

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2024, том 14, № 1

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 «Андреас Везалий – основоположник научной анатомии». Андреас Везалий будучи профессором хирургии и анатомии в Падуанском университете в 1537–1543 годах (Бельгия), провел множество анатомических демонстраций на человеческих телах. Его главный научный труд «De humani corporis fabrica libri septem» («О строении человеческого тела») является классикой медицинской литературы.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского
E-mail: cjescm_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 ученой степени 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

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского
(протокол № 4 от 25.04.2024 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

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

© Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Аблякимов Э. Т., Кривенцов М. А. ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА-А ИНДУЦИРОВАННОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ	5
Ablyakimov E. T., Kriventsov M. A. HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AGAINST THE BACKGROUND OF SUPEROXIDE DISMUTASE-A INDUCED GRANULOMATOUS INFLAMMATION	5
Алхусейн-Кулягинова М. С., Додохова М. А., Воронова О. В., Гулян М. В., Абоу Алоу М. Ш., Котиева В. М., Котиева Е. М., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р., Котиева И. М. ОЦЕНКА НЕОАНГИОГЕНЕЗА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ ВВЕДЕНИЯ НА МОДЕЛИ МЕЛАНОМЫ В16 МЫШЕЙ	10
Alkhusein-Kulyaginova M. S., Dodokhova M. A., Voronova O. V., Gulyan M. V., Abou Alou M. S., Kotieva V. M., Kotieva E. M., Shpakovskiy D. B., Milaeva E. R., Kotieva I. M. EVALUATION OF NEOANGIOGENESIS AS A PATHOGENETIC MECHANISM FOR THE REALIZATION OF ANTITUMOR AND ANTIMETASTATIC ACTIVITY OF HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS IN THE METRONOMIC MODE OF ADMINISTRATION ON A MOUSE MODEL OF MELANOMA B16	10
Власенко С. В., Марусич И. И., Османов Э. А., Власенко Ф. С. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАНЯТИЙ НА РОБОТИЗИРОВАННОМ КОМПЛЕКСЕ «ЭКЗОКИСТЬ» В СИСТЕМЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ	19
Vlasenko S. V., Marusich I. I., Osmanov E. A., Vlasenko F. S. ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF EXERCISES ON THE ROBOTIC COMPLEX «EXOHAND» IN THE SYSTEM OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY	19
Демяшкин Г. А., Пугачева Е. Н., Муртазалиева З. М., Вадюхин М. А. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЛОКНИСТОГО КОМПОНЕНТА ЯИЧНИКА В МОДЕЛИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	24
Demyashkin G. A., Pugacheva E. N., Murtazaliev Z. M., Vadyukhin M. A. CHARACTERISTICS OF THE FIBROUS COMPONENT OF THE OVARY IN THE MODEL OF RADIATION-INDUCED OVARIAL INSUFFICIENCY	24
ОБЗОРЫ	
REVIEWS	
Зиядинова С. А., Кутя С. А., Лугин И. А., Румянцева З. С. КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ КРУГЛОЙ СВЯЗКИ МАТКИ	29
Ziyadinova S. A., Kutia S. A., Lugin I. A., Rumyantseva Z. S. CLINICAL MORPHOLOGY ROUND LIGAMENT OF UTERUS	29

Любчик В. Н., Слободян Е. И., Ревенко Н. А., Эсатова З. Э. НАЗНАЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПАЦИЕНТАМ КУРОРТА С ПОЗИЦИЙ ХРОНОТЕРАПИИ	38
Lyubchik V. N., Slobodian E. I., Revenko N. A., Esatova Z. E. PRESCRIPTION OF PHYSICAL FACTORS TO RESORT PATIENTS FROM THE POINT OF CHRONOTHERAPY	38
Медведева Е. В., Губаз С. Г., Быкова Е. В., Курзанов А. Н. СИСТЕМНЫЕ МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ	51
Medvedeva E. V., Gubaz S. G., Bykova E. V., Kurzanov A. N. SYSTEMIC MAKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA.....	51
Писарев А. А. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ	61
Pisarev A. A. DRUG-INDUCED LIVER INJURY.....	61

УДК: 616-002.182:616-091

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-12-1-5-9

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА-А ИНДУЦИРОВАННОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Аблякимов Э. Т., Кривенцов М. А.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Аблякимов Эльмар Тофикович, аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ablyakimov1995@bk.ru

For correspondence: Ablyakimov Elmar Tofikovich, post-graduate student, assistant of the Department of Pathological Anatomy with a Sectional Course, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ablyakimov1995@bk.ru

Information about authors:

