигая выраженной печеночно-клеточной недостаточности. Печеночная дисфункция развивается параллельно с почечной недостаточностью вследствие циркуляторных, гипоксических и токсических воздействий. Портальной вене отводится большая роль в генерализации инфекционного агента и транслокации кишечной микрофлоры в кровь и внутренние органы [8; 25]. Под действием бактериальных токсинов и цитокинов развивается повреждение эндотелиальных клеток, что сопровождается массивной десквамацией эндотелиоцитов, скапливающихся в просвете; обнажение базальной мембраны венозной стенки приводит к потере атромбогенных свойств, способствуя налипанию на нее форменных элементов крови. В IA и IIА подгруппах наиболее выражено повреждение гепатоцитов центрального отдела печеночной дольки в связи с их функциональной нагрузкой. При развитии СВО и формировании перипортальных ступенчатых некрозов в процесс вовлекаются гепатоциты периферического отдела печеночной дольки. Отражением прогрессирования заболевания и развития интерстициального гепатита является увеличение ЧПГ и уменьшение количества ДЯ и ГГ, что свидетельствует об отсутствии адекватного компенсаторного ответа печени на патогенный агент. Печени отводится большая роль в деградации ЦИК моноцитарно-макрофагальной системой [26]. Снижение фагоцитарной активности и низкая комплементарная активность при инфекциях способствуют снижению клиренса ЦИК, накоплению их в кровеносных сосудах, в строме органов и тканей, способствуя потенцированию ПОЛ [24]. У экспериментальных животных I и II группы Купферовские клетки незначительно увеличены в размерах, что свидетельствует о малой вовлеченности в патологический процесс. Во

ПА подгруппе животных выявлено большее повреждение печени в ранние сроки эксперимента, о чем свидетельствует динамика нарастания ЧПП (Рис.7).

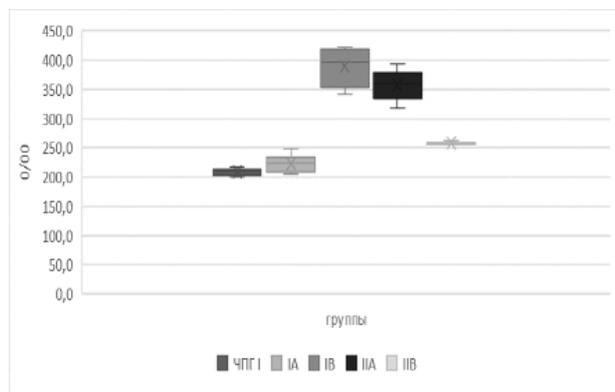


Рис. 7. Число погибших гепатоцитов в печени у экспериментальных животных. По оси абсцисс – номера экспериментальных групп. По оси ординат – выраженность признака в промиллях на 1000 клеток.

Повреждение сосудистого русла легких, печени и почек, имеющих хорошо развитое микроциркуляторное русло, фильтрационные мембраны и замедленный кровоток обусловлено универсальной реакцией организма с иммунным повреждением сосудистых и клеточных мембран. Липосахарид Гр-кишечной микрофлоры, активация каскадных реакций, ЦИК, медиаторы, выделяемые активированными клетками, воспалительные и провоспалительные цитокины, являются ключевыми факторами в развитии СВО, вызывающего вторичную аутоагрессию с развитием органной дисфункции и снижением реакций врожденного и приобретенного иммунитета [23; 27; 28].

Сформировавшийся комплекс патофизиологических изменений вызывает развитие органной дисфункции, в первую очередь дыхательной недостаточности. Прогрессирующая ишемия внутренних органов, усиление анаэробного гликолиза, метаболический ацидоз способствуют поддержке почечной и печеночной недостаточности, что характеризуется прогрессированием и самоподдержанием патологического процесса, который приобретает характер порочного круга и сопровождается потерей организмом способности самостоятельно поддерживать гомеостаз [13]. Тяжелые патоморфологические изменения в легких, почках и печени свидетельствуют о синдроме полиорганной недостаточности, являющимся универсальным синдромом критических состояний, в 90% случаев имеющим инфекционную природу [2; 13]. У животных IA, IB и IB

подгрупп развивается ранний СПОН, обусловленный депрессией иммунной системы, за счет высвобождения супрессорных клеток из костного мозга и возникновением блока их дифференцировки. Причиной ранней гибели животных ПА подгруппы является развитие токсического шока за счет избыточной стимуляции суперантигеном стафилококков Т-лимфоцитов с развитием «иммунологического хаоса» за счет секреции провоспалительных цитокинов, особенно TNF α и IFN- γ [24,25], нарушающих функционирование жизненно важных органов с развитием в них необратимых процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Летальный исход у животных IA, IB и IIB подгрупп на 8-12-е сутки эксперимента обусловлен развитием раннего синдрома полиорганной недостаточности за счет дыхательной недостаточности и гепато-ренального синдрома. Ведущая роль в его реализации принадлежит СВО, усугубляющему поражение жизненно важных органов за счет развития интерстициальной пневмонии, гепатита и нефрита. Ранняя гибель животных ПА подгруппы на 2-5-е сутки эксперимента возникает за счет токсического (бактериального) шока. Наибольшее значение имеет тяжелое повреждение сосудистого русла легких, а также клубочкового и канальцевого аппарата почек с развитием экссудативной стадии ДАП и некротического нефроза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А. Ф., Хапий Х. Х., Петровская Э. Л., Русанова Е. В. Нозокомиальная инфекция в отделениях интенсивной терапии. Эффективная фармакотерапия. Анестезиология и реаниматология. 2010;(1):42-51.
2. Алимова Х. П., Алибекова М. Б. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения. Вестник экстренной медицины. 2019; 12(1):75-80.
3. Везирова З. Ш. Некоторые аспекты распространения нозокомиальных инфекций. Хирургия. 2015;(3):93-96. doi:10.17116/hirurgia2015393-96.
4. Шаталова Е. В., Бельский В. В. Динамика структуры популяций возбудителей смешанной инфекции ожоговой травмы в условиях иммунодефицита и после применения иммуномодуляторов (экспериментальное исследование). Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009 (3):14-17.

5. Андрюков Б. Г., Сомова Л. В., Матосова Е. В., Ляпун И. Н. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и объект современных антимикробных технологий (обзор). *Соврем. технол. мед.* 2019;(2):164-182.
6. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека. *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* 2007;(5):86-93.
7. Бондаренко В. М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал).* 2013;(3):1-21.
8. Подопригра Л. И., Кафарская Н. А., Байнов Н. А., Шкопоров А. Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник РАМН.* 2015;70(6):640-650. doi:10.15690/vgamn564.
9. Сорокина Е. В., Курбатов Е. А., Масюкова С. А. Особенности иммунного статуса у больных с пиодермией (обзор литературы). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006;(1):38-41.
10. Li L., Mendis N., Trigui H., Oliver G.D. and Faucher S.P. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Microbia Physiology and Metabolism.* 2014;5:1-20.
11. Du M., Chen J., Zhang X., Li A., Li Y., and Wang, Y. Retention of virulence in a viable but nonculturable *Edwardsiella tarda* isolate. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73:1349-1354. doi:10.1128/AEM.02243-06.
12. Устюжанин Ю. В., Козлов Л. Б., Сахаров С. П., Диц Е. В. Некоторые вопросы пробиотиков ИСМП в Тюменской области. *Медицина и образование в Сибири.* 2013;(3):71.
13. Радивилко А. С., Григорьев Е. В. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования. *Медицина в Кузбассе.* 2016;(1): 90-98.
14. Мурадов А. М., Мурадов А. А., Икромов Т. Ш. Параллели синдрома нарушений нереспираторных функций лёгких и синдрома острого лёгочного повреждения в зависимости от клинических, инструментальных и лабораторных стадий проявлений. *Здравоохранение Таджикистана.* 2016;(1):48-59.
15. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. *Пульмонология.* 2020;(4):65-69.
16. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007;3(6):7-9.
17. Росстальная А. Л., Сабиров Д. М., Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Росстальная М. Л., Мамиров А. О. Острое повреждение легких: спорные вопросы и нерешенные проблемы (Обзор литературы). *Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь.* 2016;(3):66-72.
18. Чирский В. С., Андреева Е. А., Юзвинкевич А. К. Морфологические особенности поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе. *Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова.* 2020;27(3):72-79.
19. Reitsma S., Slaaf D. W., Vink H. The endothelial glycocalyx: composition, functions and visualization. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology.* 2007;454: 345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
20. Фрейдлин И. С., Шейкин Ю. А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. *Мед. иммунология.* 2001;3(4):499-514.
21. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2010;36:1286-1298. doi: 10.1007/s00134-010-1893-6.
22. Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова.* 2019;(2):32-39.
23. Межирова Н. М., Данилова В. В., Овчаренко С. С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа. *Медицина неотложных состояний.* 2011;2(32-33):34-40.
24. Байгильдина А. А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2019;9(1):98-108.
25. Wang L., Llorente C., Hartmann P., Yang A. M., Chen P., Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *Journal of immunological Methods.* 2015;421:44-53.
26. Иванов И. И., Прочан Е. Н., Черипко М. В., Косолапова Н. В. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов при лечении преэклампсии. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2011;1(3-4):37-42.
27. Железникова Г. Ф. Инфекция и иммунитет: стратегия с обеих сторон. *Медицинская иммунология.* 2006;8(5-6):597-614.
28. Киселева Л. М., Каримов И. Р., Сяпукова А. А., Качусова А. С., Девиен Е. А., Балашова П. В. Иммунитет и инфекция: механизмы взаимодействия иммунной системы и возбудителей

инфекции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011;(2):80-85.

REFERENCES

1. Lopatin A. F., Khapiy Kh. Kh., Petrovskaya E. L., Rusanova E. V. Nosocomial infection in intensive care units. effective pharmacotherapy. *Anesthesiology and resuscitation*. 2010;(1):42-51. (In Russ.).
2. Alimova Kh. P., Alibekova M. B. Multiple organ failure: problems and modern methods of treatment. *Bulletin of emergency medicine*. 2019; 12(1):75-80. (In Russ.).
3. Vezirova Z. Sh. Some aspects of the spread of nosocomial infections. *Surgery*. 2015;(3):93-96. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia2015393-96.
4. Shatalova E. V., Belsky V. V. Dynamics of the structure of populations of pathogens of mixed infection of burn injury in conditions of immunodeficiency and after the use of immunomodulators (experimental study). *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2009(3):14-17. (In Russ.).
5. Andryukov B. G., Somova L. V., Matosova E. V., Lyapun I. N. Phenotypic plasticity of bacteria as a resistance strategy and an object of modern antimicrobial technologies (review). *Modern technol. honey*. 2019;(2):164-182. (In Russ.).
6. Bondarenko V. M., Ryabichenko E. V. The role of translocation of intestinal bacterial autoflora and its toxic biomolecules in human pathology. *Experiment. wedge. gastroenterol*. 2007;(5):86-93. (In Russ.).
7. Bondarenko V. M. Mechanisms of translocation of bacterial autoflora in the development of endogenous infection. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (electronic journal)*. 2013;(3):1-21. (In Russ.).
8. Podoprighora L. I., Kafarskaya N. A., Baynov N. A., Shkoporov A. N. Bacterial translocation from the intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. *Bulletin of RAMN*. 2015;70(6):640-650. (In Russ.). doi:10.15690/vramn564.
9. Sorokina E. V., Kurbatov E. A., Masyukova S. A. Features of the immune status in patients with pyoderma (literature review). *Bulletin of dermatology and venereology*. 2006;(1):38-41. (In Russ.).
10. Li L., Mendis N., Trigui H., Oliver G.D. and Faucher S.P. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Microbia Physiology and Metabo-lism*. 2014;5:1-20.
11. Du M., Chen J., Zhang, X., Li, A., Li Y., and Wang, Y. Retention of virulence in a viable but nonculturable *Edwardsiella tarda* isolate.

Appl. Environ. Microbiol. 2007;73:1349–1354. doi:10.1128/AEM.02243-06.

12. Ustyuzhanin Yu. V., Kozlov L. B., Sakharov S. P., Dits E. V. Some issues of HAI prevention in the Tyumen region. *Medicine and education in Siberia*. 2013;(3):71. (In Russ.).
13. Radivilko A. S., Grigoriev E. V. Multiple organ failure in severe concomitant injury: structure and prognosis of formation. *Medicine in Kuzbass*. 2016;(1):90-98. (In Russ.).
14. Muradov A. M., Muradov A. A., Ikromov T. Sh. Parallels of the syndrome of disorders of non-respiratory functions of the lungs and the syndrome of acute pulmonary injury depending on the clinical, instrumental and laboratory stages of manifestations. *Healthcare of Tajikistan*. 2016;(1):48-59. (In Russ.).
15. Chernyaev A. L., Samsonova M. V. Diffuse alveolar damage: etiology, pathogenesis and pathological anatomy. *Pulmonology*. 2020;(4):65-69. (In Russ.).
16. Moroz V. V., Golubev A. M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General resuscitation*. 2007;3(6):7-9. (In Russ.).
17. Rosstalnaya A. L., Sabirov D. M., Akalaev R. N., Sharipova V. Kh., Rosstalnaya M. L., Mamirov A. O. Acute lung injury: controversial issues and unresolved problems (Literature review). *Journal them. N. V. Sklifosovsky. Emergency medical care*. 2016;(3):66-72. (In Russ.).
18. Chirsky V. S., Andreeva E. A., Yuzvinkevich A. K. Morphological features of microvasculature vascular lesions in sepsis. *Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova*. 2020;27(3):72-79. (In Russ.).
19. Reitsma S., Slaaf D. W., Vink H. The endothelial glycocalyx: composition, functions and visualization. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2007;454: 345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
20. Freidlin I. S., Sheikin Yu. A. Endothelial cells as targets and producers of cytokines. *Medical immunology*. 2001;3(4):499-514. (In Russ.).
21. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2010;36:1286-1298. doi:10.1007/s00134-010-1893-6.
22. Ilyina Ya. Yu, Fot E. V., Kuzkov V. V., Kirov M. Yu. Sepsis-induced damage to the endothelial glycocalyx (literature review). *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2019;(2):32-39. (In Russ.).
23. Mezhirova N. M., Danilova V. V., Ovcharenko S. S. Pathophysiological and diagnostic aspects of the systemic inflammatory response syndrome. *Emergency medicine*. 2011;2(32-33):34-40. (In Russ.).

24. Baygildina A. A. Modern ideas about the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2019;9(1):98-108. (In Russ.).
25. Wang L., Llorente C., Hartmann P., Yang A. M, Chen P., Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *Journal of immunological methods*. 2015;421:44-53.
26. Ivanov I. I., Prochan E. N., Cheripko M. V., Kosolapova N. V. Dynamics of the level of circulating immune complexes in the treatment of preeclampsia. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2011;1(3-4):37-42. (In Russ.).
27. Zheleznikova G. F. Infection and immunity: a strategy on both sides. *Medical immunology*. 2006;8(5-6):597-614. (In Russ.).
28. Kiseleva L. M., Karimov I. R., Syapukova A. A., Kachusova A. S., Devien E. A., Balashova P. V. Immunity and infection: mechanisms of interaction between the immune system and infectious agents. *Ulyanovsk biomedical journal*. 2011;(2):80-85. (In Russ.).

УДК: 611.716.1

DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-2-57-70

ПОДГЛАЗНИЧНОЕ ОТВЕРСТИЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ**Бекаева У. Б.¹, Мустафаев А. Р.¹, Кутя С. А.¹, Кривенцов М. А.²**

¹Кафедра нормальной анатомии, ²кафедра патологической анатомии с секционным курсом, 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: Бекаева Урие Биляловна, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: bekaeva-urie@mail.ru

For correspondence: Bekaeva Urie Bilyalovna, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: bekaeva-urie@mail.ru

Information about authors:

Bekaeva U. B., <https://orcid.org/0000-0002-2444-5421>

Mustafaev A. R., <https://orcid.org/0000-0003-2079-9414>

Kutia S. A., <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>

Krivotsov M. A., <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

РЕЗЮМЕ

Подглазничное отверстие является важным ориентиром при осуществлении анестезиологических и хирургических вмешательств в области средней части лица, так как через него проходит подглазничный сосудисто-нервный пучок, обеспечивающий кровоснабжение и венозный отток, а также чувствительную иннервацию нижнего века, щеки, боковой части наружного носа, верхнечелюстной пазухи, верхней губы и верхних зубов. Целью настоящего исследования является подробный анализ научных публикаций, посвященных анатомии подглазничного отверстия. Для сбора информации в отношении анатомических вариаций, включая изменчивость расположения и формы подглазничного отверстия, использовали наукометрические базы данных, такие как РИНЦ, PubMed, Web of Science и Scopus. В общей сложности, в анализ были включены данные 56 исследований. Изученные источники показали, что размеры, формы и относительное положение подглазничного отверстия различаются в зависимости пола, возраста и расовой/этнической принадлежности населения. Знание расположения, формы, количества, степени асимметрии подглазничных отверстий может быть полезным специалистам в области хирургии, офтальмологии и стоматологии для успешного выполнения региональной анестезии в этой области.

Ключевые слова: подглазничное отверстие, подглазничный край, подглазничный сосудисто-нервный пучок, морфометрический анализ.

INFRAORBITAL HOLE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**Bekaeva U. B., Mustafaev A. R., Kutya S. A., Krivotsov M. A.**

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

SUMMARY

The infraorbital foramen is an important landmark in the implementation of anesthetic and surgical interventions in the middle part of the face, since the infraorbital neurovascular bundle passes through it, providing blood supply and venous drainage, as well as sensitive innervation of the lower eyelid, cheeks, side of the external nose, maxillary sinus, upper lip and upper teeth. The purpose of this meta-analysis is a detailed analysis of information related to the anatomy of the infraorbital foramen using the data available in the literature. To collect information regarding anatomical variations, including variations in the location and shape of the infraorbital foramen, we used scientometric databases, such as the RSCI, PubMed, Web of Science and Scopus. In total, data from 56 studies were included in the analysis. Numerous studies of the authors have shown that the size, shape and relative position of the infraorbital foramen differ depending on gender, age and race/ethnicity of the population. Knowledge of the location, shape, quantity, difference between the right and left sides and their variations in relation to the subglacial opening can be useful to specialists in surgery, ophthalmology and dentistry for the successful implementation of regional anesthesia procedures in this area.

Key words: infraorbital foramen, infraorbital margin, infraorbital neurovascular bundle, morphometric analysis.

Подглазничное (инфраорбитальное, лат. *foramen infraorbitale*) отверстие (ПО) расположено на передней поверхности тела верхней челюсти примерно на 1 см ниже подглазничного края [1]. Через него проходит подглазничный сосудисто-нервный пучок, обеспечивающий кровоснаб-

жение и венозный отток, а также чувствительную иннервацию нижнего века, щеки, боковой части наружного носа, верхнечелюстной пазухи, верхней губы и верхних зубов [2-4].

ПО является важным ориентиром при осуществлении анестезиологических и хирургиче-

ских вмешательств в области лица. Блокада подглазничного нерва широко используется для проведения регионарной анестезии во время операций, затрагивающих область средней зоны лица и околоносовые пазухи [5]. Травматическое или ятрогенное повреждение подглазничного сосудисто-нервного пучка может привести к кровотечению или парестезии. Следовательно, детальное изучение и знание вариантов анатомического расположения ПО имеет основополагающее значение для обеспечения безопасности манипуляций, проводимых в этой области.

Цель: на основании данных литературы провести детальный анализ анатомии подглазничного отверстия и его топографических взаимоотношений с окружающими анатомическими образованиями.

Анализ имеющейся информации по теме нашего исследования был проведен в строгом соответствии с рекомендациями для представления результатов систематических обзоров и мета-анализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) и анатомической методологии, основанной на фактических данных.

Систематический поиск литературы проводился в наукометрических базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, Scopus с использованием ключевых слов «подглазничное отверстие» и его англоязычного аналога «*infraorbital foramen*». Поиск в базе данных позволил выявить, в общей сложности, 81 статью. После удаления повторений, 69 исследований прошли скрининг, в результате которого было отобрано 60 потенциально подходящих публикаций.

Исследования считались подходящими для включения в мета-анализ, если в них присутствовали четкие сведения, касающиеся размеров, отношения к лицевым анатомическим ориентирам и положения ПО. Полнотекстовая оценка соответствия требованиям выявила 56 подходящих статей, которые в конечном итоге были включены в этот мета-анализ.

Схема отбора исследований (скрининг, оценка качества и релевантности) для включения в мета-анализ представлена на рис. 1.

Во всех проанализированных исследованиях было представлено в общей сложности около 10 000 подглазничных отверстий. Большинство работ были проведены в Турции (10), Индии (5), США (4), Бразилии (4). Авторы демонстрировали результаты исследований на сухих черепках (29), изображениях конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) (15) и трупах (5). Для детального, качественного анализа анатомических особенностей подглазничного отверстия в данную работу включены 7 статей.

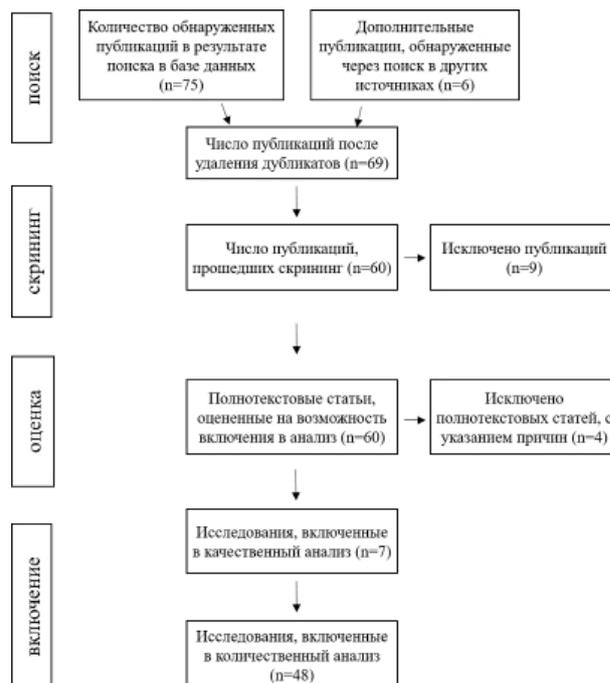


Рис. 1. Процесс отбора публикаций (скрининг, оценка качества и релевантности).

В литературе представлено множество исследований, направленных на то, чтобы помочь клиницистам определить местоположение ПО для таких процедур, как блокада тройничного нерва, ортогнатическая хирургия и реконструктивная хирургия.

Чаще других в исследованиях определяли следующие морфометрические параметры, характеризующие анатомио-топографические особенности ПО: расстояние между верхним краем ПО и подглазничным краем, форма ПО, горизонтальные и вертикальные диаметры ПО, наличие дополнительных ПО, расстояние между ПО и краем грушевидной апертуры, расстояние от ПО до передней срединной линии и расположение по отношению к зубам верхней челюсти.

Расстояние между верхним краем ПО и подглазничным краем.

Результаты измерений этого параметра представлены в таблице 1.

Анализ представленных выше данных показал, что значения этого параметра у разных этнических и расовых групп достаточно вариabельны и находятся в пределах от 3,2 мм до 20,2 мм. При этом, наименьшие средние значения этого расстояния наблюдались в египетской [21] и индийской [7] популяциях, а наибольшие – в сенегальской [16] и корейской [26]. В большинстве случаев подглазничное отверстие расположено ближе к подглазничному краю справа, чем слева, что важно учитывать при хирургических вмешательствах для снижения риска повреждения под-

Таблица 1

Сравнительная характеристика расстояния (мм) между верхним краем подглазничного отверстия и подглазничным краем

Автор, год	Страна / этническая группа	Характеристика исследования	Расстояние между верхним краем ПО и подглазничным краем	
			Правая сторона	Левая сторона
Gupta T., 2008 [6]	Индия	Сухие черепа (n=79)	6,8±1,6	7,0±1,7
Singh R., 2011 [7]	Индия	Сухие черепа (n=55)	6,12±1,79	6,19±1,81
Nanayakkara D., 2016 [8]	Шри-Ланка	Сухие черепа (n=54)	6,52±2,03 (3,2-15,4)	7,30±1,57 (3,3-11,5)
Sokhn S., 2019 [9]	Ливан	КЛКТ (n=105)	7,94±1,45 (3,40-10,80)	8,03±1,37 (4,50-11,20)
Boopathi S., 2010 [10]	Индия	Сухие черепа (n=80)	6,49±1,26 (4,1-10,9)	6,65±1,30 (4,4-11,5)
Macedo V., 2009 [11]	Бразилия	Сухие черепа (n=295)	6,28±1,79	6,45±1,76
Masabni O., 2017 [12]	США	Сухие черепа (n=51)	6,46±1,57	6,74±1,72
Cisneiros de Oliveira L. C., 2015 [13]	Бразилия	Сухие черепа (n=242)	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (6,8-9,0)
Рыбаков А. и др., 2018 [14]	РФ (Мордовия)	Сухие черепа (n=80)	7,1±1,7 (4,0-11,0)	7,5±1,8 (4,0-11,0)
Saheb S. H., 2017 [15]	Индия	Сухие черепа (n=300)	8,72±2,16	8,20±1,92
Ebogo M., 2021 [16]	Сенегал	КЛКТ (n=87)	11,0±0,284	10,6±0,272
Hong J.H., 2022 [17]	Корея	КЛКТ (n=191)	8,2±2,0	8,2±1,8
Acar G., 2017 [18]	Турция	КЛКТ (n=200)	8,2 ±1,7	8,2 ±1,7
Aggarwal A., 2015 [19]	Индия	Сухие черепа (n=67)	6,33 ±1,39	6,4±1,4
Rahman M., 2009 [20]	США (Флорида)	Сухие черепа (n=11)	8,0	8,0
Hindy A. M., 1993 [21]	Египет	Сухие черепа (n=45)	6,10	6,10
Chung M. S., 1995 [22]	Корея	Сухие черепа (n=124)	8,60	8,60
Canan S., 1999 [23]	Турция	Трупы (n=45)	9,30	
Aziz S. R., 2000 [24]	США	Трупы (n=47)	8,45	8,37
Karakas P., 2002 [25]	Европеоиды	Сухие черепа (n=31)	6,70	6,70
Lim J. S., 2016 [26]	Корея	КЛКТ (n=137)	13,4±2,8 (7,3-20,2)	13,4±2,8 (7,3-20,2)
Raschke R., 2013 [27]	США (Массачусетс)	КЛКТ (n=44)	8,43±0,59	
Kazkayasi M., 2009 [28]	Турция	Сухие черепа (n=35)	7,19±1,39	
Kazkayasi M., 2009 [28]	Турция	КЛКТ (n=35)	7,45±0,95	
Hwang S. H., 2013 [29]	Китай	КЛКТ (n=100)	7,96±1,7	

Ercikti N., 2017 [30]	Турция	Сухие черепа (n=20)	8,7±1,1	8,8±0,9
Lokanayaki V., 2013 [31]	Южная Индия	Сухие черепа (n=100)	6,12±1,43	6,53±1,53
Apinhasmit W., 2006 [32]	Таиланд	Сухие черепа (n=106)	9,23±2,03	
Chrcanovic B. R., 2011 [33]	Бразилия	Сухие черепа (n=80)	6,41±1,69	
Taspınar C., 2013 [34]	Турция	КЛКТ (n=300)	7,50±1,36	
Tezer M., 2014 [35]	Турция	Сухие черепа (n=112)	6,98±1,68	6,98±1,75
Elias M., 2004 [36]	Бразилия	КЛКТ (n=210)	6,71±1,70	6,83±1,83
Agthong S., 2005 [37]	Таиланд	Сухие черепа (n=110)	7,8±0,2	8,0±0,2
Ukoha U., 2014 [38]	Нигерия	Сухие черепа (n=130)	6,94±2,57	7,83±1,86
Gour K., 2006 [39]	Индия	Сухие черепа (n=100)	6,50±1,74	
Xu H., 2012 [40]	Китай	КЛКТ (n=112)	9,26±1,68	9,04±1,52
Cutright B., 2003 [41]	США	Сухие черепа (n=80)	6,4±0,3	
Orish C. N., 2015 [42]	Нигерия	Сухие черепа (n=100)	6,27±0,86	6,59±0,5

Примечание (здесь и далее): n – количество наблюдений, КЛКТ – по данным конусно-лучевой компьютерной томографии.

глазничного нерва. Однако подглазничный край не является надежным внешним ориентиром для определения точного положения ПО, потому что это длинная изогнутая линия, и местоположение ПО может находиться в любом месте по отношению к этой линии.

Форма отверстия

Информация о частоте встречаемости наиболее распространенных форм ПО представлена в таблице 2.

Полученные исследователями результаты свидетельствуют о том, что чаще других наблюдается овальная форма ПО. Помимо представленных в таблице 2 форм в литературе также описаны случаи наличия щелевидных и грушевидных ПО.

Горизонтальные и вертикальные диаметры подглазничного отверстия

Для выявления индивидуальных различий морфометрических показателей подглазничного отверстия были проанализированы горизонтальные и вертикальные диаметры (таблица 3). Поперечный размер ПО без учета пола в среднем составляет справа 3,1 мм; слева 3,2 мм. Продольное расстояние в среднем составляет справа 3,3 мм; слева 3,5 мм. При оценке диа-

метра подглазничного отверстия в зависимости от пола, статистически значимых различий не обнаружено.

В сравнительном исследовании американских учёных отмечена анатомическая изменчивость ПО у европейских и афроамериканских черепов. Афроамериканская популяция имела меньший вертикальный диаметр ПО (среднее значение = 2,81 мм) по сравнению с европеоидным населением (среднее значение = 3,08 мм) с правой стороны. Также вспомогательные отверстия были обнаружены на 13 черепах европеоидов (21,7%) и 6 черепах афроамериканцев (10%). Эти морфологические различия следует учитывать во время операций и планирования анестезии, чтобы избежать осложнений, связанных с травматизацией сосудисто-нервного пучка [45].

Дополнительное подглазничное отверстие

К индивидуальной изменчивости подглазничного отверстия можно отнести наличие дополнительных отверстий. По имеющимся данным, распространенность одного дополнительного ПО колеблется от 3,3% [32] до 56,4% [43], двух дополнительных отверстий – от 0,5% до 5% (таблица 4).

Таблица 2

Сравнительная характеристика форм подглазничного отверстия

Автор, год	Страна / этническая группа	Характеристика исследования	Форма подглазничного отверстия (%)							
			овальная		полулунная		круглая		треугольная	
			п	л	п	л	п	л	п	л
Singh R., 2011 [7]	Индия	Сухие черепа (n=55)	65,4	75,54	-	-	34,5	23,6	-	-
Nanayakkara D., 2016 [8]	Шри-Ланка	Сухие черепа (n=54)	38,6	36,3	29,6	27,6	13,6	17,0	18,2	19,1
Sokhn S., 2019 [9]	Ливан	КЛКТ (n=105)	42,8	47,6	-	-	57,1	52,4	-	-
Voopathi S., 2010 [10]	Южная Индия	Сухие черепа (n=80)	55,0	51,25	6,2	10,0	22,5	26,25	16,25	12,5
Рыбаков А., 2018 [14]	РФ (Мордовия)	Сухие черепа (n=80)	65		-	-	35		-	-
Ebogo M., 2021 [16]	Сенегал	КЛКТ (n=87)	42	44	4	12	52	46	-	-
Hong J. H., 2022 [17]	Корея	КЛКТ (n=191)	27,2	28,7	-	-	72,7	71,2	-	-
Hindy A. M., 1993 [21]	Египет	Сухие черепа (n=45)	65		-	-	35		-	-
Arinhasmit W., 2006 [32]	Таиланд	Сухие черепа (n=106)	50		29,2		20,8		-	-
Kazkayasi M., 2003 [44]	Турция	Сухие черепа (n=10)	30		30		40		-	-

Примечание: здесь и далее: п – правая сторона, л – левая сторона

Таблица 3

Сравнительная характеристика горизонтального и вертикального диаметров (мм) подглазничного отверстия

Автор, год	Страна / этническая группа	Характеристика исследования	Расстояние между медиальным и латеральным краями ПО		Расстояние между верхним и нижним краями ПО	
			п	л	п	л
Singh R., 2011 [7]	Индия	Сухие черепа (n=55)	3,19±1,18	3,52±1,35	3,39±0,96	3,75±1,07
Nanayakkara D., 2016 [8]	Шри-Ланка	Сухие черепа (n=54)	3,27±0,58 (2,1-4,1)	3,33±0,59 (2,5-4,4)	3,11±0,61 (1,4-3,78)	3,31±0,55 (2,4-4,1)
Sokhn S., 2019 [9]	Ливан	КЛКТ (n=105)	3,87±0,57	3,87±0,70	3,62±0,60	3,62±0,64
Voopathi S., 2010 [10]	Южная Индия	Сухие черепа (n=80)	2,73±0,73 (1,0-5,1)	3,00±0,81 (1,4-4,8)	2,79±0,79 (1,2-4,7)	2,85±0,80 (1,4-4,6)
Cisneiros de Oliveira L. C., 2015 [13]	северо-восток Бразилии	Сухие черепа (n=242)	4,0 (3,5-4,5)	4,0 (3,5-4,5)	4,0 (4,0-5,0)	4,0 (3,5-4,5)
Рыбаков А., 2018 [14]	РФ (Мордовия)	Сухие черепа (n=80)	2,7±0,9 (2,0-5,0)	2,7±0,6 (1,5-6,5)	3,7±0,8 (2,0-6,0)	3,7±0,8 (2,0-6,0)
Saheb S. H., 2017 [15]	Индия	Сухие черепа (n=300)	3,16±0,72	3,12±0,68	3,03±0,72	3,10±0,65
Ebogo M., 2021 [16]	Сенегал	КЛКТ (n=87)	5,03±0,2	5,01±0,2	5,29±0,1	5,3±0,1

Продолжение табл. 3

Hong J. H., 2022 [17]	Корея	КЛКТ (n=191)	3,4±0,8	3,2±0,9	3,1±0,6	3,0±0,6
Aggarwal A., 2015 [19]	Индия	Сухие черепа (n=67)	2.65±0.93	2.80±0.98	3.50±1.16	3.58±1.07
Orish C. N., 2015 [42]	Нигерия	Сухие черепа (n=100)	2,7±0,3	2,7±0,2	3,6±0,2	3,3±0,1
Шадлинский В. Б., 2016 [46]	Азербайджан	Сухие черепа (n=86)	5,4±0,1	5,9±0,1	5,8±0,1	6,4±0,1
Takahashi Y., 2011 [47]	Япония	Сухие черепа (n=28)	4,9±0,1	4,9±0,9	5,3±0,3	5,6±0,3

Таблица 4

Сравнительная характеристика наличия дополнительных подглазничных отверстий

Автор, год	Страна / этническая группа	Характеристика исследования	Наличие дополнительных отверстий (%)	
			п	л
Nanayakkara D., 2016 [8]	Шри-Ланка	Сухие черепа (n=54)	7,4	
Sokhn S., 2019 [9]	Ливан	КЛКТ (n=105)	6,7	10,5
Boopathi S., 2010 [10]	Южная Индия	Сухие черепа (n=80)	16,25	
Cisneiros de Oliveira L. C., 2015 [13]	Северо-восток Бразилии	Сухие черепа (n=242)	5,78	5,3
Рыбаков А., 2018 [14]	РФ (Мордовия)	Сухие черепа (n=80)	8,75	5,0
Hong J. H., 2022 [17]	Корея	КЛКТ (n=191)	7,3	8,9
Hindy A. M., 1993 [21]	Египет	Сухие черепа (n=45)	10	
Aziz S. R., 2000 [24]	США	Трупы (n=47)	15	
Ercikti N., 2017 [30]	Турция	Сухие черепа (n=20)	5	
Apinhasmit W., 2006 [32]	Таиланд	Сухие черепа (n=106)	3,8	
Elias M., 2004 [36]	Бразилия	КЛКТ (n=210)	15,23	
Agthong S., 2005 [37]	Таиланд	Сухие черепа (n=110)	4	
Dagistan S., 2016 [43]	Турция	КЛКТ (n=125)	56,4	
Kazkayasi M., 2003 [44]	Турция	Сухие черепа (n=10)	10	
Rai A. R., 2013 [50]	Индия	Сухие черепа (n=45)	73,3	6,6
Ali A. K., 2018 [52]	Индия	КЛКТ (n=200)	18	11
Suntirumjairucksa J., 2022 [53]	Таиланд	Сухие черепа (n=216) 19,91% из 100	46,51	53,49
Rusu M. C., 2019 [54]	Румыния	КЛКТ (n=200)	9	6,5

В исследовании, проведенном Kazkayasi M. et al. были обнаружены одиночные отверстия в 90% случаев, двойные отверстия в 5% случаях и три отверстия – в 5% случаев [44]. В работе Dagistan S. et al. у 1 из 125 исследованных пациентов было обнаружено четыре дополнительных подглазничных отверстия, что составляет 0,8 % от общего количества исследованных КЛКТ изображений [43].

Исследование Rai A. R. et al. выявило присутствие дополнительного подглазничного отверстия с правой стороны в 73,3% случаев, с левой – 6,6%; при этом, у 20% черепов наличие дополнительных отверстий было двусторонним [50]. По данным Kadanoff D. et al. добавочные подглазничные отверстия в 67,4% случаев имеют полулунную форму и в 0,2% случаев – розетковидную [48].

Результаты всех проанализированных исследований показали, что чаще всего добавочные отверстия располагались медиальнее от основного отверстия, реже они открывались латеральнее от него.

Наличие дополнительного отверстия важно для хирургов, потому что там может располагаться дополнительная ветвь подглазничного нерва. В литературе сообщалось о дублировании инфра-орбитальной сосудистой сети как в ПО, так и в дополнительном ПО [51].

По данным исследования, проведенного в 2018 году индийскими учеными, на изображениях КЛКТ 200 пациентов в 22,4% случаев были обнаружены дополнительные ПО с двух сторон [52].

Расстояние между ПО и краем грушевидной апертуры

Следующая морфометрическая особенность заключается в изменчивости расстояния между подглазничным отверстием и краем грушевидной апертуры справа и слева у одного и того же человека. Положение подглазничного отверстия по отношению к нему показало различия, что позволяет предположить, что расположение ПО не всегда является двусторонне симметричным (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика расстояния (мм) между подглазничным отверстием и краем грушевидной апертуры

Автор, год	Страна / этническая группа	Характеристика исследования	Расстояние	
			п	л
Singh R., 2011 [7]	Индия	Сухие черепа (n=55)	36,73±3,11	36,51±3,23
Nanayakkara D., 2016 [8]	Шри-Ланка	Сухие черепа (n=54)	33,81±2,68 (25,35-40,47)	32,23±2,56 (23,99-39,75)
Sokhn S., 2019 [9]	Ливан	КЛКТ (n=105)	10,64±2,22 (5,40-18,20)	10,58±2,55 (4,90-18,00)
Macedo V., 2009 [11]	Бразилия	Сухие черепа (n=295)	17,75±2,10	17,60±2,04
Cisneiros de Oliveira L. C., 2015 [13]	северо-восток Бразилии	Сухие черепа (n=242)	35,0 (32,37-38,05)	35,0 (32,5-37,00)
Рыбаков А., 2018 [14]	РФ (Мордовия)	Сухие черепа (n=80)	18,0±1,6 (14,0-22,0)	17,6±1,7 (14,0-22,0)
Saheb S. H., 2017 [15]	Индия	Сухие черепа (n=300)	19,10±3,42	19,56±3,26
Ebogo M., 2021 [16]	Сенегал	КЛКТ (n=87)	13,4±0,35	12,4±0,41
Hong J. H., 2022 [17]	Корея	КЛКТ (n=191)	15,1±2,2	14,9±2,1
Acar G., 2017 [18]	Турция	КЛКТ (n=200)	13,8±2,6	13,8±2,6
Aggarwal A., 2015 [19]	Индия	Сухие черепа (n=67)	15,51±1,63	14,87±1,73
Hindy A. M., 1993 [21]	Египет	Сухие черепа (n=45)	14,7±2,7	
Raschke R., 2013 [27]	США (Массачусетс)	КЛКТ (n=44)	16,56±0,9	

Продолжение табл. 5

Hwang S. H., 2013 [29]	Китай	КЛКТ (n=100)	35,0±2,6	35,4±2,5
Ercikti N., 2017 [30]	Турция	Трупы (n=20)	24,7±4,0	
Lokanayaki V., 2013 [31]	Южная Индия	Сухие черепа (n=100)	16,58±2,37	16,38±2,25
Chrcanovic B. R., 2011 [33]	Бразилия	Сухие черепа (n=80)	14,72±2,02	14,72±2,02
Elias M., 2004 [36]	Бразилия	КЛКТ (n=210)	13,28±2,17	13,31±2,19
Agthong S., 2005 [37]	Таиланд	Сухие черепа (n=110)	33,8	34,05
Ukoha U., 2014 [38]	Нигерия	Сухие черепа (n=130)	19,36±3,54	18,27±2,94
Cutright B., 2003 [41]	США	Сухие черепа (n=80)	6,4±0,30	5,8±0,30
Orish C. N., 2015 [42]	Нигерия	Сухие черепа (n=100)	15,6±0,6	16,5±0,7
Kazkayasi M., 2003 [44]	Турция	Сухие черепа (n=35) КЛКТ (n=35)	14,70	
Przygocka A., 2012 [55]	Польша	Сухие черепа (n=32)	45,23±3,20	44,38±2,76

Sokhn S. et al. измеряли расстояние от подглазничного отверстия до боковой носовой стенки по отношению к полу и определили, что у мужчин этот показатель равен 11,63±2,40 мм, а у женщин

10,02±2,17 мм [9].