Ablyakimov E. T., <https://orcid.org/0000-0002-3665-997X>

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

РЕЗЮМЕ

Саркоидоз – идиопатическое мультисистемное гранулематозное заболевание, характеризующееся неказеозными гранулемами. В отличие от других гранулематозных заболеваний, таких как туберкулез или острая ревматическая лихорадка, до сих пор не существует общепринятой экспериментальной модели саркоидоза. Это затрудняет понимание этиологии и патогенеза саркоидоза и, что не менее важно, разработку и внедрение новых стратегий лечения. Целью данного исследования было воспроизвести модифицированную модель саркоидоз-подобного иммунного гранулематозного воспаления и изучить влияние супероксиддисмутазы А на морфогенез гранулематозного воспаления у крыс. Материал и методы. В пилотном эксперименте было использовано 24 крысы линии Вистар. Контрольная группа животных включала 6 крыс, а экспериментальная группа – 18 животных, которых выводили из эксперимента спустя 10, 20 и 30 дней после введения разрешающей дозы. Все животные экспериментальной группы подвергались сенсибилизации искусственно синтезированной супероксиддисмутазой А в сочетании с адьювантом Фрейнда. Полученные образцы тканей были подвергнуты описательному гистологическому анализу. Результаты и обсуждение. У всех животных экспериментальной группы (на сроках эксперимента 20 и 30 дней) при гистологическом исследовании было выявлено наличие неказеозного иммунного гранулематозного инфильтрата в интерстициальной ткани, а также периферическая лимфаденопатия. В гранулематозном инфильтрате определялись клетки лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального ряда, с примесью эозинофилов и нейтрофилов. Кроме того, было выявлено наличие эпителиоидных клеток и гигантских клеток по типу Пирогова-Лангханса. Таким образом, по результатам экспериментального исследования во всех случаях были выявлены характерные морфологические признаки саркоидоз-подобного гранулематозного воспаления с наличием неказеозных гранулем. Заключение. На основании выявленных характерных гистопатологических изменений в тканях, сенсибилизация животных супероксиддисмутазой А в сочетании с адьювантом Фрейнда с последующим введением разрешающей дозы может служить в качестве эффективной экспериментальной модели саркоидоз-подобного иммунного воспаления и других гранулематозных заболеваний для изучения особенностей их патогенеза.

Ключевые слова: супероксиддисмутазы А, иммунная гранулема, воспаление, крысы.

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AGAINST THE BACKGROUND OF SUPEROXIDE DISMUTASE-A INDUCED GRANULOMATOUS INFLAMMATION

Ablyakimov E. T., Kriventsov M. A.

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

SUMMARY

Sarcoidosis is an idiopathic multisystem granulomatous disease characterized by non-caseous granulomas. Unlike other granulomatous diseases such as tuberculosis or acute rheumatic fever, there is still no generally accepted animal model of sarcoidosis. This makes it difficult to understand the etiology and pathogenesis of sarcoidosis and, equally important, to develop and implement new treatment strategies. The aim of this study was to reproduce a modified model of sarcoidosis-like immune granulomatous inflammation and to study the effect of superoxide dismutase A on the morphogenesis of granulomatous inflammation in rats. Material and methods. 24 Wistar rats were used in the pilot experimental model. The control group included 6 rats, and the experimental group – 18 animals, which were withdrawn from the experiment after 10, 20 and 30 days after the challenging dose. All animals of the experimental group were sensitized with artificially synthesized superoxide dismutase A with complete Freund's adjuvant. A

descriptive histological analysis of the obtained rat tissue samples was performed. Results and discussion. Histological examination revealed the presence of non-caseous immune granulomatous infiltrate in interstitial tissue, as well as peripheral lymphadenopathy in all animals of the experimental group (20 and 30 days after the challenging dose). In the granulomatous infiltrate, lymphocytic and monocyte-macrophage cells were detected, with an admixture of eosinophils and neutrophils. In addition, the presence of epithelioid cells and giant Pirogov-Langhans cells was revealed. Thus, according to the results of an experimental study, characteristic morphological signs of sarcoidosis-like granulomatous inflammation with the presence of non-caseous granulomas and Pirogov-Langhans cells were revealed. Conclusion. Based on the identified characteristic histopathological changes in tissues, sensitization of animals with superoxide dismutase A in combination with Freund's adjuvant followed the introduction of the challenging dose can serve as an effective experimental model of sarcoidosis-like immune inflammation and other granulomatous diseases to study the features of their pathogenesis.

Key words: superoxide dismutase A, immune granuloma, inflammation, rats.

Саркоидоз – идиопатическое мультисистемное гранулематозное заболевание, характеризующееся неказеозными гранулемами, которые преимущественно поражают лимфатические узлы, легкие и кожу [1]. В его основе лежит гиперактивность клеточно-опосредованной иммунной системы с вовлечением CD4+ Т-хелперов 1 типа, а также, согласно последним данным Т-хелперов 17 типа [2, 3]. Тем не менее, этиология и патогенез иммунных гранулем остается недостаточно изученными. Одним из триггеров, который может вызвать саркоидоз-подобные изменения является супероксиддисмутаза-А (sodA), которая представляет собой металлофермент и особый фактор патогенности, секретируемый в больших количествах патогенными видами *Mycobacterium* и *Nocardia*, которая, с одной стороны, преобразует свободные радикалы кислорода, генерируемые макрофагами хозяина, в перекись водорода и кислород, с другой стороны, стимулирует клеточный иммунный ответ в поврежденных тканях и органах [4]. Используя особый пептид sodA, ассоциированный с саркоидозными гранулемами, мы разработали периферическую (внутрикожную) модель гранулематозного воспаления саркоидоза путем модификации более ранней модели саркоидоза легких [5]. Используемый в эксперименте пептид sodA, специфичный для саркоидоз-подобных изменений, продемонстрировал характерный гистопатологический и иммунофенотипический профиль на мышинных моделях, который хорошо коррелировал с морфологическими профилями при саркоидозе у человека [6]. Таким образом, данная экспериментальная модель саркоидоз-подобного иммунного гранулематозного воспаления является основой для возможных исследований патогенеза гранулематозных заболеваний, включая саркоидоз, особенностей распределения клеточных субпопуляций и их взаимодействия, а также методов иммунокоррекции.