Расстояние от подглазничного отверстия до передней срединной линии

Таблица 6

Сравнительная характеристика расстояния (мм) от подглазничного отверстия до передней срединной линии

Автор, год	Страна / этническая группа	Характеристика исследования	Расстояние от подглазничного отверстия до средней сагитальной линии	
			П	Л
Gupta T., 2008 [6]	Индия	Сухие черепа (n=79)	28,0±2,8	28,7±2,5
Sokhn S., 2019 [9]	Ливан	КЛКТ (n=105)	24,94±1,86 (20,80-29,70)	24,48±2,28 (19,60-32,40)
Рыбаков А., 2018 [14]	РФ (Мордовия)	Сухие черепа (n=80)	26,9±1,8 (23,0-32,0)	26,9±1,8 (23,0-32,0)
Aggarwal A., 2015 [19]	Индия	Сухие черепа (n=67)	25,63±2,27	25,74±2,50
Aziz S.R., 2000 [24]	США	Трупы (n=47)	26,7±4,2	27,2±3,2
Lim J. S., 2016 [26]	Корея	КЛКТ (n=137)	37,1±4,1 (27,4-48,70)	
Hwang S. H., 2013 [29]	Китай	КЛКТ (n=100)	26,5±1,9	
Ercikti N., 2017 [30]	Турция	Сухие черепа (n=20)	29,75±2,3	30,85±3,0
Apinhasmit W., 2006 [32]	Таиланд	Сухие черепа (n=106)	28,43±2,29	
Chrcanovic B. R., 2011 [33]	Бразилия	Сухие черепа (n=80)	25,26±2,60	

Продолжение табл. 6

Taspinar C., 2013 [34]	Турция	КЛКТ (n=300)	27,16±3,80	26,47±2,40
Tezer M., 2014 [35]	Турция	Сухие черепа (n=112)	28,27±2,38	28,67±2,59
Xu H., 2012 [40]	Китай	КЛКТ (n=112)	26,75±2,20	26,69±2,15
Hester K. M., 2021 [56]	США	Трупы (n=67)	29,57	

В исследовании, проведенном корейскими учёными Lim J.S. в 2016 году, было выявлено, что у пожилых пациентов ПО расположены значительно дальше от средней линии. Авторы связывают это с возрастными изменениями лобной кости и верхней челюсти [26].

Положение подглазничного отверстия по отношению к зубам верхней челюсти

Положение подглазничного отверстия по отношению к зубам верхней челюсти исследовали Nanayakkara D. et al. и отметили, что частота встречаемости подглазничного отверстия по вертикальной оси первого премоляра справа составляет 9,4%, слева – 8,8%. По отношению к условной вертикальной оси, проведенной через щёчный бугор второго премоляра, подглазничное отверстие отмечалось в 37,5% случаев справа и 55,9% слева. Ось, условно проведенная, между первым и вторым премоляром, ведет к подглазничному отверстию справа в 34,4% случаев и 26,5% слева [8].

Также, в 3,1% случаев подглазничное отверстие встречается по вертикальной оси через мезио- и дистобукальные бугорки первого моляра. В исследовании, проведенном Eboyo M. et al. на 87 компьютерных томограммах, было обнаружено, что вертикальная ось проходила через щёчный бугорок второго премоляра и достигала подглазничного отверстия (в 46% случаях – справа и в 53% случаях – слева) [16].

Блокады, используемые для анестезии верхнечелюстных резцов, клыков и премоляров, нацелены на подглазничный нерв, ветвь верхнечелюстного отдела тройничного нерва. Одной из точек во время анестезии является второй премоляр верхней челюсти, поскольку он лежит в той же плоскости, что и ПО. Masabni O., Ahmad M. провели исследование на 102 черепах, в котором определяли среднее расстояние между подглазничным отверстием и альвеолярным отростком верхней челюсти на уровне второго премоляра, и обнаружили, что оно составляет 29,07±3,58 мм с правой и 29,39±3,78 мм с левой стороны [12].

При рентгенологическом исследовании 45 сухих черепов Hindy A. M., Abdel-Raouf F. выявили, что подглазничное отверстие находилось напро-

тив второго премоляра в 50% случаев, напротив первого премоляра – в 15% и между первым и вторым премолярами – в 15% [21].

Raschke R. et al., исследовав сухие черепа, установили, что расстояние от подглазничного отверстия до второго премоляра у женщин составляет 37,33 ± 1,58 мм, у мужчин – 41,81 ± 1,07 [27].

Эти наблюдения подтверждают выводы, исследователей о том, что ПО непосредственно связано с расположением второго верхнего премоляра, и, соответственно, с местом проведения блокады нервов для анестезии в челюстно-лицевой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что знание анатомических особенностей подглазничного отверстия и одноименного нерва минимизирует риск осложнений во время хирургических манипуляций и обеспечивает безопасность и легкость проведения местной анестезии.

Важно измерять расстояние от каждого анатомического ориентира до внешнего края подглазничного отверстия, чтобы избежать попадания в опасную зону, когда производятся доступы снизу через трансконъюнктивный разрез или сверху через разрез деснево-буккальной борозды. Кроме того, при определении соответствующей зоны безопасности важно учитывать различия между мужчинами и женщинами.

Вместе с тем, проведенный нами сравнительный анализ данных по изучаемой проблеме показал, что расхождения, связанные с морфометрическими характеристиками подглазничного отверстия, могут быть обусловлены этническими особенностями и вариабельностью методологии и подходов, используемых в каждом из исследований.

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»

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Elhadi A. M., Zaidi H. A., Yagmurlu K. et al. Infraorbital nerve: a surgically relevant landmark for the pterygopalatine fossa, cavernous sinus, and anterolateral skull base in endoscopic transmaxillary approaches. *J Neurosurg.* 2016;125:1460-1468. doi: 10.3171/2015.9.JNS151099.
2. Gibelli D., Borlando A., Barni L., et al. Anatomy of Infraorbital Foramen: Influence of Sex, Side, and Cranium Size. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1284-1288. doi: 10.1097/SCS.0000000000005254.
3. Hu K. S., Kwak H. H., Song W.C. et al. Branching patterns of the infraorbital nerve and topography within the infraorbital space. *J Craniofac Surg.* 2006;17:1111-1115. doi: 10.1097/01.scs.0000236436.97720.5f.
4. Hu K. S., Kwak J., Koh K. S., Abe S., Fontaine C., Kim H. J. Topographic distribution area of the infraorbital nerve. *Surg Radiol Anat.* 2007;29:383388. doi: 10.1007/s00276-007-0227-z.
5. Nardi N. M., Alvarado A. C., Schaefer T. J. Infraorbital Nerve Block. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499881/>. Accessed February 20, 2023.
6. Gupta T. Localization of important facial foramina encountered in maxillo-facial surgery. *Clin Anat.* 2008;21(7):633-640. doi: 10.1002/ca.20688.
7. Singh R. Morphometric analysis of infraorbital foramen in Indian dry skulls. *Anat Cell Biol.* 2011;44:79-83. doi:10.5115/acb.2011.44.1.79.
8. Nanayakkara D., Peiris R., Mannapperuma N., Vadysinghe A. Morphometric Analysis of the Infraorbital Foramen: The Clinical Relevance. *Anat Res Int.* 2016;2016:7917343. doi:10.1155/2016/7917343.
9. Sokhn S., Challita R., Challita A., Challita R. The Infraorbital Foramen in a Sample of the Lebanese Population: A Radiographic Study. *Cureus.* 2019;11(12):e6381. doi: 10.7759/cureus.6381.
10. Boopathi S., Chakravarthy M. S., Dhalapathy S. L., Anupa S. Anthropometric analysis of the infraorbital foramen in a South Indian population. *Singapore Med J.* 2010;51(9):730-735.
11. Macedo V., Cabrini R., Faig-Leite H. Infraorbital foramen location in dry human skulls. *Braz J Morphol Sci.* 2009;26:35-38.
12. Masabni O., Ahmad M. Infraorbital Foramen and Pterygopalatine Fossa Location in Dry Skulls: Anatomical Guidelines for Local Anesthesia. *Anat Res Int.* 2017;2017:1403120. doi:10.1155/2017/1403120.
13. Cisneiros de Oliveira L. C., Silveira M. P., de Almeida Júnior E., Reis F. P., Aragao J. A. Morphometric study on the infraorbital foramen in relation to sex and side of the cranium in northeastern Brazil. *Anat Cell Biol.* 2016;49(1):73-77. doi: 10.5115/acb.2016.49.1.73.
14. Рыбаков А. Г., Лошкарев И. А., Мачинский П. А., Кадыров А. Ш., Паршин А. А. Морфометрический надглазничной вырезки (отверстия) и подглазничного отверстия черепа человека. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;4.
15. Saheb S. H., Shruthi B. N., Havaladar P. P. A study on position of infraorbital foramen. *Int J Anat Res* 2017;5(3.2):4257-4260. doi:10.16965/ijar.2017.300
16. Ebogo M., Olive N., Jacques E. et al. Anthropometric measurements of infra orbital foramen in a selected Senegalese population; surgical implications. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021;4:100140. doi:10.1016/j.adoms.2021.100140
17. Hong J. H., Kim H. J., Hong J. H., Park K. B. Study of Infraorbital Foramen Using 3-Dimensional Facial Bone Computed Tomography Scans. *Pain Physician.* 2022;25(1):E127-E132.
18. Açar G., Özen K. E., Güler İ., Büyükmumcu M. Computed tomography evaluation of the morphometry and variations of the infraorbital canal relating to endoscopic surgery. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(6):713-721. doi:10.1016/j.bjorl.2017.08.009.
19. Aggarwal A., Kaur H., Gupta T. et al. Anatomical study of the infraorbital foramen: a basis for successful infraorbital nerve block. *Clin Anat.* 2015;28:753-760. doi: 10.1002/ca.22558.
20. Rahman M., Richter E. O., Osawa S., Rhoton A. L. Anatomic study of the infraorbital foramen for radiofrequency neurotomy of the infraorbital nerve. *Neurosurgery.* 2009;64(Suppl. 2):423-427. doi:10.1227/01.NEU.0000336327.
21. Hindy A. M., Abdel-Raouf F. A study of infraorbital foramen, canal and nerve in adult Egyptians. *Egypt Dent J.* 1993;39(4):573-580.
22. Chung M. S., Kim H. J., Kang H. S., Chung I. H. Locational relationship of the supraorbital notch or foramen and infraorbital and mental foramina in Koreans. *Acta Anat (Basel)* 1995;154:162-166. doi:10.1159/000147763.
23. Canan S., Asim O. M., Okan B., Ozek C., Alper M. Anatomic variations of the infraorbital foramen. *Ann Plast Surg* 1999;43:613-617. doi:10.1097/0000637-199912000-00006.
24. Aziz S. R., Marchena J. M., Puran A. Anatomic characteristics of the infraorbital foramen: a cadaver study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(9):992-996. doi: 10.1053/joms.2000.8742.

25. Karakas P., Bozkir M. G., Oguz O. Morphometric measurements from various reference points in the orbit of male Caucasians. *Surg Radiol Anat.* 2002; 24(6):358-362. doi: 10.1007/s00276-002-0071-0
26. Lim J. S., Min K. H., Lee J. H., Lee H. K., Hong S. H. Anthropometric analysis of facial foramina in Korean population: a three-dimensional computed tomographic study. *Arch Craniofac Surg.* 2016;17:9-13. doi:10.7181/acfs.2016.17.1.9.
27. Raschke R., Hazani R., Yaremchuk M. J. Identifying a safe zone for midface augmentation using anatomic landmarks for the infraorbital foramen. *Aesthet Surg J.* 2013;33(1):13-18. doi: 10.1177/1090820X12468752.
28. Kazkayasi M., Ergin A., Ersoy M., Bengi O., Tekdemir I., Elhan A. Certain Anatomical Relations and the Precise Morphometry of the Infraorbital Foramen–Canal and Groove: An Anatomical and Cephalometric Study. *Laryngoscope.* 2009;111(4 Pt 1):609-614. doi:10.1097/00005537-200104000-00010.
29. Hwang S. H., Kim S. W., Park C. S., Kim S. W., Cho J. H., Kang J. M. Morphometric analysis of the infraorbital groove, canal, and foramen on three-dimensional reconstruction of computed tomography scans. *Surg Radiol Anat.* 2013;35:565-571. doi: 10.1007/s00276-013-1077-5.
30. Ercikti N., Apaydin N., Kirici Y. Location of the infraorbital foramen with reference to soft tissue landmarks. *Surg Radiol Anat.* 2017;39(1):11-15. doi:10.1007/s00276-016-1683-0.
31. Lokanayaki V. Anatomic variations of infraorbital foramen. *CIB Tech J Surg.* 2013;2(2):30-36.
32. Apinhasmit W., Chompoopong S., Methathrathip D., Sansuk R., Phetphunphiphat W. Supraorbital Notch/Foramen, Infraorbital Foramen and Mental Foramen in Thais: anthropometric measurements and surgical relevance. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(5):675-682.
33. Chrcanovic B. R., Abreu M. H., Custódio A. L. A morphometric analysis of supraorbital and infraorbital foramina relative to surgical landmarks. *Surg Radiol Anat.* 2011;33(4):329-335. doi:10.1007/s00276-010-0698-1.
34. Taspınar C. Variations of the Infraorbital Foramen in Human Evaluated With Multidetector Computerized Tomography. Available at: <https://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/2172>.
35. Tezer M., Ozturk A., Gayarety O., Kale A., Balcioglu H., Sahinoglu K. Morphometric analysis of the infraorbital foramen and its localization relative to surgical landmarks. *Minerva Stomatol.* 2014;63(10):333-340.
36. Elias M., Silva R., Pimentel M., Cardoso V., Rivello T., Babinski M. Morphometric analysis of the infraorbital foramen and accessories foramina in Brazilian skulls. *Int. J. Morphol.*, 2004;22(4):273-278.
37. Agthong S., Huanmanop T., Chentanez V. Anatomical variations of the supraorbital, infraorbital, and mental foramina related to gender and side. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(6):800-804. doi:10.1016/j.joms.2005.02.016
38. Ukooha U. U., Umeasalugo K. E., Udemezue O. O., Nzeako H. C., Ndukwe G. U., Nwankwo P. C. Anthropometric measurement of infraorbital foramen in south-east and south-south Nigeria. *Natl J Med Res.* 2014;4:225-227.
39. Gour K., Nair S., Trivedi G., Gupta S. D. Anthropometric measurements of infraorbital foramen in dried human skulls. *Int J Biol Med Res.* 2012;3(3):2003-2006.
40. Xu H., Guo Y., Lv D. et al. Morphological structure of the infraorbital canal using three-dimensional reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2012;23(4):1166-1168. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824dfcfd.
41. Cutright B., Quillopa N., Schubert W. An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(3):354-357. doi: 10.1053/joms.2003.50070.
42. Orish C .N., Esomonu P. C., Osunwoke E. A., Gwunireama I. U. Anthropometric Study of Infraorbital Foramen in a Nigerian Population. *Eur J Gen Med* 2015;12(4):298-301. doi:10.15197/ejgm.0358.
43. Dagistan S., Miloglu O., Altun O., Umar E. K. Retrospective morphometric analysis of the infraorbital foramen with cone beam computed tomography. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(9):1053-1064. doi:10.4103/1119-3077.217247.
44. Kazkayasi M., Ergin A., Ersoy M., Tekdemir I., Elhan A. Microscopic anatomy of the infraorbital canal, nerve, and foramen. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(6):692-697. doi:10.1016/s0194-5998(03)01575-4.
45. Zhang K. R., Blandford A. D., Hwang C. J., Perry J. D. Anatomic Variations of the Infraorbital Foramen in Caucasian Versus African American Skulls. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019;35(1):25-28. doi:10.1097/IOP.0000000000001126.
46. Шадлинский В. Б., Мустафаева Н. А., Караева С. Д. Индивидуальные особенности подглазничного канала, одноименного отверстия и нижней глазничной щели. *Морфологические ведомости.* 2016;24(1):91-96. doi:10.20340/mv-mn.2016.24(1):91-96.
47. Takahashi Y., Kakizaki H., Nakano T. Infraorbital foramen: horizontal location in relation to ala nasi. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2011;27(4):295-297. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182078e72.

48. Kadanoff D., Mutafov S., Jordanov J. The principle openings and incisures of the facial bones (incisura frontalis seu foramen frontale, foramen supraorbitale seu incisura supraorbitalis, foramen infraorbitale, foramen mentale) Gegenbaurs Morphol Jahrb. 1970;115(1):102-118.
49. Nam Y. S., Bahk S., Eo S. R. Anatomical study of the infraorbital nerve and surrounding structures for the surgery of orbital floor fractures. *J Craniofac Surg.* 2017;28(4):1099-1104. doi:10.1097/SCS.0000000000003416.
50. Rai A. R., Rai R., Vadgaonkar R., Madhyastha S., Rai R. K., Alva D. Anatomical and morphometric analysis of accessory infraorbital foramen. *J Craniofac Surg.* 2013;24(6):2124-2126. doi:10.1097/SCS.0b013e31828f2fa6.
51. Polo C. L., Abdelkarim A. Z., von Arx T., Lozanoff S. The morphology of the infraorbital nerve and foramen in the presence of an accessory infraorbital foramen. *J Craniofac Surg.* 2019;30(1):244-253. doi:10.1097/SCS.0000000000004889.
52. Ali I. K., Sansare K., Karjodkar F. R., Salve P. Cone Beam Computed Tomography Assessment of Accessory Infraorbital Foramen and Determination of Infraorbital Foramen Position. *J Craniofac Surg.* 2018;29(2):e124-e126. doi: 10.1097/SCS.0000000000004120.
53. Suntirumjairucksa J., Chentanez V. Localization of infraorbital foramen and accessory infraorbital foramen with reference to facial bony landmarks: predictive method and its accuracy. *Anat Cell Biol.* 2022;55(1):55-62. doi: 10.5115/acb.21.208.
54. Rusu M.C., Săndulescu M., Cârstocea L. False and true accessory infraorbital foramina, and the infraorbital lamina cribriformis. *Morphologie.* 2020;104(344):51-58. doi: 10.1016/j.morpho.2019.12.003.
55. Prygocka A., Podgorski M., Jedrzejewski K., Topol M., Polgaj M. The location of the infraorbital foramen in human skulls, to be used as new anthropometric landmarks as a useful method for maxillofacial surgery. *Folia Morphol.* 2012;71(3):198-204.
56. Hester K. M., Rahimi O. B., Fry C. L., Nation H. L. The relative locations of the supraorbital, infraorbital, and mental foramina: A cadaveric study. *J Anat.* 2021;239(4):782-787. doi: 10.1111/joa.13482.
- approaches. *J Neurosurg.* 2016;125:1460-1468. doi: 10.3171/2015.9.JNS151099.
2. Gibelli D., Borlando A., Barni L., et al. Anatomy of Infraorbital Foramen: Influence of Sex, Side, and Cranium Size. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1284-1288. doi: 10.1097/SCS.0000000000005254.
3. Hu K. S., Kwak H. H., Song W.C. et al. Branching patterns of the infraorbital nerve and topography within the infraorbital space. *J Craniofac Surg.* 2006;17:1111-1115. doi: 10.1097/01.scs.0000236436.97720.5f.
4. Hu K. S., Kwak J., Koh K. S., Abe S., Fontaine C., Kim H. J. Topographic distribution area of the infraorbital nerve. *Surg Radiol Anat.* 2007;29:383388. doi: 10.1007/s00276-007-0227-z.
5. Nardi N. M., Alvarado A. C., Schaefer T. J. Infraorbital Nerve Block. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499881/>
6. Gupta T. Localization of important facial foramina encountered in maxillo-facial surgery. *Clin Anat.* 2008;21(7):633-640. doi: 10.1002/ca.20688.
7. Singh R. Morphometric analysis of infraorbital foramen in Indian dry skulls. *Anat Cell Biol.* 2011;44:79-83. doi: 10.5115/acb.2011.44.1.79.
8. Nanayakkara D., Peiris R., Mannapperuma N., Vadysinghe A. Morphometric Analysis of the Infraorbital Foramen: The Clinical Relevance. *Anat Res Int.* 2016;2016:7917343. doi: 10.1155/2016/7917343.
9. Sokhn S., Challita R., Challita A., Challita R. The Infraorbital Foramen in a Sample of the Lebanese Population: A Radiographic Study. *Cureus.* 2019;11(12):e6381. doi: 10.7759/cureus.6381.
10. Boopathi S., Chakravarthy M. S., Dhalapathy S. L., Anupa S. Anthropometric analysis of the infraorbital foramen in a South Indian population. *Singapore Med J.* 2010;51(9):730-735.
11. Macedo V., Cabrini R., Faig-Leite H. Infraorbital foramen location in dry human skulls. *Braz J Morphol Sci.* 2009;26:35-38.
12. Masabni O., Ahmad M. Infraorbital Foramen and Pterygopalatine Fossa Location in Dry Skulls: Anatomical Guidelines for Local Anesthesia. *Anat Res Int.* 2017;2017:1403120. doi: 10.1155/2017/1403120.
13. Cisneiros de Oliveira L. C., Silveira M. P., de Almeida Júnior E., Reis F. P., Aragao J. A. Morphometric study on the infraorbital foramen in relation to sex and side of the cranium in northeastern Brazil. *Anat Cell Biol.* 2016;49(1):73-77. doi: 10.5115/acb.2016.49.1.73.
14. Rybakov A. G., Loshkarev I. A., Machinsky P. A., Kadyrov A. S., Parshin A. A. Morphometric analysis of the supraorbital notch (orifice) and the infraorbital opening of the human skull. [Modern

REFERENCES

1. Elhadi A. M., Zaidi H. A., Yagmurlu K. et al. Infraorbital nerve: a surgically relevant landmark for the pterygopalatine fossa, cavernous sinus, and anterolateral skull base in endoscopic transmaxillary

problems of Science and Education]. 2018;№ 4 (In Russ.).