В этой связи, целью данного исследования было воспроизвести модифицированную модель саркоидоз-подобного иммунного гранулематозного воспаления и изучить влияние супероксиддисмутаза А на морфогенез гранулематозного воспаления у крыс. было изучить влияние супе-

роксиддисмутаза А на морфогенез гранулематозного воспаления у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 24 восьмидневных самцах крыс (масса тела 180-200 г) линии Вистар без внешних патологических признаков, которых содержали в стандартных условиях вивария. В основе работы с лабораторными животными (крысами) при проведении эксперимента неукоснительно соблюдались этические принципы (принципы «3R»), предусматривающие подходы «replacement» (замена лабораторных животных в эксперименте на альтернативные модели), «reduction» (уменьшение числа животных) и «refinement» (усовершенствование методики эксперимента: обезболивание, обеспечение благополучия животных). Соблюдение этических принципов в рамках научной работы обеспечивалось биоэтической комиссией ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Экспериментальная часть исследования была проведена в специализированных помещениях вивария Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», которые предназначены для содержания лабораторных животных в стандартных и надлежащих условиях с удовлетворением физиологических и экологических потребностей экспериментальных крыс.

Пептид sodA (аминокислотная последовательность AAAlAGAFGSFDKFR) был синтезирован искусственно (AtaGenix Laboratories, Ухань, КНР). Степень чистоты синтезированного пептида составляла не менее 80%. Идентичность подтверждали методом масс-спектрометрии, а чистоту оценивали по данным жидкостной хроматографии.

В соответствии с поставленной целью и задачами, изучалось влияние супероксиддисмутаза-А (sodA) на развитие и морфогенез иммунного воспаления у крыс. Все животные были разделены на контрольную группу (6 крыс по 3 крысы в каждой подгруппе) и экспериментальную группу (18 крыс по 6 крыс в каждой подгруппе по срокам эксперимента). В первый день эксперимента все крысы экспериментальной группы были

парентерально (подкожно, в область наружной поверхности бедра) сенсibilизированы искусственно синтезированной супероксиддисмутазой A из расчета 50 мкг sodA, растворенной в 0,25 мл полного адьюванта Фрейнда. На 10 день эксперимента всем крысам вводили разрешающую дозу супероксиддисмутазы A в контрлатеральную конечность – 50 мкг в 0,25 мл физиологического раствора на каждого животного. Животным 1-й контрольной подгруппы вводили в аналогичной дозе и кратности физиологический раствор, а животным 2-й контрольной подгруппы – 0,25 мл полного адьюванта Фрейнда без супероксиддисмутазы A. На 10, 20 и 30 день после введения разрешающей дозы всех животных выводили из эксперимента под наркозом (с использованием 0,1% раствора медетомидина гидрохлорида). Животных контрольной группы выводили из эксперимента на 30-е сутки после второй инъекции.

После эвтаназии и декапитации крыс выделяли патологическое образование (гранулематозный инфильтрат) с последующим визуальным, макроскопическим описанием. Исследуемые ткани фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине с последующей обработкой в спиртах восходящей концентрации, заливкой в парафиновые блоки (кассеты) и изготовлением гистологических препаратов толщиной 3-4 мкм, согласно общепринятым гистологическим методикам с использованием гибридного гистологического процессора Logos (Milestone Medical, Италия) и модуля Leica EG1150 (Leica Biosystems, Германия). Серийные гистологические срезы толщиной 3-4 мкм получены с использованием автоматического ротационного микротомы Leica RM2255 (Leica Biosystems, Германия). В дальнейшей гистологические срезы окрашивали по стандартной методике с использованием гематоксилина и эозина для проведения качественной оценки гистопатологических преобразований с последующей морфологической оценкой иммунного воспаления. Гистологические срезы сканировали с помощью гистосканера Aperio CS2 (Leica Biosystems, Германия) с последующим анализом цифровых изображений с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope и ImageJ [7].

Морфологическая часть исследования проведена в центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» на сертифицированном оборудовании, прошедшем метрологическую поверку.

При проведении исследования были соблюдены принципы Хельсинкской декларации, приня-

той Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (2000). Животных выводили из эксперимента в соответствии с «Международных рекомендациях (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных Международного совета медицинских научных обществ (CIOMS) (1985) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 267 от 19.06.03).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного эксперимента по моделированию аутоиммунного гранулематозного воспаления и определения потенциальных эффектов лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D установлено, что сенсibilизация и последующее введение разрешающей дозы супероксиддисмутазы вызывает значительное по своей выраженности гранулематозное воспаление с формированием типичных смешанно-клеточных и эпителиоидно-клеточных гранулем. Полученные результаты продемонстрировали, что парентеральное введение искусственно синтезированного пептида sodA в дозе 50 мкг приводит к развитию нарушений в иммунной системе у экспериментальных животных по типу аутоиммунного воспаления. Спустя 20 и 30 дней достоверно определялось диффузное неспецифическое иммунное гранулематозное воспаление с неказеозными гранулемами, а также увеличение периферических паховых лимфатических узлов. При микроскопии обнаружены пролиферативные воспалительные изменения с увеличением количества различных воспалительных клеток в очаге с образованием гигантских клеток. Наличие лимфаденопатии, клеток лимфоидного и моноцитарно-макрофагального ряда, а также многоядерных гигантских клеток по типу Пирогова-Лангханса в составе неказеозного гранулематозного воспаления морфологически коррелирует с саркоидозом. В отличие от крыс, получавших sodA, у интактных крыс и контрольных крыс (не сенсibilизированных или сенсibilизированных только полным адьювантом Фрейнда) гранулематозного воспаления выявлено не было.

При рутинном гистологическом исследовании препаратов окрашенных стандартным методом (гематоксилин и эозин) определялись фрагменты фиброзно-жировой ткани и пучки поперечнополосатой мышечной ткани, содержащие множественные липидные вакуоли различного размера. Часть вакуолей формировала крупные кистозные полости, без эпителиальной выстилки (псевдокисты). Стенки псевдокист обильно инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами, сегментоядерными нейтрофильными гранулоцитами и единичными эозинофилами (рис. 1А).

В строме определялось гранулематозное воспаление с неказеозными иммунными гранулемами, находящимися на разных стадиях развития. В центральной части гранулемы видны макрофаги и эпителиоидные клетки со слабо-эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами (овоидной или удлинненной формы). Центральные области были окружены лимфоцитами, моноцитами и фибробластами (рис. 1В).

В эндомизии, между пучками поперечнополосатой мышечной ткани отмечается диффузная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, гигантскими клетками, единичными плазмочитами

и адипоцитами. Гигантские клетки имели выраженную эозинофильную цитоплазму и множество овальных, хаотично расположенных ядер по периферии клетки (рис. 1С).

Большая часть гранулематозного воспаления представляла собой центральную липидную вакуоль (по типу кольцевидной гранулемы), окруженную кольцом лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных клеток и фибробластов с примесью гигантских клеток. Кроме того, в тканях определялся диффузный слабовыраженный фиброз и явления интерстициального отека (рис. 1D).

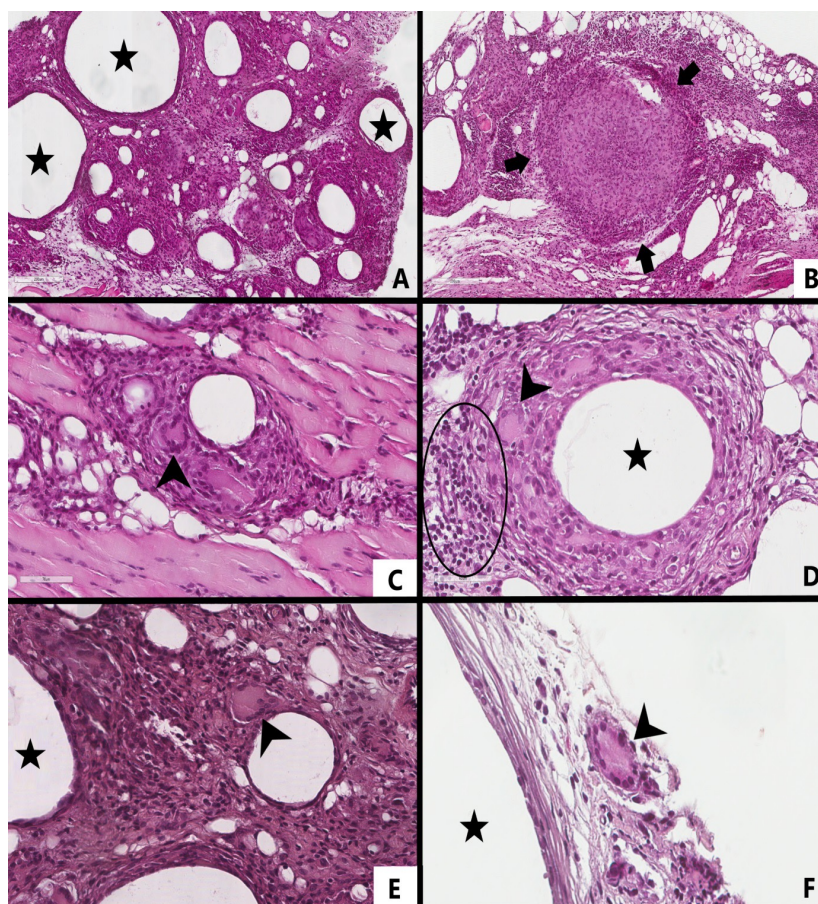


Рис. 1. Гистопатологические изменения в тканях с явлениями иммунного гранулематозного воспаления (гематоксилин и эозин, описание представлено в тексте).

А. Псевдоцисты с обильной воспалительной инфильтрацией, ув. x200. В. Неспецифическая гранулема без центрального некроза, ув. x200. С. Гранулематозная инфильтрация в эндомизии, ув. x600. D. Кольцевидная гранулема по типу «пончика», с центральным липидным ядром, окруженным воспалительным клеточным валом, ув. x600. Е и F. Гигантская клетка в стенке псевдоцисты, ув. x800.

Обозначения: звездочка – полость псевдоцисты; указатель – гигантские клетки по типу Пирогова-Лангханса; стрелки – гранулема; овальная область – лимфоцитарная инфильтрация.

Fig. 1. Histopathological changes in tissues with symptoms of immune granulomatous inflammation (hematoxylin and eosin, description is presented in the text). A. Pseudocysts with abundant inflammatory infiltration, magnification x200. B. Nonspecific granuloma without central necrosis, magnification x200. C. Granulomatous infiltration in endomysium, magnification x600. D. Annular granuloma of the «donut» type, with a central lipid nucleus surrounded by an inflammatory cell shaft, magnification x600. E and F. A giant cell in the pseudocyst wall, magnification x800.