15. Saheb S. H., Shruthi B. N., Havaladar P. P. A study on position of infraorbital foramen. *Int J Anat Res* 2017;5(3.2):4257-4260. doi: 10.16965/ijar.2017.300

16. Ebogo M., Olive N., Jacques E. et al. Anthropometric measurements of infra orbital foramen in a selected Senegalese population; surgical implications. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;4:100140. doi: 10.1016/j.adoms.2021.100140

17. Hong J. H., Kim H. J., Hong J. H., Park K. B. Study of Infraorbital Foramen Using 3-Dimensional Facial Bone Computed Tomography Scans. *Pain Physician*. 2022;25(1):E127-E132.

18. Açar G., Özen K. E., Güler İ., Büyükmumcu M. Computed tomography evaluation of the morphometry and variations of the infraorbital canal relating to endoscopic surgery. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):713-721. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.08.009.

19. Aggarwal A., Kaur H., Gupta T. et al. Anatomical study of the infraorbital foramen: a basis for successful infraorbital nerve block. *Clin Anat*. 2015;28:753-760. doi: 10.1002/ca.22558.

20. Rahman M., Richter E. O., Osawa S., Rhoton A. L. Anatomic study of the infraorbital foramen for radiofrequency neurotomy of the infraorbital nerve. *Neurosurgery*. 2009;64(Suppl. 2):423-427. doi: 10.1227/01.NEU.0000336327.

21. Hindy A. M., Abdel-Raouf F. A study of infraorbital foramen, canal and nerve in adult Egyptians. *Egypt Dent J*. 1993;39(4):573-580.

22. Chung M. S., Kim H. J., Kang H. S., Chung I. H. Locational relationship of the supraorbital notch or foramen and infraorbital and mental foramina in Koreans. *Acta Anat (Basel)* 1995;154:162-166. doi: 10.1159/000147763.

23. Canan S., Asim O. M., Okan B., Ozek C., Alper M. Anatomic variations of the infraorbital foramen. *Ann Plast Surg* 1999;43:613-617. doi: 10.1097/00000637-199912000-00006.

24. Aziz S. R., Marchena J. M., Puran A. Anatomic characteristics of the infraorbital foramen: a cadaver study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(9):992-996. doi: 10.1053/joms.2000.8742.

25. Karakas P., Bozkir M. G., Oguz O. Morphometric measurements from various reference points in the orbit of male Caucasians. *Surg Radiol Anat*. 2002; 24(6):358-362. doi: 10.1007/s00276-002-0071-0

26. Lim J. S., Min K. H., Lee J. H., Lee H. K., Hong S. H. Anthropometric analysis of facial foramina in Korean population: a three-dimensional computed tomographic study. *Arch Craniofac Surg*. 2016;17:9-13. doi: 10.7181/acfs.2016.17.1.9.

27. Raschke R., Hazani R., Yaremchuk M. J. Identifying a safe zone for midface augmentation using anatomic landmarks for the infraorbital foramen. *Aesthet Surg J*. 2013;33(1):13-18. doi: 10.1177/1090820X12468752.

28. Kazkayasi M., Ergin A., Ersoy M., Bengi O., Tekdemir I., Elhan A. Certain Anatomical Relations and the Precise Morphometry of the Infraorbital Foramen–Canal and Groove: An Anatomical and Cephalometric Study. *Laryngoscope*. 2009;111(4 Pt 1):609-614. doi: 10.1097/00005537-200104000-00010

29. Hwang S. H., Kim S. W., Park C. S., Kim S. W., Cho J. H., Kang J. M. Morphometric analysis of the infraorbital groove, canal, and foramen on three-dimensional reconstruction of computed tomography scans. *Surg Radiol Anat*. 2013;35:565-571. doi: 10.1007/s00276-013-1077-5.

30. Ercikti N., Apaydin N., Kirici Y. Location of the infraorbital foramen with reference to soft tissue landmarks. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(1):11-15. doi: 10.1007/s00276-016-1683-0.

31. Lokanayaki V. Anatomic variations of infra orbital foramen. *CIB Tech J Surg*. 2013;2(2):30-36.

32. Apinhasmit W., Chompoopong S., Methathathip D., Sansuk R., Phetphunphiphat W. Supraorbital Notch/Foramen, Infraorbital Foramen and Mental Foramen in Thais: anthropometric measurements and surgical relevance. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(5):675-682.

33. Chrcanovic B. R., Abreu M. H., Custódio A. L. A morphometric analysis of supraorbital and infraorbital foramina relative to surgical landmarks. *Surg Radiol Anat*. 2011;33(4):329-335. doi: 10.1007/s00276-010-0698-1.

34. Taspınar C. Variations of the Infraorbital Foramen in Human Evaluated With Multidetector Computerized Tomography. Available at: <https://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/2172>

35. Tezer M., Ozturk A., Gayarety O., Kale A., Balcioglu H., Sahinoglu K. Morphometric analysis of the infraorbital foramen and its localization relative to surgical landmarks. *Minerva Stomatol*. 2014;63(10):333-340.

36. Elias M., Silva R., Pimentel M., Cardoso V., Rivello T., Babinski M. Morphometric analysis of the infraorbital foramen and accessories foramina in brazilian skulls. *Int. J. Morphol.*, 2004;22(4):273-278.

37. Agthong S., Huanmanop T., Chentanez V. Anatomical variations of the supraorbital, infraorbital, and mental foramina related to gender and side. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(6):800-804. doi: 10.1016/j.joms.2005.02.016

38. Ukoha U. U., Umeasalu K. E., Udemezue O. O., Nzeako H. C., Ndukwe G. U., Nwankwo P. C. Anthropometric measurement of infraorbital

- foramen in south-east and south-south Nigeria. *Natl J Med Res.* 2014;4:225-227.
39. Gour K., Nair S., Trivedi G., Gupta S. D. Anthropometric measurements of infraorbital foramen in dried human skulls. *Int J Biol Med Res.* 2012;3(3):2003-2006.
40. Xu H., Guo Y., Lv D. et al. Morphological structure of the infraorbital canal using three-dimensional reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2012;23(4):1166-1168. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824dfcfd.
41. Cutright B., Quillopa N., Schubert W. An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(3):354-357. doi: 10.1053/joms.2003.50070.
42. Orish C. N., Esomonu P. C., Osunwoke E. A., Gwunireama I. U. Anthropometric Study of Infraorbital Foramen in a Nigerian Population. *Eur J Gen Med* 2015;12(4):298-301. doi: 10.15197/ejgm.0358.
43. Dagistan S., Miloglu O., Altun O., Umar E. K. Retrospective morphometric analysis of the infraorbital foramen with cone beam computed tomography. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(9):1053-1064. doi: 10.4103/1119-3077.217247.
44. Kazkayasi M., Ergin A., Ersoy M., Tekdemir I., Elhan A. Microscopic anatomy of the infraorbital canal, nerve, and foramen. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(6):692-697. doi: 10.1016/s0194-5998(03)01575-4.
45. Zhang K. R., Blandford A. D., Hwang C. J., Perry J. D. Anatomic Variations of the Infraorbital Foramen in Caucasian Versus African American Skulls. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019;35(1):25-28. doi: 10.1097/IOP.0000000000001126.
46. Shadlinsky V.B., Mustafayeva N.A., Karayeva S.D. Individual features of infra-orbital canal and the same name foramen and inferior orbital fissure. *Morphological newsletter.* 2016; 24(1):91-96. (In Russ.).
47. Takahashi Y., Kakizaki H., Nakano T. Infraorbital foramen: horizontal location in relation to ala nasi. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2011;27(4):295-297. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182078e72.
48. Kadanoff D., Mutafov S., Jordanov J. The principle openings and incisures of the facial bones (incisura frontalis seu foramen frontale, foramen supraorbitale seu incisura supraorbitalis, foramen infraorbitale, foramen mentale) *Gegenbaurs Morphol Jahrb.* 1970;115(1):102-118.
49. Nam Y. S., Bahk S., Eo S. R. Anatomical study of the infraorbital nerve and surrounding structures for the surgery of orbital floor fractures. *J Craniofac Surg.* 2017;28(4):1099-1104. doi: 10.1097/SCS.0000000000003416.
50. Rai A. R., Rai R., Vadgaonkar R., Madhyastha S., Rai R. K., Alva D. Anatomical and morphometric analysis of accessory infraorbital foramen. *J Craniofac Surg.* 2013;24(6):2124-2126. doi: 10.1097/SCS.0b013e31828f2fa6.
51. Polo C. L., Abdelkarim A. Z., von Arx T., Lozanoff S. The morphology of the infraorbital nerve and foramen in the presence of an accessory infraorbital foramen. *J Craniofac Surg.* 2019;30(1):244-253. doi: 10.1097/SCS.0000000000004889.
52. Ali I. K., Sansare K., Karjodkar F. R., Salve P. Cone Beam Computed Tomography Assessment of Accessory Infraorbital Foramen and Determination of Infraorbital Foramen Position. *J Craniofac Surg.* 2018;29(2):e124-e126. doi: 10.1097/SCS.0000000000004120.
53. Suntiruamjairucksa J., Chentanez V. Localization of infraorbital foramen and accessory infraorbital foramen with reference to facial bony landmarks: predictive method and its accuracy. *Anat Cell Biol.* 2022;55(1):55-62. doi: 10.5115/acb.21.208.
54. Rusu M.C., Săndulescu M., Cârstocea L. False and true accessory infraorbital foramina, and the infraorbital lamina cribriformis. *Morphologie.* 2020;104(344):51-58. doi: 10.1016/j.morpho.2019.12.003.
55. Prygocka A., Podgorski M., Jedrzejewski K., Topol M., Polguy M. The location of the infraorbital foramen in human skulls, to be used as new anthropometric landmarks as a useful method for maxillofacial surgery. *Folia Morphol.* 2012;71(3):198-204.
56. Hester K. M., Rahimi O. B., Fry C. L., Nation H. L. The relative locations of the supraorbital, infraorbital, and mental foramina: A cadaveric study. *J Anat.* 2021;239(4):782-787. doi: 10.1111/joa.13482.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БИОТРОПНОГО ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ

Комзин К. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Амосова» (СВФУ им. М. К. Амосова), 677000, ул. Белинского, 58, Якутск, Россия

Для корреспонденции: Комзин Кирилл Васильевич, старший преподаватель кафедры гистологии и микробиологии Медицинского института СВФУ им. М. К. Амосова, e-mail: de_trout@mail.ru

For correspondence: Komzin Kirill Vasilievich, Senior Lecturer of the Department of Histology and Microbiology, Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: de_trout@mail.ru

Information about author:

Komzin K. V., <https://orcid.org/0000-0003-2788-0397>

РЕЗЮМЕ

В рамках данного литературного обзора рассмотрены, имеющиеся к настоящему времени в доступных нам литературных источниках, гипотезы, объясняющие механизмы биотропного действия факторов космической погоды. Рассматриваемые механизмы затрагивают различные уровни организации живой материи. В тексте обзора приводятся результаты экспериментальных исследований и теоретических изысканий, как отечественных, так и зарубежных авторов, касающиеся влияния факторов космической погоды на различные биологические объекты, включая организм человека. Наряду с другими, изложены положения циркадной гипотезы и особой роли мелатонина, а также особого белка - продукта гена CG8198 в механизмах чувствительности к факторам космической погоды. Изложены аспекты, связанные с гипотетическим участием в вышеупомянутых механизмах гемсодержащей растворимой гуанилатциклазы – одним из ключевых ферментов, ответственных за синтез оксида азота эндотелиальными клетками. Выдвинуто предположение об участии в механизмах чувствительности к геомагнитным возмущениям α -гемоглобина, и влияющей на степень окисления железа в его молекуле, эндотелиальной цитохром-b5-редуктазы (CYB5R3). Также, проанализированы работы различных авторов, в которых рассматривается влияние факторов космической погоды на функциональные показатели работы различных систем организма человека в норме и при патологии. Приведены данные экспериментальных исследований, в которых были выявлены корреляции изменений характеристик геомагнитного фона с показателями работы психоэмоциональной сферы, сердечно-сосудистой системы. Также, рассмотрены работы, в которых факторы космической погоды коррелируют с гемореологическими параметрами, и показателями variability сердечного ритма. Отдельное внимание уделено работам, где в качестве объекта экспериментального исследования фигурируют лабораторные животные.

Ключевые слова: космическая погода, геомагнитная активность, криптохромы, оксид азота, эндотелиальный альфа-гемоглобин, мелатонин, variability сердечного ритма.

FUNDAMENTAL ASPECTS OF THE BIOTROPIC INFLUENCE OF SPACE WEATHER FACTORS

Komzin K. V.

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

SUMMARY

Within the framework of this literature review, the hypotheses that are currently available in the literature sources available to us, explaining the mechanisms of the biotropic action of space weather factors, are considered. The considered mechanisms affect various levels of organization of living matter. The text of the review presents the results of experimental studies and theoretical studies, both by domestic and foreign authors, concerning the influence of space weather factors on various biological objects, including the human body. Along with others, the provisions of the circadian hypothesis and the special role of melatonin, as well as a special protein - a product of the CG8198 gene in the mechanisms of sensitivity to space weather factors, are outlined. Aspects related to the hypothetical involvement in the above mechanisms of heme-containing soluble guanylate cyclase, one of the key enzymes responsible for the synthesis of nitric oxide by endothelial cells, are outlined. It has been suggested that α -hemoglobin, which affects the degree of oxidation of iron in its molecule, is involved in the mechanisms of sensitivity to geomagnetic disturbances of endothelial cytochrome b5-reductase (CYB5R3). Also, the works of various authors are considered, which consider the influence of space weather factors on the functional performance of various systems of the human body in normal and pathological conditions. The data of experimental studies are presented, in which correlations of changes in the characteristics of the geomagnetic background with the performance of the psycho-emotional sphere and the cardiovascular system were revealed. Also, works are considered in which space weather factors correlate with hemoreological parameters and indicators of heart rate variability. Special attention is paid to works where laboratory animals appear as the object of experimental research.

Key words: space weather, geomagnetic activity, cryptochromes, nitric oxide, endothelial alpha-hemoglobin, melatonin, heart rate variability.

Механизмы влияния факторов солнечной активности и геомагнитных возмущений на биологические и биосоциальные объекты всегда привлекали исследователей из различных областей фундаментальной науки.

Первым типом работ в рамках гелиобиологической тематики можно условно считать публикации результатов экспериментальных исследований фундаментального характера, а также теоретические изыскания, направленные на выявление мишеней на тканевом и молекулярном уровне для биотропного воздействия факторов космической погоды, а также изучение их влияния на модельные биологические объекты. В настоящее время многие исследователи из различных областей пытаются объяснить механизмы чувствительности биологических объектов к гелиогеофизическим факторам, в связи с чем к данному моменту сформировалось множество гипотез, объясняющих это явление. Наиболее отчетливо, на наш взгляд, эти гипотезы удалось систематизировать в своём литературном обзоре В. В. Крылову [1]. Так, например, выявленные корреляции между содержанием радона и геомагнитной активностью, позволили А. Э. Шемьи-Заде предположить о магнитоэлектрической деформации горных пород, в составе которых имеются ферромагнитные соединения, что и служит, по мнению автора источником увеличения концентрации радона в приземной атмосфере, что в свою очередь и является причиной биотропности геомагнитных возмущений [2]. Однако по данным V. N. Binhі эту гипотезу не удалось подтвердить экспериментально [3]. Следующая, резонансная гипотеза – гласит о том, что геомагнитные пульсации, являются основой биотропности факторов космической погоды, при совпадении их характеристик с условиями резонанса для магнитных моментов, создаваемых движением электронов в атомах по своим орбитам [4]. Экспериментальными методами данная гипотеза нашла своё подтверждение в работах В.В. Леднева, например в той, где было выявлено подавление регенерации у планарий *Dugesia tigrina*, а также стимулирование гравитропической реакции в отрезках стеблей льна, при воздействии поля с частотой 10 Гц и амплитудой 0,64 нТл [5]. Позже похожие результаты были опубликованы Н. А. Беловой с соавт., в работах которой использовалась частота 1000 Гц и амплитуда 64 нТл [6]. Вместе с тем, исследования В.В. Леднева с соавт. выявили влияние экспериментального искусственного магнитного поля с частотой 3000 Гц и обладающего амплитудой 192 нТл на показатели вариабельности сердечного ритма [4]. Данная гипотеза легла в основу предположений о биотропности пульсаций Pс-1 [4-7], что нашло подтверждение

в работах и других авторов [9]. Однако, необходимым условием для проявления биологического эффекта Pс-1 пульсаций является их коллинеарность, что по мнению В. В. Крылова, существенно ограничивает применение этой модели [1]. Собственные исследования, проведенные В. В. Крыловым по имитации естественных пульсаций Pс-1 с частотой в 1 Гц и амплитудой 64 пТл в направлении горизонтальных компонент геомагнитного поля биотропного воздействия не выявили [8]. Также не было выявлено значимых корреляций характеристик микроциркуляции крови у относительно здоровых добровольцев и наличием пульсаций Pс-1 в исследовании Т. А. Зенченко с соавт [9]. Также автор указывает на актуальность исследований биотропности пульсаций типа Pс-3, Pс-5 и Pс-6. Далее автором рассмотрена циркадная гипотеза, которая в свою очередь, позволяет предположить, что гелиогеофизическая активность используется живыми организмами в качестве «опоры» для собственных биологических циркадных ритмов [1]. Это предположение согласовано с исследованиями о роли мелатонина, как о эндогенном регуляторе суточных биоритмов, о чем было изложено в предыдущей части. Так, проведенные С. М. Чибисовым с соавт. исследования выявили значимые нарушения в синхронизации характеристик сердечной деятельности, а также утрату циркадианной структуры функциональных показателей сердечной деятельности у кроликов в ответ на геомагнитные возмущения [10]. Исследования с более длительной регистрацией характеристик сердечной деятельности, проведенные позже, в период которых были зарегистрированы значимые геомагнитные возмущения отчетливо показали, что в период отсутствия возмущений показатели систолического артериального давления имеют выраженную циркадианную динамику, однако в магнитовозмущенные дни циркадианность снижалась или полностью утрачивалась [11]. Совместно с суточной фотопериодичностью, регистрируемой нейронами супрахиазматического ядра, в качестве естественного водителя суточных биоритмов предложено рассматривать два геофизических явления, способных модифицироваться геомагнитной активностью. Во-первых, это шумановские резонансы, а во-вторых – суточные вариации геомагнитного поля. Что касается первого – это явление характеризуется как стоячие электромагнитные волны между Земной поверхностью и ионосферой, имеющие частоту приблизительно 7,8 Гц, интенсивность магнитной и электрической составляющих которых, за редким исключением превышает 1 пВт/см² и 10 пТл соответственно. Частотно-амплитудные характеристики резонансов Шумана незначительно

варьируют в течение суток, что в свою очередь, может быть воспринято нейронами на уровне изменения токов ионов кальция, а геомагнитные возмущения модулируя характеристики Шумановских резонансов, способны приводить к их временным изменениям, что позволило N. Cherry предположить об участии данного механизма в регуляции циркадианных ритмов [12]. Однако, данная гипотеза по мнению автора рассматриваемого литературного обзора имеет существенные недостатки, связанные с чрезвычайно низкой интенсивностью сигналов, формируемых данным явлением. Результаты экспериментальных исследований данного аспекта весьма противоречивы, и не являются экспериментальным подтверждением данной гипотезы [1]. Вторым фактором гелиогеофизической активности, способным быть воспринятым биологическими объектами в качестве естественного магнитного водителя циркадианных ритмов, являются суточные геомагнитные вариации возникающие за счет токовых процессов на солнечной стороне E-слоя ионосферы, на высоте около 90-150 км и имеющие интенсивность, которая на несколько порядков выше, чем амплитуда Pc-1 пульсаций и Шумановских резонансов. Это явление в вышеупомянутом качестве было рассмотрено другими исследователями [13]. Данное предположение позволяет рассматривать геомагнитные возмущения как нарушение устоявшейся суточной динамики геомагнитных процессов, которое способно приводить к функциональным нарушениям и активации адаптивных механизмов [1]. В качестве биомолекул, способных воспринимать низкоинтенсивные сигналы, генерируемые геомагнитной обстановкой В. В. Крылов в своем литературном обзоре [1] предлагает рассматривать криптохромы, являющиеся флавопротеинами, чувствительными к синему свету. Согласно данным приведенным в вышеупомянутой работе, криптохромы способны связываться с белками – продуктами часовых генов (Per) в цитоплазме клетки и в виде димеров проникать в клеточное ядро, и по мере накопления, ингибировать ряд циркадианных генов, включая собственные. По мере распада вышеупомянутых димерных комплексов транскрипция циркадианных генов восстанавливается. Кроме того, за счет влияния на спиновое состояние биорадикалов в составе криптохромов, предполагается прямое участие данных молекул в механизмах магниторецепции. Наряду с этим, автором подробно описан ещё один интересный механизм. Исследования магниторецепции у птиц предполагают чувствительность как к наклонению магнитного поля, так и к его ориентации (полярности), однако вышеуказанный механизм рецепции не предполагает чувствительности к по-

лярности, что в свою очередь натолкнуло исследователей данного аспекта на предполагаемую связь рецептора полярности с криптохромом [1; 14]. Опираясь на это, группой тех же исследователей, был проведен анализ генома дрозофил на предмет железосодержащих белков, способных к взаимодействию с молекулами криптохрома, и выявили белок – продукт гена CG8198, попадающий под вышеупомянутые требования, который назвали магниторецепторным (MagR). Экспрессия данного гена и гена криптохромов, как оказалось, имеет высокую степень сококализации [1; 14]. Однако, крайне интересным является тот факт, что данный белок также вовлечен в систему регуляции циркадианных ритмов у *D. Melanogaster* и нарушения в его продукции способствуют нарушениям циркадных ритмов у данных организмов [1; 15]. Следует отметить, что вышеупомянутый ген имеется и в геноме человека [16], что непременно наталкивает на мысли о необходимости изучения его роли и роли его продуктов в механизмах чувствительности человека к гелиогеофизическим факторам.

Далее в рамках данного аспекта мы обратим внимание на работы, в которых так же предлагается оригинальный взгляд на проблематику чувствительности биологических систем к факторам космической погоды на молекулярном уровне [17]. Суть, предложенного авторами данной работы возможного механизма биотропного действия гелиогеофизических факторов, заключается в том, что защитными свойствами от оксидативного и нитрозативного стресса, развивающегося как следствие нарушения циклических превращений молекул-газотрансмиттеров ($\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$), обладают различные биомолекулы, входящие в состав крови и являющиеся ключевыми ферментами участвующими в процессах дыхания, энергетических процессах, синтеза оксида азота - NO-синтазные и нитрит-редуктазные системы (Hb^{2+} , Mb^{2+} , цит P-450, цит a+a3), содержащие в своей структуре ионы Fe^{2+} . Кроме того, защитными свойствами от оксидативного и нитрозативного стресса обладают и молекулы - SH-содержащих низкомолекулярных соединений и белков/ферментов, участвующих в обратимом окислении/восстановлении SH-/S-S-групп, циклических превращениях этих веществ и газотрансмиттеров, вторичных мессенджеров внутри- и межклеточной сигнализации [17]. Ответ клетки на геомагнитное возмущение посредством участия в этом явлении NO, в основном происходит благодаря гемсодержащей растворимой гуанилатциклазе, ферменту в полной мере соответствующем вышеописанным свойствам, а также циклическому гуанидинмонофосфату, концентрация которого, пропорциональна активно-

сти вышеуказанного фермента [18]. В одной из совместных работ В. П. Реутов и С. С. Паршина предположили, что эти ферменты, главным образом ответственные за синтез NO, с помощью циклических процессов задают ритм в герцевом диапазоне, способный резонировать под воздействием геомагнитных факторов [17; 19]. Одним из экспериментальных подтверждений данной концепции можно считать исследование, проведенное А. М. Иркаевой с соавт. В рамках данной работы была выявлена значимая корреляция между Кр-индексом и активностью ферментов каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах, выделенных из крови 37 относительно здоровых добровольцев [20]. Наряду с этим, можно отметить крайне интересные результаты, полученные в работах А. S. Straub с соавт., в которых описан механизм передачи сигнала, необходимого для реализации NO-зависимой вазорелаксации. В рамках этого механизма, атом железа в составе альфа-гемоглобина, кодируемого генами HBA1 и HBA2, экспрессируемого в эндотелиальных клетках артерий человека и мыши, и накапливающегося в миоэндотелиальных соединениях, под воздействием фермента эндотелиальной цитохром-b5-редуктазы (CYB5R3), способен менять степень окисления с Fe(3+) до Fe(2+), что в свою очередь блокирует эффекты оксида азота, несмотря на его присутствие. Эти данные, в рамках вышеуказанной работы были подтверждены путем генетического и фармакологического ингибирования активности CYB5R3, что по данным авторов, увеличило биологическую активность NO в мелких артериях [21]. Если рассмотреть этот механизм в гелиобиологическом контексте, можно предположить, что его компоненты также могут являться молекулярными мишенями для факторов космической погоды. Однако, работ, подтверждающих или опровергающих данное предположение экспериментально, в доступной нам литературе выявлено не было.

Второй тип работ, который условно можно выделить из публикаций гелиобиологической тематики – работы, в которых рассматривается влияние факторов космической погоды на функциональные показатели работы различных систем организма человека в норме и при патологии. Например, исследования F. Scholkmann, G. Miscio с соавт. обнаружили значимые корреляции изменений состава пуповинной крови с геомагнитной активностью [22]. Отдельного внимания заслуживают работы, посвященные наиболее чувствительной к различным внешним воздействиям – психоэмоциональной сфере. Внимание исследователей к данному аспекту появилось сравнительно недавно. Предположения о возможности влияния факторов космической

погоды на психоэмоциональную сферу были высказаны ещё А. Л. Чижевским, что было подтверждено и другими исследователями позже. Также, о возможности факторов космической погоды влиять на психоэмоциональную сферу человеческой жизнедеятельности говорят и рассмотренные выше исследования суицидального поведения и статистики дорожно-транспортных происшествий в корреляции с гелиогеофизическими параметрами [23]. Большое внимание в психофизиологическом аспекте уделяется влияниям геомагнитной обстановки на электроэнцефалографические характеристики работы головного мозга. Например, в исследованиях О. С. Раевской с соавт. была выявлена смена доминирования полушарий по активности α - и β -ритмов, и нивелирование межполушарной асимметрии за счет активности левого полушария, во время геомагнитных возмущений [24]. Также, Е. В. Архангельской с соавт. было показано, что в дни с высокой дисперсией Кр-индекса амплитуда α - и β -ритмов достоверно снижается [25]. Помимо электроэнцефалографии одним из объективных методов оценки функций центральной нервной системы является оценка скорости реакции на какой-либо внешний раздражитель. Такой тест позволяет оценить многие процессы, протекающие в нервной системе, например такие как: возбудимость, реактивность, лабильность, уровень функционального состояния неспецифических структур мозга, индивидуально-типологические свойства нервной системы. В работах Н. И. Хорсевой была установлена значимая связь между Кр-индексом и временем простой слухомоторной реакции [26]. Следующим методическим аспектом изучения воздействия космической погоды на психоэмоциональную сферу является изучение различных личностных и поведенческих особенностей у различающихся по признаку чувствительности к гелиогеофизическим факторам людей. Интересные исследования в рамках данного аспекта были проведены А. И. Кодочиговой и С. С. Паршиной с соавт. Объектами данного исследования послужили добровольцы, проживающие в условиях высоких и средних широт, у которых предварительно определялась чувствительность к гелиогеофизическим факторам. В исследовании для определения уровней реактивной и личностной тревожности был использован опросник Ч. Спилбергера в модификации Ю. Ханина, а также тест Э. Хайма, дающий возможность проанализировать особенности построения совладающего поведения в разных сферах: когнитивной, эмоциональной и поведенческой. Было выявлено, что у чувствительных к факторам космической погоды добровольцев средних широт адаптивные поведенческие формы преобладают над неадаптив-

ными только для когнитивной и эмоциональной, однако при исследовании добровольцев высоких широт преимущественно неадаптивные формы преобладали над адаптивными [27].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о том, что психоэмоциональная сфера также может выступать в качестве объекта для влияния факторов космической погоды, и изменения её работы носят преимущественно приспособительный характер.

Другой возможной точкой приложения гелиогеофизических воздействий в рамках человеческого организма является синтез мелатонина. Мелатонин – продукт деятельности шишковидной железы (эпифиза), который участвует в работе нейроэндокринной, иммунной, репродуктивной систем. Кроме того, оказывает влияние на процессы в рамках регуляции водно-солевого обмена, ритмики сон-бодрствование и других, крайне важных для организма, процессах. Роль мелатонина в функционировании сердечно-сосудистой системы крайне важна, действие на которую, заключается в вазоактивном и кардиотропном парасимпатомиметическом эффекте, а также в обладании ключевыми ролями во многих других процессах, косвенно отражающихся на работе сердечно-сосудистой системы. Синтез мелатонина, в основном, происходит ночью под влиянием специальных ферментов, активность которых регулируется нейронами супрахиазматического ядра гипоталамуса, однако, по мере дальнейшего изучения данного аспекта было выявлено, что электрическая активность пинеалоцитов способна модулироваться под действием магнитных полей как искусственного, так и естественного происхождения [28; 29], что в свою очередь, неизбежно наталкивает на мысль о чувствительности синтеза мелатонина к факторам космической погоды [1]. Интересные результаты, подтверждающие данную гипотезу, были получены J. V. Burch и J. S. Reif с соавт. В проведенном ими исследовании удалось выявить значимое снижение концентрации метаболитов мелатонина (6-гидроксимелатонинсульфат) в утренней моче в дни с высокими значениями А- и аа-индексов [30]. Вместе с тем, С. И. Раппопорт и А. М. Шаталова с соавт. обнаружили значимое снижение 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче у больных гипертонической болезнью в магнитовозмущенные дни [31]. Также A. Weydahl и R. V. Sothorn провели исследование, в рамках которого, у 25 относительно здоровых добровольцев определяли концентрацию мелатонина в слюне. Было выявлено, что при достижении показателем горизонтальной составляющей геомагнитного поля значения выше 80 нТл концентрация мелатонина в слюне значимо снижалась [32]. Исходя из вы-

шеописанных данных, можно сделать вывод, о том, что синтез мелатонина является одной из крайне важных мишеней для действия космической погоды, способных влиять на многие процессы в организме, включая работу сердечно-сосудистой системы.

Другим, крайне важным фактором, поддерживающим организм человека в оптимально здоровом состоянии является реологические свойства крови. Изменения гемореологических параметров также могут быть подвержены действию факторов космической погоды. Однако, несмотря на актуальность, работ по данной тематике среди доступной нам литературы не так много. Например, данную тематику рассматривает работа Ю. Я. Варакина и В. Г. Ионовой с соавт. В рамках данной работы у 62 относительно здоровых мужчин определяли гемореологические характеристики, такие как: концентрация фибриногена, вязкость цельной крови, склонность эритроцитов к агрегации, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, гематокрит, а также были определены концентрации катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина). В магнитовозмущенные дни было выявлено увеличение склонности эритроцитов к агрегации (в 1,6 раз), а также агрегационной способности тромбоцитов (в 1,4 раза), вместе с тем, было обнаружено значимое увеличение концентрации катехоламинов [33]. Похожее исследование было проведено Е. В. Севостьяновой, однако у относительно здоровых добровольцев изменения коагуляции в корреляции с гелиогеофизическими факторами выявлены не были, но у больных гипертонической болезнью, которые также являлись объектом в данном исследовании были обнаружены нарушения гемореологических показателей. Во-первых, следует отметить, что фоновые значения вязкости цельной крови у больных гипертонической болезнью были повышены изначально, а во-вторых – были выявлены значимые корреляции вязкости крови и АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов в зависимости от солнечной активности и радиоизлучения Солнца в биотропном диапазоне [34]. В рамках другого исследования Е. В. Севостьяновой и А. В. Трофимова с соавт. также была изучена реакция гемореологических показателей на факторы космической погоды у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Результаты данной работы оказались схожими с результатами предыдущей [35]. Схожие по дизайну исследования были проведены С. С. Паршиной с соавт. В данном исследовании приняли участие 290 добровольцев. Среди определяемых в рамках исследования реологических свойств крови были: вязкость крови при различных скоростях

сдвига (200с-1, 100с-1, 20с-1), индекс агрегации тромбоцитов, индекс деформируемости эритроцитов, индекс доставки кислорода тканям, показатель гематокрита, а также концентрация фибриногена. У представителей группы сравнения, в которую вошли относительно здоровые добровольцы (80 человек), корреляций с факторами солнечной активности, которая оценивалась по числам Вольфа, не наблюдалось. Касательно основной группы, в которую вошли больные нестабильной стенокардией, результаты оказались следующими: вязкость крови для сосудов среднего диаметра (100 с-1), определенная у пациентов в период нарастания солнечной активности (в рамках 11-летнего цикла солнечной активности) оказалась выше, чем у пациентов наблюдаемых во время спада солнечной активности. Кроме того, было выявлено снижение агрегационной активности тромбоцитов, увеличение деформируемости эритроцитов, снижение гематокрита со снижением концентрации фибриногена в период нарастания солнечной активности, что, по мнению авторов работы, является компенсаторным механизмом, демонстрирующим механизмы адаптации к гелиобиологическим факторам у больных с нестабильной стенокардией. Однако одновременное снижение показателя индекса доставки кислорода тканям и ухудшение клиники в периоды нарастания солнечной активности свидетельствует об их малой эффективности, и возникновении декомпенсации [36].

Однако, в рамках данной категории работ, как и в вышеописанных, лидирующую позицию в рейтинге исследовательского интереса занимает влияние факторов космической погоды на показатели работы сердечно-сосудистой системы. Одной из ведущих групп показателей работы сердечно-сосудистой системы являются характеристики сердечного ритма, к ним относятся частота сердечных сокращений и наличие определенного ритма, однако, явные нарушения этих характеристик являются грубой патологией, зачастую, угрожающие жизни, что весьма ограничивает их использование в исследованиях в качестве мишени для слабых воздействий, которыми являются факторы космической погоды. Для оценки функциональных нарушений сердечного ритма как правило используется вариабельность сердечного ритма (ВСР), которая отражает изменчивость продолжительности R-R интервалов следующих друг за другом сердечных циклов за определенное время. Например, С. Черноус и А. Виноградов с соавт., обнаружили корреляционную связь между местным значением К-индекса и значениями вариабельности сердечного ритма. В исследовании участвовали 18 добровольцев, данный эффект был обнаружен лишь у некоторых, но не

смотря на это заинтересовал исследователей [37]. В работе Р. М. Баевского и В. М. Петрова с соавт. в периоды, соответствующие геомагнитным возмущениям, у обследуемых космонавтов стабильно снижалось среднеквадратичное отклонение частоты сердечных сокращений (снижение ВСР), что свидетельствует о значимой связи ВСР с факторами космической погоды [38]. Что касается зарубежных исследователей, среди них также много авторов, публикующих результаты исследований в рамках данной тематики. Например, С. L. Zilli Vieira и К. Chen с соавт. были выявлены связи между вариабельностью сердечного ритма и уровнем геомагнитной возмущенности [39]. В данной работе описаны результаты исследований 809 пожилых мужчин, которые показывают наличие связи между Кр-индексом и снижением некоторых показателей ВСР. Тематика влияния факторов космической погоды на ВСР в литературе не исчерпывается приведенными выше публикациями и список работ по данной тематике включает и многие другие источники. Исходя из всего вышеупомянутого, можно сделать устойчивый вывод о том, что вариабельность сердечного ритма, как показатель функционального состояния сердечно-сосудистой системы является одной из наиболее явных мишеней для действия факторов космической погоды.

Другой, не менее важной характеристикой работы сердечно-сосудистой системы, является артериальное давление (АД). И этот показатель также попадает в зону интересов исследователей медицинских аспектов гелиобиологии. Например, S. Ghione и L. Mezzasalma с соавт. в результате исследования данных пятилетнего мониторинга 447 пациентов клиники, относительно здоровых мужчин среднего возраста, проходивших медицинский осмотр, обнаружили слабые корреляции показателей систолического и диастолического артериального давления со значениями К-индекса [40]. Похожая работа с участием относительно здоровых добровольцев, однако, меньшим количеством участников была проведена Т. А. Zenchenko и S. Dimitrova с соавт., в рамках которой у половины добровольцев наблюдалось увеличение показателей артериального давления в магнитовозмущенные дни, в особенности у лиц с легкой сердечно-сосудистой патологией [41]. Вместе с тем, исследованиями V. A. Wang и С. L. Zilli Vieira с соавт. в котором при помощи ретроспективного анализа были обработаны медицинские документы 675 пожилых мужчин, в рамках которых были известны показатели артериального давления, и проверены на предмет корреляции с параметрами космической погоды. Таким образом была выявлена положительная корреляция со значениями Кр-индекса

как со значениями систолического артериального давления, так и с показателями диастолического артериального давления [42]. Среди работ, подтверждающих сведения о связи между показателями артериального давления и факторами космической погоды, можно также отметить исследование S. Dimitrova и I. Stoilova с соавт. в рамках которого, выявлено достоверное увеличение систолического и диастолического давления в дни высокой геомагнитной активности [43]. Данные о связи показателей артериального давления с факторами космической погоды также описаны и в рамках других публикаций гелиобиологической направленности [44].

Также в литературе описаны и другие показатели работы сердечно-сосудистой системы, способные попадать под воздействие гелиогеофизических факторов. Так, например, E. Stoupel и R. Radishauskas с соавт. выявили корреляции среднемесячных уровней тропонина в крови больных с подозрением на острый инфаркт миокарда, с среднемесячным уровнем геомагнитной возмущенности [45]. M. Parailiou и S. Ioannidou с соавт. выявили связь между частотой сердечных сокращений и явлениями космической погоды [46]. В исследовании Ю. И. Гурфинкеля и В. А. Ожередова с соавт. были получены результаты, свидетельствующие о зависимости таких физиологических показателей от гелиогеофизических факторов, как: жесткость артерий, артериальное давление, функция эндотелия, частота пульса. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при геомагнитных возмущениях, связывается автором с тем, что монооксид азота и его производные могут служить биохимической мишенью для факторов космической погоды [47].

Обзор литературных данных, изложенных выше, позволяет сделать вывод о увеличивающейся чувствительности к гелиогеофизическим факторам с возрастом, а также накоплением в организме патологических явлений в сердечно-сосудистой сфере. Теоретически можно предположить, что сердечно-сосудистая система абсолютно здорового человека в полной мере справляется с факторами космической погоды и незначительные изменения в её функциональном состоянии носят лишь адаптивно-приспособительный характер.

Среди этой группы работ отдельно следует отметить исследования, в основе которых, лежит, либо имитация условий геомагнитных возмущений, создаваемая искусственно в специальных камерах, либо наблюдение за биологическими объектами, помещенными в изолированные от естественных геомагнитных флюктуаций пространства. К исследованиям первой группы, можно отнести работы В. В. Крылова с соавт.,

в которых показано влияние искусственной геомагнитной бури с имитацией Н-компоненты геомагнитного поля с размахом флюктуаций порядка 100 нТл в течение 48 часов на эмбрионы *Daphnia magna*, в результате чего были выявлены изменения темпов развития эмбрионов, а так же размеры потомства, производимого самками, помещенными в условия искусственной геомагнитной бури [1; 48]. Используя похожий подход J. L. Martinez-Breton и В. Mendoza с соавт. обнаружили повышенные значения артериального давления у крыс, во время имитированной искусственно, геомагнитной бури [1,49]. Также, исследование Ю. И. Гурфинкеля с соавт., 9 относительно здоровых добровольцев во время 4-х кратного воспроизведения 6-ти часового отрезка геомагнитной бури, хоть и не выявило значимых общегрупповых эффектов вследствие малой численности выборки, но обнаружило чувствительных к этому людей, у которых наблюдались значимые корреляции с вышеуказанным фактором [1].