Designations: asterisk – pseudocyst cavity; index – giant cells of the Pirogov-Langhans type; arrows – granuloma; oval area – lymphocytic infiltration.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента первого описания саркоидоза в 1889 году [8], этиология и патогенез данного патологического состояния до сих пор не до конца изучены. Во многом это связано с отсутствием качественной воспроизводимой экспериментальной модели саркоидоза. Выявленная морфологическая картина диффузного неказеозного гранулематозного инфильтрата, состоящего из клеток лимфоидного и моноцитарно-макрофагального ряда, а также многоядерных гигантских клеток по типу Пирогова-Лангханса, качественно соответствует хорошо описанным гистопатологическим изменениям, наблюдающимся при саркоидоз-подобном гранулематозном воспалении [9]. Гистопатология саркоидоза является отличительной, но не патогномоничной, так как подобные результаты могут быть обнаружены и при других гранулематозных заболеваниях [10]. Соответственно, данную модель саркоидоз-подобного гранулематозного воспаления можно использовать для изучения патогенеза других гранулематозных заболеваний.

В качестве перспектив дальнейших исследований может выступать изучение на описанной экспериментальной модели течения иммунного гранулематозного воспаления на фоне лиганд-ассоциированной активации рецепторов к витамину D, в том числе с позиций распределения субпопуляций антиген-представляющих клеток (дендритных клеток и клеток макрофагального ряда), а также различных субпопуляций клеток лимфоидного ряда, в том числе Т-хелперов, что позволит выявить закономерности развития гранулематозного воспаления и определить потенциальные точки приложения возможных средств коррекции, включая подходы иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выявленных характерных гистопатологических изменений в тканях, сенсибилизация животных супероксиддисмутазой А в сочетании с адьювантом Фрейнда с последующим введением разрешающей дозы может служить в качестве эффективной экспериментальной модели саркоидоз-подобного иммунного воспаления и других гранулематозных заболеваний для изучения особенностей их патогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данное исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00161.

Financing. This research has been supported by the grants the Russian Science Foundation, RSF 23-25-00161.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brito-Zerón P, Pérez-Álvarez R, Ramos-Casals M. Sarcoidosis. *Med Clin (Barc)*. 2022 Aug 26;159(4):195-204. doi:10.1016/j.medcli.2022.03.009.
2. Broos C. E., Koth L. L., van Nimwegen M., In 't Veen JCCM., Paulissen S. M. J., van Hamburg J. P., Annema J. T., Heller-Baan R., Kleinjan A., Hoogsteden H. C., Wijsenbeek M. S., Hendriks R. W., van den Blink B., Kool M. Increased T-helper 17.1 cells in sarcoidosis mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J*. 2018 Mar 1;51(3):1701124. doi:10.1183/13993003.01124-2017.
3. Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr Opin Hematol*. 2017 Jan;24(1):59-65. doi:10.1097/MOH.0000000000000301.
4. Harth G., Horwitz M. A. Export of recombinant Mycobacterium tuberculosis superoxide dismutase is dependent upon both information in the protein and mycobacterial export machinery. A model for studying export of leaderless proteins by pathogenic mycobacteria. *J Biol Chem*. 1999 Feb 12;274(7):4281-92. doi:10.1074/jbc.274.7.4281.
5. Huang Y., Lu CZ., Wang CC., Jiang Y., Wang XY., Duan YY. [Establishment and identification of a C57B/6 mouse sarcoidosis granuloma model]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013 Aug;36(8):587-91.
6. Swaisgood C. M., Oswald-Richter K., Moeller S. D., Klemenc J. M., Ruple L. M., Farver C. F., Drake J. M., Culver D. A., Drake W. P. Development of a sarcoidosis murine lung granuloma model using Mycobacterium superoxide dismutase A peptide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Feb;44(2):166-74. doi: 10.1165/rcmb.2009-0350OC.
7. Schroeder A. B., Dobson E. T. A., Rueden C. T., Tomancak P., Jug F., Eliceiri K. W. The ImageJ ecosystem: Open-source software for image visualization, processing, and analysis. *Protein Sci*. 2021 Jan;30(1):234-249. doi: 10.1002/pro.3993.
8. Besnier E. H. Lupus Pernio de La Face; Synovites Fongueuses (Scrofulo-Tuberculeuses) Symétriques Des Extrémités Supérieures. *Ann. Derm. Syph*. 1889;10:333-336.
9. Grunewald J., Grutters J. C., Arkema E. V., Saketkoo L. A., Moller D. R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jul 4;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
10. Tana C., Donatiello I., Caputo A., Tana M., Naccarelli T., Mantini C., Ricci F., Ticinesi A., Meschi T., Cipollone F., Giamberardino MA. Clinical Features, Histopathology and Differential Diagnosis of Sarcoidosis. *Cells*. 2021 Dec 26;11(1):59. doi:10.3390/cells11010059.