Далее следует перейти к исследованиям с наблюдением за биообъектами в гипомагнитных условиях, которые достаточно распространены в последнее время в связи с планами человечества по освоению космоса. Результаты исследований влияния данного фактора на процессы, происходящие на различных уровнях организации живой материи являются подтверждением роли геомагнитного фона в становлении и протекании этих процессов [50-53]. Влияние гипомагнитных условий проявляется и на клеточном уровне, что подтверждается многими исследованиями. Например, И. А. Шаевым и Е. В. Яболковой с соавт. удалось выявить существенное снижение выработки активных форм кислорода нейтрофилами, после экспозиции в гипомагнитных условиях [51; 54]. Также, в условиях гипомагнитной среды В. Ю. Куликовым и Ю. С. Тимофеевой было выявлено увеличение осмотической резистентности эритроцитов, а также был сделан вывод о магниточувствительности мембранлокализованных систем эритроцитов [55]. В другой работе В. Ю. Куликовым в соавторстве с Е. А. Козяевой исследования реакции системы крови животных на искусственно ослабленный электромагнитный фон (электромагнитной депривации), при котором были выявлены разнонаправленные эффекты, а именно при исследованиях *in vivo* были зарегистрированы гиперкоагуляционные изменения, *in vitro* – гиперкоагуляционные. По мнению авторов, такие особенности объясняются различными механизмами реагирования на разных уровнях организации [56]. Работы, рассматривающие влияние гипомагнитной среды на органы и системы, также достаточно распространены. Например, исследования В. А. Королева и Н. В. Захаровой с

соавт. показали влияние гипوماгнитных условий на репродуктивную функцию крыс. Было выявлено, что при электромагнитном экранировании беременных самок, беременность реализуется до стадии органогенеза и плодного периода, однако исходом является невынашивание [57]. Касаемо влияния гипوماгнитной среды на деятельность центральной нервной системы высших животных, работами Д. Р. Хусаинова с соавт., при исследовании поведения лабораторных крыс, в условиях умеренного экранирования магнитного поля, были выявлены некоторые поведенческие особенности, значимо отличающиеся от контрольной группы. Например, ускоренная выработка условной реакции активного избегания, что по мнению авторов связано с перестройками болевой чувствительности в условиях гипوماгнитной среды [50]. А в работе В. К. Бинги и В. А. Мияева было показано изменение характеристик кратковременной памяти и образного мышления приблизительно на 10%, относительно контрольной группы [58]. Что касается работы сердечно-сосудистой системы в условиях ослабления геомагнитного поля при частичном экранировании последних, то в данном направлении, среди доступной нам литературы можно отметить работу Н. В. Кузьменко и С. В. Сурмы с соавт. В рамках данной работы, у лабораторных крыс определяли значения показателей variability сердечного ритма и гемодинамики в условиях ослабления естественного магнитного поля примерно в 40 раз. Выявлено, что в опытной группе животных наблюдалось значимое урежение сердечного ритма, увеличение ВЧ-компоненты и НЧ+ВЧ ВСР, кроме того, отмечен более интенсивный прирост веса животных опытной группы [59]. Также, работами Ю. И. Гурфинкеля с соавт. было показано существенное влияние гипوماгнитных условий на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы 36 относительно здоровых добровольцев. В этом исследовании было выявлено значимое снижение частоты сердечных сокращений, диастолического артериального давления, и увеличение скорости капиллярного кровотока и систолического артериального давления на фоне часовой электромагнитной депривации [60].

Вышеупомянутые исследования отчетливо показывают, что естественный геомагнитный фон воспринимается живыми системами как неотъемлемый фактор окружающей среды, необходимый для нормального протекания физиологических процессов, и его нарушения, как в сторону чрезмерного ослабления, так и в сторону возмущения приводят к изменениям в различных аспектах жизнедеятельности организмов, а также к формированию приспособительной реакции на различных уровнях организации живой материи.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ. Номер проекта 18-415- 140002 p_a.

Funding. The work was partially funded by the Russian Foundation for Basic Research. Project number 18-415- 140002 p_a.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, В. В. Биологические эффекты геомагнитной активности: наблюдения, эксперименты и возможные механизмы. Труды Института биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН. 2018; 84(87):7-38. doi:10.24411/0320-3557-2018-10016.
2. Шемьи-Заде А. Э. Трансформация импульса солнечно-геомагнитной активности в возмущения радонового и аэроионного полей планеты. Биофизика. 1992;37(4):690–699.
3. Binhi V. N. Magnetobiology: Underlying Physical Problems. London: Academic Press; 2002.
4. Lednev V. V., Belova N. A., Ermakov A. M., Akimov E. B., Tonevitskii A. G. Modulation of cardiac rhythms in humans exposed to extremely weak alternating magnetic fields. Biophysics. 2008;53(6):648–654.
5. Леднев В. В. Биологические эффекты крайне слабых переменных магнитных полей: идентификация первичных мишеней. Моделирование геофизических процессов. М.: ИФЗ РАН; 2003:130–136.
6. Белова Н. А. Первичные мишени во взаимодействии слабых магнитных полей с биологическими системами: Дис. ... канд. мед. наук. Пушино; 2011.
7. Самсонов С. Н., Клейменова Н. Г., Козырева О. В., Петрова П. Г. Влияние космической погоды на заболевания сердечно-сосудистой системы человека в субавторальных широтах. Геофизические процессы и биосфера. 2013;12(4):46–59.
8. Krylov V. V., Zotov O. D., Klain B. I., Ushakova N. V., Kantserova N. P., Znobisheva A. V., Izyumov Yu. G., Kuz'mina V. V., Morozov A. A., Lysenko L. A., Nemova N. N., Osipova E. A. An experimental study of the biological effects of geomagnetic disturbances: the impact of a typical geomagnetic storm and its constituents on plants and animals. J. Atmos. Sol-Terr. Phys. 2014;110–111:28–36.
9. Zenchenko, T. A., Poskotinova, L. V., Rekhtina, A. G., Zaslavskaya R. M. Relation between microcirculation parameters and Pc3 geomagnetic pulsations. Biophysics. 2010;55(4):646–651.
10. Chibisov S. M., Breus T. K., Levitin A. Ye., Drogova G. M. Biologicheskiye efekty planetarnoy magnitnoy buri (Biological effects of a planetary magnetic storm). Biofizika. 1995;40(5):959–968. (In Russ.).

11. Chibisov S. M. Kosmos i biosfera: vliyaniye magnitnykh bur' na khronostrukturu biologicheskikh ritmov (Cosmos and the biosphere: the influence of magnetic storms on the chronostructure of biological rhythms). Vestnik RUDN. Seriya: meditsina. 2006;(3):35–44. (In Russ.).
12. Cherry N. Schumann resonances, a plausible biophysical mechanism for the human health effects of Solar/Geomagnetic activity. Nat. Hazards. 2002;26:279–331.
13. Bliss V. L., Heppner F. H. Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic field. Nature. 1976;261:411–412.
14. Qin S. Y., Yin H., Yang C. L., Dou Y. F., Liu Z. M., Zhang P., Yu H., Huang Y. L., Feng J., Hao J. F., Hao J., Deng L., Yan X., Dong X., Zhao Z., Jiang T., Wang H. W., Luo S. J., Xie C. A magnetic protein biocompass. Nat. Mater. 2016;15:217–226.
15. Mandilaras K., Missirlis F. Genes for iron metabolism influence circadian rhythms in *Drosophila melanogaster*. Metallomics. 2012;4:928–936.
16. Parmagnani A. S., D'Alessandro S., Maffei M. E. Iron-sulfur complex assembly: Potential players of magnetic induction in plants. Plant Sci. 2022 Dec;325:111483. doi:10.1016/j.plantsci.2022.111483.
17. Реутов В. П. На пути к созданию теории влияния космической погоды на организм человека: новая концепция Мишени для гелио- и геомагнитных вариаций: возможная роль Fe²⁺-содержащих белков и SH-содержащих низкомолекулярных соединений и белков/ферментов, участвующих в процессах дыхания, образовании АТФ и циклических превращениях газотрансмиттеров. Евразийское Научное Объединение. 2017;1(8)(30):42-53.
18. Реутов В. П., Орлов С. Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента. Физиология человека. 1993;19(1):124–137.
19. Паршина С. С., Самсонов С. Н., Реутов В. П., Сорокина Е. Г. XXI в.: космическая погода и нитратно-нитритный фон существования современного человека. Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции: Весенняя сессия. Под ред. Е. Л. Глориозова 2017.:133-135.
20. Иркаева А. М., Жукова Е. С., Щербатюк Т. Г. Геомагнитные изменения как фактор риска развития окислительного стресса в эритроцитах крови человека. Анализ риска здоровью. 2021;(3):136-143. doi:10.21668/health.risk/2021.3.13.
21. Straub A. C., Lohman A. W., Billaud M., Johnstone S. R., Dwyer S. T., Lee M. Y., Bortz P. S., Best A. K., Columbus L, Gaston B, Isakson B. E. Endothelial cell expression of haemoglobin α regulates nitric oxide signalling. Nature. 2012 Nov 15;491(7424):473-7. doi:10.1038/nature11626.
22. Scholkmann F., Miscio G., Tarquini R., Bosi A., Rubino R., di Mauro L., Mazzoccoli G. The circadecadal rhythm of oscillation of umbilical cord blood parameters correlates with geomagnetic activity - An analysis of long-term measurements (1999-2011). Chronobiol Int. 2016;33(9):1136-1147. doi:10.1080/07420528.2016.1202264.
23. Stoupele E., Israelevich P., Petrauskiene J., Kalediene R., Abramson E., Gabbay U., Sulkes J. Cosmic rays activity and monthly number of deaths: a correlative study. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2002;13(1):23-32. doi:10.1515/jbcpp.2002.13.1.23.
24. Раевская О. С., Рыжиков Г. В. Изменение геомагнитного поля и динамика межполушарной асимметрии. Физиология человека. 1984;10(3):471–474.
25. Архангельская Е. В., Грабовская Е. Ю., Коновальчук В. Н. Исследование влияния естественных гелиомагнитных флуктуаций на биоэлектрическую активность мозга человека. Уч. зап. Таврич. нац. ун-та им. В.И. Вернадского. Сер. Биология, химия. 2006;19(58)3:3–8.
26. Хорсева Н. И., Зенченко Т. А., Григал П. П. Предварительные результаты оценки чувствительности психофизиологических показателей к геомагнитной активности. Тез. докл. VII Международной Крымской конференции «Космос и биосфера»; 1–6 октября 2007; Судак. Киев: Mavis; 2007.
27. Кодочигова А. И., Паршина С. С., Самсонов С. Н. Влияние космической погоды на психоэмоциональное состояние жителей крайнего севера. Психосоматические и интегративные исследования. 2020;6(2):202.
28. Semm P., Schneider T., Vollrath L. Effects of an earth-strength magnetic field on electrical activity of pineal cells. Nature. 1980;288:607–608.
29. Welker H. A., Semm P., Willig R. P., Commentz J. C., Wiltshko W., Vollrath L. Effects of an artificial magnetic-field on serotonin-n-acetyltransferase activity and melatonin content of the rat pineal gland. Exp. Brain Res. 1983;50:426–432.
30. Burch J.B., Reif J.S., Yost M.G. Geomagnetic disturbances are associated with reduced nocturnal excretion of a melatonin metabolite in humans. Neurosci Lett. 1999 May 14;266(3):209-12. doi:10.1016/s0304-3940(99)00308-0.
31. Rapoport S. I., Shatalova A. M., Oraevskii V. N., Malinovskaia N.K., Vetterberg L. Produktsiia melatonina u bol'nykh hipertensionnoy bolezn'iu

- vo vremia magnitnykh bur' (Melatonin production in hypertonic patients during magnetic storms). *Ter Arkh.* 2001;73(12):29-33. (Russ.).
32. Weydahl A., Sothorn R. B., Cornélissen G., Wetterberg L. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(1):57-62. doi:10.1016/s0753-3322(01)90006-x.
33. Варакин Ю. Я., Ионова В. Г., Горностаева Г. В., Сазанова Е. А., Сергеенко Н. П., Тедоразе Р. В. Влияние гелиогеофизических нарушений на гемореологические параметры у здоровых людей. *ЗВ.* 2011;(2).
34. Севостьянова Е. В. Оценка зависимости реологических и гемостатических параметров крови человека от изменений гелиогеофизических факторов в современных мегаполисах. *ВНМТ.* 2008;(4).
35. Севастьянова Е. В., Трофимов А. В., Куницын В. Г., Бахтина И. А., Кожевникова И. Н. Влияние гелиогеофизических факторов на реологические свойства крови у больных с хронической сердечно-сосудистой патологией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2007;(5):57.
36. Паршина С. С., Токаева Л. К., Головачева Т. В. Солнечная активность и особенности гемореологических нарушений у больных стенокардией. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2008;4(1):70-72.
37. Chernouss S., Vinogradov A., Vlassova E. Geophysical hazard for human health in the circumpolar auroral belt: evidence of a relationship between heart rate variation and electromagnetic disturbances. *Nat. Hazards.* 2001;23:121-135.
38. Baevsky R. M., Petrov V. M., Cornelissen G., Halberg F., Orth-Gomer K., Akerstedt T., Otsuka K., Breus T., Siegelova J., Dusek J., Fiser B. Meta-analyzed heart rate variability, exposure to geomagnetic storms, and the risk of ischemic heart disease. *Scr Med (Brno).* 1997 Jul;70(4-5):201-6.
39. Zilli Vieira C. L., Chen K., Garshick E., Liu M., Vokonas P., Ljungman P., Schwartz J., Koutrakis P. Geomagnetic disturbances reduce heart rate variability in the Normative Aging Study. *Sci Total Environ.* 2022 Sep 15;839:156235. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.156235.
40. Ghione S., Mezzasalma L., Del Seppia C., Papi F. Do geomagnetic disturbances of solar origin affect arterial blood pressure? *J Hum Hypertens.* 1998 Nov;12(11):749-54. doi:10.1038/sj.jhh.1000708.
41. Zenchenko T. A., Dimitrova S., Stoilova I., Breus T. K. Individual responses of arterial pressure to geomagnetic activity in practically healthy subjects. *Klin Med (Mosk).* 2009;87(4):18-24. (Russ.).
42. Wang V. A., Zilli Vieira C. L., Garshick E., Schwartz J. D., Garshick M. S., Vokonas P., Koutrakis P. Solar Activity Is Associated With Diastolic and Systolic Blood Pressure in Elderly Adults. *J Am Heart Assoc.* 2021 Nov 2;10(21):e021006. doi:10.1161/JAHA.120.021006.
43. Dimitrova S., Stoilova I., Cholakov I. Influence of local geomagnetic storms on arterial blood pressure. *Bioelectromagnetics.* 2004 Sep;25(6):408-14. doi:10.1002/bem.20009.
44. Zenchenko T. A., Tsagareshvili E. V., Oshchepkova E. V., Rogoza A. N., Breus T. K. On the issue of the effects of geomagnetic and meteorological activity on patients with arterial hypertension. *Klin Med (Mosk).* 2007;85(1):31-5. (Russ.).
45. Stoupele E., Radishauskas R., Bernotiene G., Tamoshiunas A., Virviciute D. Blood troponin levels in acute cardiac events depends on space weather activity components (a correlative study). *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018 Jun 27;29(3):257-263. doi:10.1515/jbcpp-2017-0148.
46. Papailiou M., Ioannidou S., Tezari A., Lingri D., Konstantaki M., Mavromichalaki H., Dimitrova S. Space weather phenomena on heart rate: a study in the Greek region. *Int J Biometeorol.* 2022 Oct 13. doi: 10.1007/s00484-022-02382-3.
47. Гурфинкель Ю. И., Ожередов В. А., Бреус Т. К., Сасонко М. Л. Влияние космической и земной погоды на показатели жесткости артерий и функцию эндотелия человека. *Биофизика.* 2018;63(2):402-411.
48. Krylov V. V., Zotov O. D., Osipova E. A., Znobishcheva A. V., Demtsun N.A. Influence of simulated H component of a typical magnetic storm on early ontogeny of *Daphnia magna* Straus. *Biophysics.* 2010;55(4):615-618.
49. Martinez-Breton J. L., Mendoza B. Effects of magnetic fields produced by simulated and real geomagnetic storms on rats. *Adv. Space. Res.* 2016;57:1402-1410.
50. Хусаинов Д. Р., Коренюк И. И., Шахматова В. И. Особенности когнитивных процессов крыс в условиях умеренной гипомагнитной среды. *Биофизика.* 2020;65(5):1025-33. doi:10.31857/S000630292005021X.
51. Шаев И. А., Яблокова Е. В., Новиков В. В. Временная динамика продукции активных форм кислорода нейтрофилами после обработки в гипомагнитных условиях. *Актуальные вопросы биологической физики и химии.* 2022;7(3):363-368. doi:10.29039/rusjbpс.2022.0527.
52. Канцерова Н. П., Крылов В. В., Лысенко Л. А. Влияние гипомагнитных условий и инвертированного геомагнитного поля на кальций-зависимые протеиназы беспозвоночных и рыб. *Геофизические процессы и биосфера.* 2016;15(4):18-26. doi:10.21455/gpb2016.4-2.

53. Маркин А. А., Журавлева О. А., Кузичкин Д. С. Влияние ослабленного геомагнитного поля на состояние сердечно-сосудистой системы здорового человека. Пилотируемые полеты в космос: Материалы XIV Международной научно-практической конференции; 17–19 ноября 2021; Звездный городок. 2021:331–333.

54. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. К вопросу о молекулярных механизмах действия магнитных условий (нулевые и комбинированные магнитные поля) на продукцию активных форм кислорода в нейтрофилах. Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2019;4(2):160–167.

55. Куликов В. Ю., Тимофеева Ю. С. Оценка сочетанного влияния различных вариаций геомагнитного и радиационного полей на осмотическую резистентность эритроцитов человека в условиях *in vitro*. Медицина и образование в Сибири. 2011;4(4):7.

56. Куликов В. Ю., Козяева Е. А. Реакция системы крови в условиях электромагнитной депривации. Медицина и образование в Сибири. 2009;4(4):6.

57. Королев В. А., Захарова М. В., Ярмлюк Н. С. Особенности репродуктивного процесса у крыс в условиях электромагнитного экранирования. Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2009;22 (61)(3):68–74.

58. Бинги В. К., Мияев В. А., Саримов Р. М. Влияние электростатического и «нулевого» магнитного полей на психофизиологическое состояние человека. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2006;(8-9):48–58.

59. Кузьменко Н. В., Сурма С. В., Стефанов В. Е. Биологические эффекты воздействия ослабленного экранированием геомагнитного поля на гемодинамические параметры крыс линии Вистар. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2013;(2):64–69.

60. Гурфинкель Ю. И., Любимов В. В. Применение пассивного экранирования для защиты пациентов с ишемической болезнью сердца от воздействия геомагнитных возмущений. Биофизика. М.: Наука. 1998;43(5):827 - 832.

REFERENCES

1. Krylov V. V. Biological effects of geomagnetic activity: observations, experiments and possible mechanisms. Proceedings of the Institute of Biology of Internal Waters. I. D. Papanin RAS. 2018;84(87):7–38. (In Russ.). doi:10.24411/0320-3557-2018-10016.

2. Shemyi-Zade A. E. Transformation of the impulse of solar-geomagnetic activity into

perturbations of the planet's radon and air-ionic fields. Biophysics. 1992;37(4):690–699. (In Russ.).

3. Binhi V. N. Magnetobiology: Underlying Physical Problems. London: Academic Press; 2002.

4. Lednev V. V., Belova N. A., Ermakov A. M., Akimov E. B., Tonevitskii A.G. Modulation of cardiac rhythms in humans exposed to extremely weak alternating magnetic fields. Biophysics. 2008;53(6):648–654.

5. Lednev V. V. Biological effects of extremely weak variable magnetic fields: identification of primary targets. Modeling of geophysical processes. Moscow: IFZ RAN; 2003:130–136. (In Russ.).

6. Belova N. A. Primary targets in the interaction of weak magnetic fields with biological systems. Dissertation. Pushchino; 2011. (In Russ.).

7. Samsonov S. N., Kleymenova N. G., Kozyreva O. V., Petrova P. G. Influence of space weather on diseases of the human cardiovascular system in subauroral latitudes. Geophysical Processes and Biosphere. 2013;12(4):46–59. (In Russ.).

8. Krylov V. V., Zotov O. D., Klain B. I., Ushakova N. V., Kantserova N. P., Znobisheva A. V., Izyumov Yu. G., Kuz'mina V. V., Morozov A. A., Lysenko L. A., Nemova N. N., Osipova E.A. An experimental study of the biological effects of geomagnetic disturbances: the impact of a typical geomagnetic storm and its constituents on plants and animals. J. Atmos. Sol-Terr. Phys. 2014;110–111:28–36.

9. Zenchenko T. A., Poskotinova L. V., Rekhtina A. G., Zaslavskaya R. M. Relation between microcirculation parameters and Pc3 geomagnetic pulsations. Biophysics. 2010;55(4):646–651.

10. Chibisov S. M., Breus T. K., Levitin A. Ye., Drogoва G. M. Biologicheskiye efekty planetarnoy magnitnoy buri (Biological effects of a planetary magnetic storm). Biofizika. 1995;40(5):959–968.

11. Chibisov S. M. Kosmos i biosfera: vliyaniye magnitnykh bur' na khronostrukturu biologicheskikh ritmov (Space and the biosphere: the influence of magnetic storms on the chronostructure of biological rhythms). Vestnik RUDN. Seriya: meditsina. 2006;(3):35–44. (In Russ.).

12. Cherry N. Schumann resonances, a plausible biophysical mechanism for the human health effects of Solar/Geomagnetic activity. Nat. Hazards. 2002;26:279–331.

13. Bliss V. L., Heppner F. H. Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic field. Nature. 1976;261:411–412.

14. Qin S. Y., Yin H., Yang C. L., Dou Y. F., Liu Z. M., Zhang P., Yu H., Huang Y. L., Feng J., Hao J. F., Hao J., Deng L., Yan X., Dong X., Zhao Z., Jiang T., Wang H. W., Luo S. J., Xie C. A magnetic protein biocompass. Nat. Mater. 2016;15:217–226.

15. Mandilaras K., Missirlis F. Genes for iron metabolism influence circadian rhythms in *Drosophila melanogaster*. *Metallomics*. 2012;4:928–936.
16. Parmagnani A. S., D'Alessandro S, Maffei ME. Iron-sulfur complex assembly: Potential players of magnetic induction in plants. *Plant Sci*. 2022 Dec;325:111483. doi:10.1016/j.plantsci.2022.111483.
17. Reutov V. P. On the way to creating a theory of the impact of space weather on the human body: a new concept Targets for helio- and geomagnetic variations: the possible role of Fe²⁺-containing proteins and SH-containing low molecular weight compounds and proteins/enzymes involved in the processes respiration, ATP formation and cyclic transformations of gas transmitters. *Eurasian Scientific Association*. 2017;1(8)(30):42-53. (In Russ.).
18. Reutov V. P., Orlov S. N. Physiological significance of guanylate cyclase and the role of nitric oxide and nitro compounds in the regulation of the activity of this enzyme. *Fiziol. person*. 1993;19(1):124–137. (In Russ.).
19. Parshina S. S., Samsonov S. N., Reutov V. P., Sorokina E. G. XXI century: space weather and nitrate-nitrite background of the existence of modern man. In the collection: *New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology. Proceedings of the International Conference: Spring session*. Ed. E. L. Glorizova 2017:133-135. (In Russ.).
20. Irkaeva A. M., Zhukova E. S., Shcherbatyuk T. G. Geomagnetic changes as a risk factor for the development of oxidative stress in human erythrocytes. *Health risk analysis*. 2021;3:136-143. doi:10.21668/health.risk/2021.3.13. (In Russ.).
21. Straub A. C., Lohman A. W., Billaud M., Johnstone S. R., Dwyer S. T., Lee M. Y., Bortz P. S., Best A. K., Columbus L, Gaston B, Isakson B. E. Endothelial cell expression of haemoglobin α regulates nitric oxide signalling. *Nature*. 2012 Nov 15;491(7424):473-7. doi: 10.1038/nature11626.
22. Scholkmann F., Miscio G., Tarquini R., Bosi A., Rubino R., di Mauro L., Mazzoccoli G. The circadecadal rhythm of oscillation of umbilical cord blood parameters correlates with geomagnetic activity - An analysis of long-term measurements (1999-2011). *Chronobiol Int*. 2016;33(9):1136-1147. doi:10.1080/07420528.2016.1202264.
23. Stoupele E., Israelevich P., Petrauskiene J., Kalediene R., Abramson E., Gabbay U., Sulkes J. Cosmic rays activity and monthly number of deaths: a correlative study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2002;13(1):23-32. doi: 10.1515/jbcpp.2002.13.1.23.
24. Raevskaya O. S., Ryzhikov G. V. Changes in the geomagnetic field and dynamics of interhemispheric asymmetry. *Human Physiology*. 1984;10(3):471–474. (In Russ.).
25. Arkhangel'skaya E. V., Grabovskaya E. Yu., Konovalchuk V. N. Study of the influence of natural heliomagnetic fluctuations on the bioelectrical activity of the human brain. *Uch. zap. Tavrich. nat. un-ta im. IN AND. Vernadsky. Ser. Biology, Chemistry*. 2006;19(58)(3):3–8. (In Russ.).
26. Khorseva N. I., Zenchenko T. A., Grigal P. P. Preliminary results of assessing the sensitivity of psychophysiological indicators to geomagnetic activity. *Proc. report VII International Crimean Conference «Space and Biosphere»; October 1–6, 2007; Sudak. Kyiv: Mavis; 2007:80*. (In Russ.).
27. Kodochigova A. I., Parshina S. S., Samsonov S. N. [et al.] Effect of space weather on the psycho-emotional state of the inhabitants of the Far North. *Psychosomatic and integrative research*. 2020;6(2):202. (In Russ.).
28. Semm P., Schneider T., Vollrath L. Effects of an earth-strength magnetic field on electrical activity of pineal cells. *Nature*. 1980;288:607–608.
29. Welker H. A., Semm P., Willig R. P., Commentz J. C., Wiltshcko W., Vollrath L. Effects of an artificial magnetic-field on serotonin-n-acetyltransferase activity and melatonin content of the rat pineal gland. *Exp. Brain Res*. 1983;50:426–432.
30. Burch J. B., Reif J. S., Yost M. G. Geomagnetic disturbances are associated with reduced nocturnal excretion of a melatonin metabolite in humans. *Neurosci Lett*. 1999 May 14;266(3):209-12. doi:10.1016/s0304-3940(99)00308-0.
31. Rapoport S. I., Shatalova A. M., Oraevskii V. N., Malinovskaia N. K., Vetterberg L. Produktsiia melatonina u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'iu vo vremia magnitnykh bur' (Melatonin production in hypertonic patients during magnetic storms). *Ter Arkh*. 2001;73(12):29-33. (In Russ.).
32. Weydahl A., Sothorn R. B., Cornélissen G., Wetterberg L. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N. *Biomed Pharmacother*. 2001;55 Suppl 1:57-62. doi:10.1016/s0753-3322(01)90006-x.
33. Varakin Yu. Ya., Ionova V. G., Gornostaeva G. V., Sazanova E. A., Sergeenko N. P., Tedoradze R. V. Influence of heliogeophysical disturbances on hemorheological parameters in healthy people. *ZV*. 2011;(2). (In Russ.).
34. Sevostyanova E. V. Evaluation of the dependence of rheological and hemostatic parameters of human blood on changes in heliogeophysical factors in modern megacities. *VNMT*. 2008;(4). (In Russ.).
35. Sevastyanova E. V., Trofimov A. V., Kunitsyn V. G., Bakhtina I. A., Kozhevnikova I. N. Influence of heliogeophysical factors on the

rheological properties of blood in patients with chronic cardiovascular pathology. *Siberian Scientific medical journal*. 2007;(5). (In Russ.).

36. Parshina S. S., Tokaeva L. K., Golovacheva T. V. [et al.] Solar activity and features of hemorheological disorders in patients with angina pectoris. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008;4(1):70-72. (In Russ.).

37. Chernouss S., Vinogradov A., Vlassova E. Geophysical hazard for human health in the circumpolar auroral belt: evidence of a relationship between heart rate variation and electromagnetic disturbances. *Nat. Hazards*. 2001;23:121-135.

38. Baevsky R. M., Petrov V. M., Cornelissen G., Halberg F., Orth-Gomer K., Akerstedt T., Otsuka K., Breus T., Siegelova J., Dusek J., Fiser B. Meta-analyzed heart rate variability, exposure to geomagnetic storms, and the risk of ischemic heart disease. *Scr Med (Brno)*. 1997 Jul;70(4-5):201-206.

39. Zilli Vieira C. L., Chen K., Garshick E., Liu M., Vokonas P., Ljungman P., Schwartz J., Koutrakis P. Geomagnetic disturbances reduce heart rate variability in the Normative Aging Study. *Sci Total Environ*. 2022 Sep 15;839:156235. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.156235.

40. Ghione S., Mezzasalma L., Del Seppia C., Papi F. Do geomagnetic disturbances of solar origin affect arterial blood pressure? *J Hum Hypertens*. 1998 Nov;12(11):749-54. doi:10.1038/sj.jhh.1000708.

41. Zenchenko T. A., Dimitrova S., Stoilova I., Breus T. K. [Individual responses of arterial pressure to geomagnetic activity in practically healthy subjects]. *Klin Med (Mosk)*. 2009;87(4):18-24. (In Russ.).

42. Wang V. A., Zilli Vieira C. L., Garshick E., Schwartz J. D., Garshick M. S., Vokonas P., Koutrakis P. Solar Activity Is Associated With Diastolic and Systolic Blood Pressure in Elderly Adults. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 2;10(21):e021006. doi:10.1161/JAHA.120.021006.

43. Dimitrova S., Stoilova I., Cholakov I. Influence of local geomagnetic storms on arterial blood pressure. *Bioelectromagnetics*. 2004 Sep;25(6):408-14. doi:10.1002/bem.20009.

44. Zenchenko T. A., Tsagareshvili E. V., Oshchepkova E. V., Rogoza A. N., Breus T. K. On the issue of the effects of geomagnetic and meteorological activity on patients with arterial hypertension. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(1):31-5.

45. Stoupe E., Radishauskas R., Bernotiene G., Tamosiunas A., Virvichiute D. Blood troponin levels in acute cardiac events depends on space weather activity components (a correlative study). *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018 Jun 27;29(3):257-263. doi:10.1515/jbcpp-2017-0148.

46. Papailiou M., Ioannidou S., Tezari A., Lingri D., Konstantaki M., Mavromichalaki H., Dimitrova S. Space weather phenomena on heart rate: a study

in the Greek region. *Int J Biometeorol*. 2022 Oct 13. doi:10.1007/s00484-022-02382-3.

47. Gurfinkel, V. A., Breus, T. K., and Sasonko, M. L., Effect of space and terrestrial weather on arterial stiffness and human endothelial function, *Biophysics*. 2018;63(2):402-411. (In Russ.).

48. Krylov V. V., Zotov O. D., Osipova E. A., Znobishcheva A. V., Demtsun N. A. Influence of simulated H component of a typical magnetic storm on early ontogeny of *Daphnia magna* Straus. *Biophysics*. 2010;55(4):615-618.

49. Martinez-Breton J. L., Mendoza B. Effects of magnetic fields produced by simulated and real geomagnetic storms on rats. *Adv. Space. Res*. 2016;57:1402-10.

50. Khusainov D. R., Korenyuk I. I., Shakhmatova V. I. Peculiarities of cognitive processes in rats under conditions of moderate hypomagnetic environment. *Biophysics*. 2020;65(5):1025-1033. (In Russ.). doi:10.31857/S000630292005021X.

51. Shaev I. A., Yablokova E. V., Novikov V. V. Time dynamics of the production of reactive oxygen species by neutrophils after treatment under hypomagnetic conditions. *Actual problems of biological physics and chemistry*. 2022;7(3):363-368. (In Russ.). doi:10.29039/rusjbcpc.2022.0527.

52. Kantserova N. P., Krylov V. V., Lysenko L. A. Effect of hypomagnetic conditions and inverted geomagnetic field on calcium-dependent proteinases in invertebrates and fishes. *Geophysical Processes and Biosphere*. 2016;15(4):18-26. (In Russ.). doi:10.21455/gpb2016.4-2.

53. Markin A. A., Zhuravleva O. A., Kuzichkin D. S. Effect of a weakened geomagnetic field on the state of the cardiovascular system of a healthy person. *Manned space flights: Proceedings of the XIV International Scientific and Practical conferences; November 17-19, 2021; Star City*. 2021:331-333. (In Russ.).

54. Novikov V. V., Yablokova E. V., Fesenko E. E. On the molecular mechanisms of the action of magnetic conditions (zero and combined magnetic fields) on the production of reactive oxygen species in neutrophils. *Topical issues of biological physics and chemistry*. 2019;4(2):160-167. (In Russ.).

55. Kulikov V. Yu., Timofeeva Yu. S. Evaluation of the combined effect of various variations of the geomagnetic and radiation fields on the osmotic resistance of human erythrocytes in vitro. *Medicine and education in Siberia*. 2011;(4):7. (In Russ.).

56. Kulikov V. Yu., Kozyaeva E. A. Reaction of the blood system under conditions of electromagnetic deprivation. *Medicine and education in Siberia*. 2009;(4):6. (In Russ.).

57. Korolev V. A., Zakharova M. V., Yarmolyuk N. S. Features of the reproductive process in rats under electromagnetic shielding. *Uchenye*

zapiski V.I. Vernadsky. Series: Biology, chemistry. 2009;22(61)(3):68-74. (In Russ.).

58. Bingi V. K., Miyaev V. A., Sarimov R. M. Effect of electrostatic and «zero» magnetic fields on the psychophysiological state of a person. Biomedical Technologies and Radioelectronics. 2006;(8-9):48-58. (In Russ.).

59. Kuzmenko N. V., Surma S. V., Stefanov V. E. Biological effects of exposure to a geomagnetic

field weakened by shielding on the hemodynamic parameters of Wistar rats. Bulletin of St. Petersburg University. Series 3. Biology. 2013;(2):64-69. (In Russ.).

60. Gurfinkel Yu. I., Lyubimov V. V. The use of passive shielding to protect patients with coronary heart disease from the effects of geomagnetic disturbances. Biophysics. Moscow: Nauka. 1998;43(5):827-832. (In Russ.).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЯДА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СРЕДСТВ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Писарев А. А.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5, г. Симферополь

Для корреспонденции: Писарев Анатолий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anatoijpisarev2009@yandex.ru

For correspondence: Anatolij A. Pisarev, PhD, Ass. prof. of Basic & Clinical Pharmacology Department, Institute «Medical Academy named after S.I.Georgievsky of Vernadsky CFU», e-mail: anatoijpisarev2009@yandex.ru

Information about author:

Pisarev A. A., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

РЕЗЮМЕ

Антидоты – лекарственные средства для проведения специфической фармакотерапии, способные инактивировать действие токсиканта (яда). Антидоты не позволяют яду действовать на специфические органы-мишени. Антидотный эффект может быть реализован путем снижения выраженности токсического действия механизмами конкурентного ингибирования, блокадой рецепторов, предотвращением абсорбции яда, прямого антагонистического действия в отношении отравляющего вещества. Снижение концентрации свободного яда, циркулирующего в организме, может быть достигнуто различными средствами и способами, в том числе при использовании специфических средств антидотной фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакотерапия, антидоты, острые химические отравления.

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CLINICALLY SIGNIFICANT ANTIDOTE THERAPY IN ACUTE CHEMICAL POISONING

Pisarev A. A.

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

SUMMARY

Antidotes are the pharmaceutical drugs, that can inactivate the action of toxicant (poison). Antidotes prevent the poison action, that can cause damage on specific target organs. The implementation of the antidote effects can be realized by the reducing severity of the toxic effects due to the mechanisms of competitive inhibition, receptors blockade, prevention of the poison absorption, direct antagonistic action against the poisonous substance. Reducing the concentration of free circulating poison can be achieved by various means and methods, including the using of specific antidotes.

Key words: pharmacotherapy, antidotes, acute chemical poisoning.

Острые отравления химической этиологии зачастую характеризуются у пациентов тяжелым течением, что служит поводом для проведения мероприятий реанимации и интенсивной терапии, как, например, в случаях, связанных с передозировкой лекарственных средств (непреднамеренной либо суицидальной), или при возникновении токсичности, связанной с действием лекарственного средства ввиду возникновения нежелательных лекарственных реакций или индивидуальной непереносимости вне зависимости от причин, к ним приведшим [1]. В целом, все острые отравления химической этиологии (например, связанные с действием различных лекарственных средств) можно разделить на две категории: отравления, для которых существует специфическая антидотная фармакотерапия

и экзотоксикозы, для которых фармакологических антидотов нет. Безусловно, отравляющих веществ во всем мире намного больше, нежели существующих на данный момент противоядий. Таким образом, в этих случаях, когда нет доступного специфического фармакологического антидота, ведущим звеном в лечении пациентов с острыми отравлениями химической этиологии выступают мероприятия интенсивной терапии для поддержания и протезирования обратимо нарушенных жизненно важных функций организма [1; 2; 3]. Следует помнить, что антидоты, как и ряд других лекарственных средств, обладают достаточно серьезными побочными и возможными токсическими эффектами. Поэтому для их назначения должны быть убедительные основания – анамнез, клинические проявления, резуль-

таты химико-токсикологических исследований; обязательным является использование критерия риск/польза относительно применяемого антидота. В случаях тяжелого и крайне тяжелого течения экзотоксикоза у пациентов специфическая антидотная фармакотерапия является лишь компонентом комплекса мероприятий интенсивной терапии (протекция дыхательных путей, вспомогательная и искусственная вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация, гипербарическая оксигенация, инфузионная терапия, инотропная поддержка гемодинамики, экстракорпоральные методы детоксикации и др.) [4; 5]. Своевременное и «адресное» использование средств антидотной терапии в ряде случаев позволяет осуществлять контроль таких показателей общественного здоровья, как заболеваемость, инвалидизация и смертность.

В 1980 году при участии Всемирной организации здравоохранения было инициировано создание Международной программы химической безопасности. Данная программа определяет антидот, как фармакотерапевтическое средство, которое предотвращает развитие токсического эффекта яда либо лекарственного средства, вызвавшего отравление. Иными экспертными сообществами антидоты рассматриваются как фармакологические агенты, изменяющие «кинетику отравляющего вещества и/или препятствующие его воздействию на специфические рецепторы в органах-мишенях», что может быть достигнуто посредством предотвращения абсорбции, связывания, нейтрализации токсиканта, путём предотвращения трансформации этих соединений в более токсичные варианты [5]. Безопасность любого химического вещества, в т.ч. лекарственных препаратов, определяется терапевтическим индексом или отношением дозы, которая в половине случаев проявляет токсичность (TD50) к дозе, которая в половине случаев даёт терапевтический эффект (эффективная доза) (ED50), то есть TD50/ED50. В свою очередь, отношение TD50 к ED50 представляет собой отношение токсической дозы к эффективной дозе (ED) лекарственного средства. С учётом вышеуказанных параметров токсикокинетики/фармакокинетики становится ясным, что фармакологические антидоты, применяемые для специфической терапии при острых отравлениях химической этиологии, повышают среднелетальную дозу токсиканта (яда) [4; 6].

Механизм действия антидотов

В целом, когда речь идет о фармакотерапии острых отравлений с использованием антидотов, подразумевают отчетливый прямой механизм, как в случае с флумазенилом и налоксоном, которые реализуют своё действие путём конкурентного антагонизма в рецепторах; так же и в случае

с витамином К, который применяется при передозировке варфарина для реактивации ингибированных ферментов. Тем не менее, средства специфической антидотной терапии оказывают более обширное действие с позиции фармакокинетики, фармакодинамики, токсикодинамики и токсикокинетики. Существуют различные переменные, влияющие на развитие экзотоксикоза. к ним относятся доза и продолжительность воздействия отравляющего вещества. Определяющими факторами являются: химическая ультраструктура отравляющего вещества, количественная характеристика токсиканта, пути поступления, срок с момента начала неотложной и скорой медицинской помощи до момента поступления пациента в специализированный стационар многопрофильной медицинской организации, соответствующая подготовка специалистов системы здравоохранения, наличие необходимых сил и средств и, безусловно, параметры фармакокинетики/токсикокинетики, т.е. всасывания, распределения, экскреции вещества, вызвавшего отравление [5; 6].

Антидотная фармакотерапия фокусируется на четырех главных направлениях, которые позволяют снизить либо нивелировать последствия острой химической травмы у пациента: снижение в биосредах пострадавшего концентрации токсиканта, ингибирование или блокада рецепторов-мишеней для отравляющего вещества, снижение уровня его токсичных метаболитов и активация антагонистических механизмов по отношению к яду [4; 5].

Прямое действие антидотов на токсикант включает специфическое и неспецифическое связывание и элиминацию. Например, специфическое связывание может быть достигнуто путём хелатирования токсиканта (например, димеркапрол в отношении солей тяжелых металлов). Неспецифическое связывание токсических веществ, поступивших в организм энтерально, происходит при осуществлении энтеросорбции активированным углём. Ускорению элиминации ряда токсикантов может способствовать ошелачивание мочи с использованием гидрокарбоната натрия (например, при отравлении салицилатами, фенобарбиталом) с параллельным проведением экстракорпоральной гемокоррекции (гемосорбция с использованием колонок с ионообменными смолами). Воздействие на специфический сайт связывания отравляющего вещества может быть достигнуто путём конкурентного ингибирования ферментов (например, использование этанола при острых отравлениях этиленгликолем и/или метанолом, наряду с потребностью в проведении экстракорпоральных методов коррекции) или конкурентным ингибированием рецепторов (например, использование налоксона при передо-

зировке, опиатной интоксикации или отравлении; флумазенил – при передозировке, интоксикации/отравлении бензодиазепинами). Снижение числа токсичных метаболитов при острых отравлениях может быть достигнуто путём связывания (например, использование ацетилцистеина при передозировке/отравлении парацетамолом) и конвертация в менее токсичные метаболиты (например, использование натрия тиосульфата при отравлении цианидами) [4; 5; 6]. Антагонистическим эффектом обладает атропин при отравлении органофосфатами, который оказывает антимускариновый эффект [5]. Прямой антидотный антагонизм представлен вариантом устранения токсического действия изониазида при использовании пиридоксина, варфарина – при использовании витамина К.

Снижение уровня свободно циркулирующего и связанного токсиканта

Снижение содержания отравляющего вещества может быть достигнуто путём применения фармакологических агентов, которые связываются со специфическим токсикантом. Процессы связывания могут быть специфические и неспецифические. Примером специфического связывания может быть использование хелатирующих средств при отравлении тяжелыми металлами, DIGIFab (дигоксин-специфические антитела) при передозировке, интоксикации и отравлении сердечными гликозидами, использование гидроксикобаламина при отравлении цианидами и др., соединения которых в дальнейшем экскретируются из организма.