ОЦЕНКА НЕОАНГИОГЕНЕЗА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ ВВЕДЕНИЯ НА МОДЕЛИ МЕЛАНОМЫ В16 МЫШЕЙ

Алхусейн-Кулягинова М. С.¹, Додохова М. А.¹, Воронова О. В.^{1,2}, Гулян М. В.¹, Абу Алоу М. Ш.¹, Котиева В. М.¹, Котиева Е. М.¹, Шпаковский Д. Б.³, Милаева Е. Р.³, Котиева И. М.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

²Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», 344015, ул. Благодатная, 170 А, Ростов-на-Дону, Россия

³Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991, ул. Ленинские горы, 1-3, Москва, Россия

Для корреспонденции: Додохова Маргарита Авдеевна, д.м.н., профессор, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры патологической физиологии, e-mail: dodokhova@mail.ru

For correspondence: Dodokhova Margarita Avdeevna, MD, Professor, Head of the Central Research Institute, Professor of the Department of Pathological Physiology, e-mail: dodokhova@mail.ru

Information about authors:

Alkhusein-Kulyaginova M. S., <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

Dodokhova M. A., <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

Voronova O. V., <https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>

Gulyan M. V., <https://orcid.org/0000-0001-6023-8916>

Abou Alou M. S., <https://orcid.org/0000-0001-5573-1183>

Kotieva V. M., <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>

Kotieva E. M., <https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>

Shpakovskiy D. B., <https://orcid.org/0000-0002-7824-3382>

Milaeva E. R., <https://orcid.org/0000-0002-5489-3866>

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

РЕЗЮМЕ

Недавние доклинические исследования вызывают интерес к концепции использования обычных химиотерапевтических препаратов в качестве антиангиогенных средств. Метрономный режим химиотерапии (низкая доза) может действовать как антиангиогенный и приводить к меньшей лекарственной устойчивости и снижению токсичности химиотерапевтических препаратов. В настоящее время перспективными кандидатами в противоопухолевые лекарственные средства являются оловоорганические соединения. Цель исследования – установить изменение маркеров неоангиогенеза при введении лидерных гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме на модели меланомы В16 мышей. Материал и методы. Через 48 часов после перевивки опухолевых клеток мышам-самкам линии С57В1/6 вводили гибридные оловоорганические соединения Me-3 и Me-5 1 раз в сутки внутривентриально в течение 10 дней по метрономной методике, используемой для соединений с предполагаемым противоопухолевым действием, в группе сравнения – пятикратно, внутривентриально, по классическому протоколу, в максимально эффективной суммарной дозе 375 мг/кг (Me-3) и 250 мг/кг (Me-5). В гомогенатах первичного опухолевого узла животных-носителей опухоли меланомы В16 мышей определяли фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA), фактор роста эндотелия сосудов С (VEGFC), рецептор 1 васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR1), рецептор 2 васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR2) (ELISA). Результаты. Значительное изменение маркеров неоангиогенеза в ткани первичного опухолевого узла животных-носителей меланомы В16 через 18 суток после перевивки опухолевых клеток наблюдалось только в группах с метрономным режимом введения ГОС-Sn (IV), более выраженное для гемангиогенеза. Преимущественное снижение уровня VEGF-A и его рецептора было выявлено при введении Me-3. Me-3 блокировал образование сосудов, в большой мере подавлял экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF A) в клетках меланомы В16, но при этом с меньшей интенсивностью влиял на экспрессию рецептора VEGF A. Антиангиогенная активность Me-3 способствует его противоопухолевому и антиметастатическому действию и этот механизм может являться ключевым в реализации фармакологической активности тестируемых соединений. Заключение. При метрономном режиме введения лидерных гибридных оловоорганических соединений выявлено значительное изменение маркеров неоангиогенеза в ткани первичного опухолевого узла животных-носителей меланомы В16 через 18 суток после перевивки опухолевых клеток, более выраженное для гемангиогенеза.

Ключевые слова: гибридные оловоорганические соединения, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные средства, метрономный режим введения, неоангиогенез.

EVALUATION OF NEOANGIOGENESIS AS A PATHOGENETIC MECHANISM FOR THE REALIZATION OF ANTITUMOR AND ANTIMETASTATIC ACTIVITY OF HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS IN THE METRONOMIC MODE OF ADMINISTRATION ON A MOUSE MODEL OF MELANOMA B16

Alkhusein-Kulyaginova M. S.¹, Dodokhova M. A.¹, Voronova O. V.^{1,2}, Gulyan M. V.¹,
Abou Alou M. S.¹, Kotieva V. M.¹, Kotieva E. M.¹, Shpakovskiy D. B.³, Milaeva E. R.³, Kotieva I. M.¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²State Budgetary Institution of the Rostov region «Pathology and Anatomical Bu-reau», Rostov-on-Don, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

SUMMARY

Recent preclinical studies have aroused interest in the concept of using conventional chemotherapeutic drugs as antiangiogenic agents. The metronomic chemotherapy regimen (low dose) can act as an antiangiogenic and lead to less drug resistance and reduced toxicity of chemotherapeutic drugs. Currently, organotin compounds are promising candidates for antitumor drugs. The aim of the study is to establish the change in markers of neoangiogenesis when introducing lead hybrid organotin compounds in the metronomic mode on a mouse model of melanoma B16. Material and methods. 48 hours after transplantation of tumor cells, female mice of the C57Bl/6 line were injected with hybrid organotin compounds Me-3 and Me-5 1 time per day intraperitoneally for 10 days according to the metronomic technique used for compounds with a suspected antitumor effect, in the comparison group – five times, intraperitoneally, according to the classical protocol, at the maximum effective total dose of 375 mg/kg (Me-3) and 250 mg/kg (Me-5). Vascular endothelial growth factor A (VEGFA), vascular endothelial growth factor C (VEGFC), vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1), vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) (ELISA) were determined in the homogenates of the primary tumor node of melanoma B16 tumor-bearing animals in mice. Results. A significant change in the markers of neoangiogenesis in the tissue of the primary tumor node of animals carrying melanoma B16 18 days after transplantation of tumor cells was observed only in groups with a metronomic mode of administration of GOS-Sn (IV), more pronounced for hemangiogenesis. A predominant decrease in the level of VEGF-A and its receptor was revealed with the introduction of Me-3. Me-3 blocked vascular formation, largely suppressed the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF A) in melanoma B16 cells, but at the same time had a lower intensity effect on the expression of the VEGF A receptor. The antiangiogenic activity of Me-3 contributes to its antitumor and antimetastatic action, and this mechanism may be key in realizing the pharmacological activity of the tested compounds. Conclusion. In the metronomic mode of administration of lead hybrid organotin compounds, a significant change in the markers of neoangiogenesis in the tissue of the primary tumor node of melanoma-carrying animals B16 was revealed 18 days after transplantation of tumor cells, more pronounced for hemangiogenesis.

Key words: hybrid organotin compounds, preclinical studies, antitumor drugs, metronomic administration, neoangiogenesis.

По данным экспертов ВОЗ рак является одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В 2022 году в Российской Федерации было выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2021 г. составил 7,6%. В 2022 г. 34,4% злокачественных новообразований были диагностированы в I стадии заболевания (2021 г. – 32,4%), 24,9% – во II стадии (2021 г. – 25,5%), 16,8% – в III стадии (2021 г. – 17,2%), 19,8% злокачественных новообразований в России были диагностированы в IV стадии (2021 г. – 20,5%) [1].

Одной из сложных и все еще нерешенных проблем является оказание медицинской помощи должного качества пациентам с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) в ситуации, когда исчерпаны возможности радикального лечения [2].

Химиотерапия остается универсальным методом лечения и широко применяется в онкологии, но ее возможности ограничены высокой токсичностью лекарственных средств (ЛС). Пациенты

с диссеминированным опухолевым процессом имеют сниженный функциональный статус, что ограничивает возможности применения высокотоксичных режимов терапии и обуславливает разработку метрономных методик введения цитостатических лекарственных средств/соединений в реальной клинической практике и на этапах доклинической разработки соединений с предполагаемым противоопухолевым действием [2].

Метрономная химиотерапия (МХТ) относится к хроническому введению низких доз химиотерапии, которые могут поддерживать длительные и активные уровни лекарственных препаратов в плазме, обеспечивая благоприятную переносимость, и это новый многообещающий терапевтический подход при солидных и гематологических опухолях [3].

В последнее время ряд доклинических исследований вызвал интерес к концепции использования обычных химиотерапевтических препаратов в качестве антиангиогенных средств. Такая антиангиогенная активность достигается протоколами метрономной дозировки (низкой дозы). Эта

новая мишень может иметь некоторые преимущества в предотвращении токсичности и резистентности, вызываемых химиотерапевтическими препаратами. Непрерывный режим низких доз МХТ может значительно повысить терапевтическую активность при снижении токсичности и увеличении выживаемости животных при раке легкого, может действовать как антиангиогенный и приводить к меньшей лекарственной устойчивости [4].

Интересным является тот факт, что при метрономном режиме введения многие лекарственные противоопухолевые средства, не обладающие прямым антиангиогенным действием, начинают его проявлять. Так, например, выявлен антиангиогенный эффект комбинации низких доз циклофосамида (СТХ) и гинзенозида Rg3 у мышей с карциномой легких Льюис, с увеличением противоопухолевого эффекта и средней продолжительности жизни мышей, снижением общей токсичности [5].

Поиск новых стратегий введения цитостатических агентов применительно к паллиативной химиотерапии остается приоритетным направлением для исследований в области патологической физиологии, а также экспериментальной фармакологии и онкологии [6]. В этой связи разработка методов комбинированного и метрономного введения лидерных гибридных оловоорганических соединений для лечения диссеминированного опухолевого процесса является актуальной задачей [7].

В настоящее время в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства активно изучаются субстанции, в состав которых входит атом металла, и в этой связи особый интерес вызывают соединения олова [8]. Оловоорганические соединения проявили себя как высокоэффективные антипролиферативные, противоопухолевые и антиметастатические агенты на модельных системах *in vitro* и *in vivo* [9].

Цель исследования – установить изменение маркеров неоангиогенеза при введении лидерных гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме на модели меланомы B16 мышей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

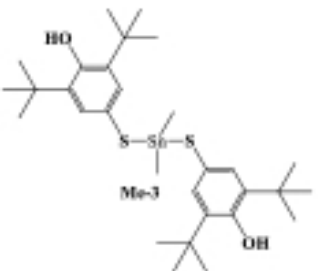
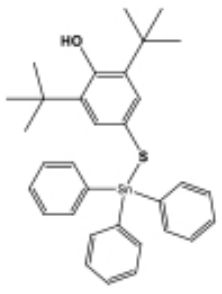
Тестируемые соединения.

В ранее проведенных исследованиях из линейки гибридных оловоорганических соединений аналогичной структуры нами были отобраны вещества бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) по принципу наибольшей безопасности и эффективности применения [10; 11].

Соединения синтезированы по известной методике [12].