Активированный уголь включён в список средств неспецифической антидотной терапии благодаря относительно высокой адсорбционной способности, а также прерыванию энтерогепатической геморециркуляции токсиканта. Высокое соотношение активированного угля к лекарственному средству, вызвавшему острое отравление, будет эффективнее ингибировать системную абсорбцию токсиканта. По ряду актуальных литературных источников соотношение 10-15:1 является достаточно эффективным, в то же время ряд авторов отмечают соотношение 50:1 еще более терапевтически оправданным [7; 8]. Данное лекарственное средство используется более 100 лет, и по данным токсикологической практики во всем мире именно этот препарат является наиболее распространенным средством деконтаминации желудочно-кишечного тракта у токсикологических и наркологических больных на этапе оказания скорой, в том числе специализированной медицинской помощи, в условиях стационаров [4; 5]. При этом использование активированного угля в мировой практике имеет тенденцию к снижению с 8 до 6 %. Это обуслов-

лено, с одной стороны, отсутствием в результатах рандомизированных клинических исследований убедительных данных по эффективности препарата у токсикологических пациентов, с другой – возможными рисками и осложнениями у пациентов, связанными с его использованием. К этим рискам можно отнести аспирацию активированным углём и желудочным содержимым с последующим развитием аспирационного пневмонита (синдрома Мендельсона) в случае с пациентом с угнетённым уровнем сознания, которому не производилась эндотрахеальная интубация; запоры и развитие кишечной непроходимости. Тем не менее, многократное высокодозное назначение активированного угля рекомендовано при попытках суицидального отравления, при отравлении фенобарбиталом, карбамазепином, теofilлином, хинином и рядом других лекарственных средств.

Антидотная фармакотерапия может быть потенцирована своевременным использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции (гемоперфузия/гемосорбция с использованием сорбционных колонок, содержащих уголь, ионообменные смолы), осуществлением ощелачивания мочи (с достижением целевых показателей $\text{pH} > 7,5$ при внутривенном введении натрия гидракарбоната [6; 9]). Гемоперфузия эффективна в случаях экзотоксикозов, при которых происходит прочное связывание отравляющих веществ с белками, при высокой растворимости токсиканта или в случае значительного объема распределения яда. Ощелачивание мочи эффективно для токсических веществ с кислой pH , например, как у салицилатов, фенобарбитала, и в данном случае механизм действия осуществляется путем повышения ионизации токсиканта, что будет приводить к ограничению его канальцевой реабсорбции [9].

Действие на специфическую локацию (сайт) связывания отравляющего вещества

Данное действие может быть реализовано на ферментном и рецепторном уровне организации связи «отравляющее вещество – мишень». На ферментном уровне эти процессы могут быть реализованы путём конкурентного ингибирования либо посредством реактивации активности ферментов. Самым известным клиническим примером конкурентного ингибирования служит использование этанола при остром отравлении этиленгликолем или метанолом. Действие этанола, как средства антидотной терапии, реализуется благодаря его конкурентности с метанолом и этиленгликолем за фермент алкогольдегидрогеназу, тем самым снижая образование высокотоксичных метаболитов. Этанол, как и другие антидоты, должен быть применён

как можно раньше, поскольку ингибирование алкогольдегидрогеназы не инактивирует токсическое действие, когда вредные метаболиты уже образовались [10; 11].

Также реактивация ферментативной активности при остром отравлении фосфорорганическими веществами достигается при использовании нуклеофильных лекарственных средств, таких как оксимы. Они приводят к реактивации ацетилхолинэстеразы, которая связывается с органофосфатами [6; 12]. Несмотря на опыт применения реактиваторов холинэстеразы, имеется ряд метаанализов, которые свидетельствуют, с одной стороны, об отсутствии потенциального вреда для пациента при использовании оксимов, но с другой, – не отмечается повышения выживаемости пострадавших при использовании оксимов, как средств антидотной терапии при поражении органофосфатами. В то же время в достаточно крупном метаанализе отражена системная реактивация холинэстеразы эритроцитов при отравлении органофосфатами и последующей антидотной терапии оксимами [9; 12], что свидетельствует о потенциальной перспективности данной группы антидотов, однако, диктует необходимость поиска современных эффективных и безопасных реактиваторов ацетилхолинэстеразы.

На уровне рецепторов классическими примерами эффективных фармакологических антидотов являются налоксон и флумазенил. Флумазенил проявляет конкурентный антагонизм к бензодиазепиновому участку рецепторного комплекса ГАМК-А, снижая при этом ток ионов хлора внутрь клетки, что способствует восстановлению сознания и спонтанного дыхания у пациентов при острой интоксикации бензодиазепинами и/или небензодиазепиновыми снотворными средствами (золпидем, залеплон). С учётом особенностей действия бензодиазепинов флумазенил может использоваться для профилактики угнетения сознания и предотвращения возникновения периодов апноэ и брадипноэ. Несмотря на свои положительные стороны, флумазенил может быть противопоказан пациентам с удлинённым интервалом QRS, неясной судорожной активностью и рядом других состояний до выяснения и устранения их причин. Налоксон является антидотом с прямым опиатным антагонизмом, конкурирует с опиатами и вытесняет их из опиоидных рецепторов, и по данным рандомизированных клинических исследований имеет доказанную высокую фармакотерапевтическую эффективность. Отмечено, что у лиц с опиоидной зависимостью, в фазу острой интоксикации необходимо использование минимальной эффективной терапевтической дозы налоксона [6; 9].

Снижение уровня токсических метаболитов отравляющих веществ

При экзотоксикозах, как только в организме образуются высокотоксичные метаболиты, необходимо планировать и реализовывать терапевтическую стратегию для деактивации или перевода этих метаболитов в менее токсичные соединения. Так, N – ацетилцистеин (антидот парацетамола) используется на протяжении уже более 50 лет. Данное лекарственное средство восстанавливает содержание глутатиона в печени, который принимает участие в конъюгации токсичных метаболитов; этим механизмом обуславливается гепатопротекторный эффект, при том, что печень является органом-мишенью при отравлении парацетамолом. При отравлении цианидами, для превращения метаболитов в менее токсичные соединения, в качестве средства антидотной фармакотерапии используется тиосульфат натрия, который катализирует образование тиоционата из цианида, являясь сульфгидрильным донатором фермента родоназы [13; 14].

Антидотный антагонизм

Антидотный антагонизм по отношению к отравляющему веществу может реализовываться двумя путями: посредством снижения токсического действия яда либо путём полного антагонизма в отношении вещества, вызвавшего острое отравление химической этиологии. Так, атропина сульфат (антидот органофосфатов) является примером фармакологического средства антидотной терапии, используемого как для полного антагонизма действию фосфорорганических соединений на организм, так и для нивелирования ряда мускариноподобных эффектов данного отравляющего вещества [12]. Ряд витаминopodobных лекарственных средств используются в клинической практике в качестве антидотов с прямым антагонистическим действием. Примерами могут служить использование витамина К при передозировке варфарина, пиридоксин – при передозировке/отравлении изониазидом и др. [15].

Сроки эффективного применения фармакологических средств антидотной терапии

В большинстве случаев сложно однозначно говорить о применении/противопоказаниях к использованию средств антидотной терапии, поскольку принятие данного решения зависит от ряда факторов. Решение может зависеть от времени появления клинических признаков отравления, данных анамнеза, срока с момента попадания отравляющего вещества в организм до начала оказания квалифицированной медицинской помощи, своевременности и объема химикотоксикологических исследований, токсикокинетических свойств отравляющего вещества, фармакологических механизмов действия антидотов.

Следует помнить о том, что большинство средств антидотной терапии проявляют выраженный клинический эффект при их использовании в токсикогенную стадию отравления. Ряд антидотов снижает уровень отравляющего вещества в биосредах организма за счет уменьшения его абсорбции и адсорбции на уровне рецепторов и ферментов и эффективен при раннем использовании. Антидоты, способные модифицировать структуру высокотоксичных метаболитов отравляющего вещества и изменяющие эффекты токсиканта на организм (симптоматические противоядия или антидоты с прямым антагонизмом), могут быть актуальны для использования в различные временные промежутки с момента получения острой химической травмы пациентом [2; 3; 13].

Продолжительность проведения специфической антидотной фармакотерапии при острых отравлениях химической этиологии зависит от химической структуры токсиканта, дозы, пути поступления яда в организм, клинических проявлений, периода полувыведения, параметров токсикокинетики яда/фармакокинетики антидота, соотношения риск/польза при рассмотрении вопроса о назначении антидотной терапии. В случае, если антидот имеет короткий период полувыведения – потребуется его повторное введение или использование непрерывной инфузии, продленного перфузионного введения линеома-том в случае реверсии клинических признаков отравления [2; 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные средства для специфической антидотной терапии проходят многоэтапные исследования на лабораторных животных с моделями острых и хронических экзотоксикозов, системно изучаются отчеты о случаях острой химической травмы у людей во всем мире, расширяются экспертные группы в области клинической токсикологии и клинической фармакологии. Но далеко не для всех лекарственных средств, применяемых при острых экзотоксикозах в качестве антидотов, проведены рандомизированные клинические испытания. Во всем мире неуклонно ведется работа в этом направлении; и, тем не менее, даже отсутствие доказательной базы высокого уровня не всегда должно удерживать клинициста от рассмотрения вопроса о назначении антидота, если польза от его применения превышает потенциальные риски. Наряду с фармакологическими антидотами, в случаях острых отравлений с нарушениями жизненно важных функций организма, важное внимание следует уделять протекции верхних дыхательных путей (своевременному началу искусственной вентиляции легких с адекватно установленными параметрами), поддержанию

адекватной системной гемодинамики, использованию инотропной поддержки. Немаловажным является необходимость проведения системного тренинга медицинского персонала, что может привести к снижению летальности, инвалидизации, сроков нахождения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wenning L., Pillai G. C., Knepper T. C., Ilic K., Ali A. M., Hibma J. E. *Clinical Pharmacology Worldwide: A Global Health Perspective*. Clin. Pharmacol Ther. 2021 Oct;110(4):946-951. doi:10.1002/cpt.2274.
2. Petrov V. I., Kagramanyan I. N., Khokhlov A. L., Frolov M. U., Lileeva E. G. *Development of Clinical Pharmacology in the Russian Federation*. Clin Ther. 2016 May;38(5):1218-1226.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2016.02.027.
3. Litvinov N. N., Ostapenko Y. N., Kazachkov V. I. *Information technologies for clinical toxicology in Russia*. J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34(6):665-8. doi: 10.3109/15563659609013826.
4. Hruby K. *Antidotes in clinical toxicology* Med Klin Intensivmed Notfmed. 2013 Sep;108(6):465-70. doi:10.1007/s00063-013-0221-7.
5. Smith S. W. *Drugs and pharmaceuticals: management of intoxication and antidotes*. EXS. 2010;100:397-460. doi:10.1007/978-3-7643-8338-1_12.
6. Ornillo C., Harbord N. *Fundamentals of Toxicology-Approach to the Poisoned Patient*. Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Jan;27(1):5-10. doi:10.1053/j.ackd.2019.12.001.
7. Aksay E., Kaya A., Gulen M., Acehan S., Isikber C., Sahin G., Satar S. *Activated Charcoal and Poisoning: Is It Really Effective?* Am J Ther. 2021 Aug 19;29(2):182-192. doi: 10.1097/MJT.0000000000001422.
8. Almutairi S.A., Alsaleem J.H., Alrashed M.A., Alsalim M.J., Al-Qadhi A.A., Menezes R.G. *Pediatric poisoning deaths in Saudi Arabia: A systematic review*. Leg Med (Tokyo). 2023 Feb;60:102173. doi: 10.1016/j.legalmed.2022.102173.
9. Azharuddin S., Ogbemor O., Shuster M., Smith B., Arshad H., Cheema T. *Toxicological Emergencies*. Crit Care Nurs Q. 2023 Jan-Mar 01;46(1):82-99. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000439.
10. Rietjens S. J., de Lange D. W., Meulenbelt J. *Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol?* Neth J Med. 2014 Feb;72(2):73-79.
11. Pohanka M. *Antidotes Against Methanol Poisoning: A Review*. Mini Rev Med Chem. 2019;19(14):1126-1133.
12. Hulse E. J., Haslam J. D., Emmett S. R., Woolley T. *Organophosphorus nerve agent*

poisoning: managing the poisoned patient. *Br J Anaesth.* 2019 Oct;123(4):457-463. doi: 10.1016/j.bja.2019.04.061.

13. Bechtel L., Holstege C. P. Utilizing the Toxicology Laboratory in the Poisoned Patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2022 May;40(2):431-441. doi: 10.1016/j.emc.2022.01.003.

14. Millea P. J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician.* 2009 Aug 1;80(3):265-269.

15. Galliazzo S., Donadini M. P., Ageno W. Antidotes for the direct oral anticoagulants: What news? *Thromb Res.* 2018 Apr;164 Suppl 1:119-123. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.006.

К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ХАРЧЕНКО ВЛАДИМИРА ЗАХАРОВИЧА



В июле 2023 года исполняется 80 лет со дня рождения одного из известных учёных в области патологической физиологии, заслуженного деятеля науки и техники Автономной Республики Крым (2009 г.), академика Крымской Академии наук (1996 г.), лауреата Государственной премии (1995 г.) и премии в номинации «Здравоохранение и курорты» (2013 г.) Автономной Республики Крым, «Заслуженного профессора КФУ им. В.И. Вернадского» (2019 г.), талантливого ученого и активного общественного деятеля, доктора медицинских наук, профессора Харченко Владимира Захаровича.

Владимир Захарович родился 18-го июля 1943 года в селе Тишковка, Кировоградской области. После окончания в 1963 году Одесского медицинского училища № 3 он проходил срочную службу в Советской Армии. С 1965 по 1969 год работал фельдшером в больнице г. Черкассы. В 1969 году поступил в Крымский государственный медицинский институт, который закончил с отличием в 1975 году. Уже в студенческие годы проявились незаурядные организаторские способности Владимира Захаровича, когда в 1971 году он был избран освобожденным председателем студенческого профкома института, в этой должности он пребывал до 1978 года. Одновременно с этим Владимир Захарович принимал активное участие в работе студенческого научного общества, имел ряд публикаций. Поэтому по окончании института в 1975 году он был оставлен в вузе в качестве

ассистента кафедры патологической физиологии, совмещая при этом работу в должности заведующего подготовительным отделением института.

С 1979 по 1988 год Владимир Захарович трудился заведующим сектором здравоохранения и социального обеспечения, а затем заместителем заведующего отделом науки и учебных заведений Крымского обкома КПСС, отвечая за деятельность органов здравоохранения, курортов, туризма, социального обеспечения, учебных заведений и науку. За этот период Владимир Захарович внес большой вклад в развитие лечебных, учебных и санаторно-курортных учреждений Крымской области. Он явился одним из инициаторов и организаторов подготовки и выполнения постановления бюро Крымского обкома КПСС и облисполкома «О пятилетке ускоренного развития объектов здравоохранения Крыма», в результате чего практически в каждом городе и районе Крыма были введены в строй новые корпуса больниц, поликлиник и ФАПов. За каждым строящимся объектом были закреплены ответственные партийные и советские работники. При этом В.З. Харченко инициировал и сам непосредственно отвечал за строительство областного госпиталя для инвалидов войны, который был сооружен в том числе за счет средств, полученных трудовыми коллективами на субботниках.

В этот период времени была значительно расширена материальная база учебных заведений, лечебных и санаторно-курортных учреждений

Крымской области, улучшилось их обеспечение врачами и средним медицинским персоналом. Только в Крымском медицинском институте за этот период были введены в строй 6 студенческих общежитий и учебных корпусов. В практику здравоохранения были внедрены новые методы профилактики и лечения больных. Все клинические кафедры медицинского института, расположенные в лечебных учреждениях Крыма, были обеспечены необходимой материальной базой, а большинство заведующих стали областными специалистами. При этом Владимир Захарович не терял связи с родной ему кафедрой, в лаборатории которой проводил научные исследования в свободное от работы время, следствием чего явилась успешная защита кандидатской диссертации (1982) на тему: «Ингибиторы протеолиза в профилактике ранних постишемических расстройств».

В 1988 году В.З. Харченко возвращается на кафедру патологической физиологии, где трудится сначала старшим преподавателем, доцентом (1988-1991), профессором (1991-1997), а с 1997 по 2008 год – заведующим кафедрой. С 2008 года по настоящее время он плодотворно продолжает работать профессором кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского.

В 1991 году Владимир Захарович защитил докторскую диссертацию на тему: «Экспериментальное обоснование патогенетической фармакотерапии турникетного шока антипротеазными средствами», а в 1992 году получил ученое звание профессора. На основании результатов более чем 15-летних научных исследований профессор В.З. Харченко в начале 90-х годов создал на кафедре экспериментальную лабораторию по изучению патогенеза экстремальных состояний. В лаборатории проводились эксперименты по изучению патогенеза различных шоковых состояний, исследовались антипротеиназные и антиоксидантные препараты для дальнейшего патогенетического обоснования их применения в клинике. На базе проведенных в лаборатории исследований аспирантами и соискателями подготовлено 5 докторских и 28 кандидатских диссертаций, 17 из которых – под его руководством и с оказанием консультативной помощи. Им впервые были проведены научные исследования и сформулирована научная концепция «Протекторные свойства ингибиторов протеолитических ферментов и антиоксидантов в патогенезе и патогенетической терапии экстремальных состояний», что нашло широкое применение в теоретической и практической медицине. Владимир Захарович является автором и соавтором более 340 научных работ,

6-ти монографий, 8-ми учебников и словарей по патофизиологии, 17-ти патентов на изобретения и полезную модель, 25-ти свидетельств на рацпредложения.

С 1991 по 1996 годы профессор В. З. Харченко успешно совмещал работу на кафедре с должностью декана международного медицинского факультета, а с 1996 по 2000 год – проректора по международным связям медицинского университета. При этом он много сделал в плане внедрения опыта ведущих университетов зарубежных стран при подготовке врачей для стран Азии, Африки, Латинской Америки и Европы, инициировав переход университета на обучение иностранных студентов на английском языке, что существенно повысило качество преподавания и обеспечило университету экономическую стабильность.

Профессор В. З. Харченко и сейчас постоянно проявляет творческую активность и инициативу в развитии медицинской академии, является высококвалифицированным преподавателем, его лекции и практические занятия отличаются современным научным подходом и методическим мастерством, всегда имеют успех у студентов. Под его руководством на кафедре внедрены в учебный процесс передовые технологии по обучению и контролю знаний студентов.

Владимир Захарович является автором и соавтором более 80 учебно-методических пособий, курса лекций по общей и частной патофизиологии, лекций и учебных пособий для иностранных студентов на английском языке. Он ввел в ВУЗе такие формы дополнительной подготовки студентов как консультации и занятия по углубленному изучению дисциплин по индивидуальному плану. Его студенты занимали первые места на республиканских олимпиадах по патофизиологии.

В течение многих лет В.З. Харченко является научным руководителем студенческих научных работ, которые неоднократно отмечались дипломами I и II степени за актуальность тематики и глубину исследований на международных, республиканских и университетских научных конференциях. В 2014 году одна из научных работ, выполненная под его руководством, заняла 1-е место на Всеукраинском конкурсе защит научно-исследовательских работ учащихся МАН Украины.

Профессор В.З. Харченко пользуется заслуженным авторитетом среди преподавателей, отечественных и иностранных студентов, ординаторов и аспирантов, медицинской и научной общественности Крыма.

На протяжении многих лет он избирался председателем профкома института, являлся членом ректората, председателем Ученого Совета Меж-

дународного медицинского факультета, членом Крымского обкома и президиума обкома профсоюза медицинских работников. В настоящее время Владимир Захарович является членом диссертационного совета Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» по защите докторских и кандидатских диссертаций. В течение многих лет он является председателем Совета ветеранов, уделяя при этом большое внимание заботе о ветеранах войны и труда, проведению работы по патриотическому воспитанию молодёжи.

За большой вклад в подготовку квалифицированных врачебных кадров, развитие здравоохранения Крыма и высокий профессионализм Владимир Захарович Харченко многократно отмечался различными наградами: почетными грамотами президиума ВЦСПС (Москва, 1975), ЦК профсоюза медработников СССР (Москва, 1975), ЦК профсоюза медработников Украины (Киев,

1973), Президиума Верховного Совета (1998) и Совета министров (2002, 2006) Автономной Республики Крым, Грамотой Президиума Государственного совета Республики Крым (2016). Награжден знаком «Отличник здравоохранения СССР» (1980), медалью «За заслуги перед Отечеством II степени» (2019) и орденом Республики Крым «За верность долгу» (2021). Указом президента Украины № 658/2013 ему была назначена пожизненная государственная стипендия.

Ректорат, профессорско-преподавательский состав, благодарное студенчество и общественность Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» сердечно поздравляют Владимира Захаровича с юбилейной датой, желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейших научных и творческих успехов.

Профессор Барсуков Николай Петрович