Строение и чистота Me-3 и Me-5 подтверждено данными элементного анализа и ЯМР ^1H , ^{13}C и приведено в таблице 1.

Таблица 1. Структурные формулы исследуемых соединений
Table 1. Structural formulas of the studied compounds

Структурная формула/ Лабораторный шифр Structural formula/ Laboratory cipher	Международное название International name
 <p>Me-3</p>	<p>бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова dimethyltin bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate)</p>
 <p>Me-5</p>	<p>(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin</p>

Животные.

Экспериментальное исследование было выполнено на мышах линии С57В1/6. Штаммы опухолевых клеток получены из банка опухолевых материалов Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Поддержание и перевивку опухолевого штамма осуществляли в соответствии с общепринятыми методиками, подробно описанными в работах, опубликованных ранее [13; 14]. Все исследования выполнялись в соответствии с Международными и Российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных.

Дизайн исследования.

Через 48 ч. после перевивки опухолевых клеток мышам-самкам линии С57В1/6 исследуемые соединения вводили 1 раз в сутки внутривентриально в течение 10 дней по метрономной методике (группы Ме-3 МХТ, Ме-5 МХТ), используемой для соединений с предполагаемым противоопухолевым действием, в группе сравнения – пятикратно, внутривентриально (группы Ме-3 КХТ, Ме-5 КХТ), по классическому протоколу [13; 15]. В контрольных группах животные получали носитель (1% желатин) в эквивалентных объемах и режимах (группы К МХТ, К КХТ). В метрономном и классическом режимах исследований тестируемые соединения вводились в максимально

эффективной суммарной дозе 375 мг/кг (Ме-3) и 250 мг/кг (Ме-5).

В гомогенатах первичного опухолевого узла животных-носителей опухоли меланомы В16 мышей определяли [16] фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA), фактор роста эндотелия сосудов С (VEGFC), рецептор 1 васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR1), рецептор 2 васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR2) (ELISA).

Для анализа результатов применяли описательную статистику. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ версии «Statistica 6.0». Нормальность распределения оценивали с помощью модифицированной версии метода Колмогорова-Смирнова, а именно по методике Андерсона-Дарлинга. Оценка достоверности различий между сравниваемыми параметрами проведена помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение групп производили попарно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных изменения маркеров неопангиогенеза первичного опухолевого узла животных-носителей меланомы В16 через 18 суток после перевивки опухолевых клеток (таблица 2) получены следующие результаты.

Таблица 2. Изменение маркеров неопангиогенеза в ткани первичного опухолевого узла животных-носителей меланомы В16 через 18 суток после перевивки опухолевых клеток

Table 2. Changes in markers of neoangiogenesis in the tissue of the primary tumor node of animals carrying melanoma B16 18 days after transplantation of tumor cells

Исследуемые маркеры	В (К) МХТ	В (Ме-3) КХТ	В (Ме-3) МХТ	В (Ме-5) КХТ	В (Ме-5) МХТ
VEGF-A, пг/г тк	8 655,3±712,0	7 325,8±631,0	3 021±38,6*	9 341,3±807,0	5 721±278,5*
VEGFR1, пг/г тк	169,4±16,8	158,1±18,7	51,8±9,6*	176,1±28,1	93,4±28,5*
VEGF-C, пг/г тк	124,6±17,8	118,0±18,7*	109,8±19,6	131,3±16,4*	125,5±21,3
VEGFR2, пг/г тк	61,8±11,6	58,9±13,8	48,7±6,9	72,1±12,9	65,3±7,7

Примечание: * – $p \leq 0,05$, сравнение приведено с показателем в группе контроля.

Note: * – $p \leq 0.05$, the comparison is given with the indicator in the control group.

Значительное изменение маркеров неопангиогенеза в ткани первичного опухолевого узла животных-носителей меланомы В16 через 18 суток после перевивки опухолевых клеток наблюдалось только в группах с метрономным режимом введения ГОС-Sn (IV), более выраженное для гемангиогенеза. Следует отметить, что преимуще-

ственное снижение уровня VEGF-A и его рецептора было выявлено при введении Ме-3.

Ме-3 блокировал образование сосудов, в большей мере подавлял экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF A) в клетках меланомы В16, но при этом с меньшей интенсивностью влиял на экспрессию рецептора VEGF A.

В совокупности наши результаты показывают, что антиангиогенная активность Me-3 способствует его противоопухолевому и антиметастатическому действию и этот механизм может являться ключевым в реализации фармакологической активности тестируемых соединений.

В соответствии с традиционными схемами химиотерапии цитотоксические препараты вводят циклами, близкими или максимально переносимыми дозами. Их заменяют значительным перерывом без приема лекарств, чтобы позволить пациенту оправиться от тяжелых реакций на лекарства [17]. Напротив, МХТ означает повторное и постоянное использование химиотерапевтических препаратов в низких дозах, что

является альтернативой традиционной химиотерапии. Более того, его соответствующий профиль токсичности, более низкая стоимость и удобное применение имеют жизненно важное значение по сравнению с обычными методами лечения [18].

Множество в основном доклинических исследований показали, что противоопухолевые эффекты метромной химиотерапии могут принципиально отличаться от противоопухолевых механизмов высокодозной химиотерапии [19], которые только или в основном, связаны с прямой цитотоксичностью на опухолевые клетки. Напротив, метромная химиотерапия может работать по принципиально иным механизмам, как показано на рис. 1.

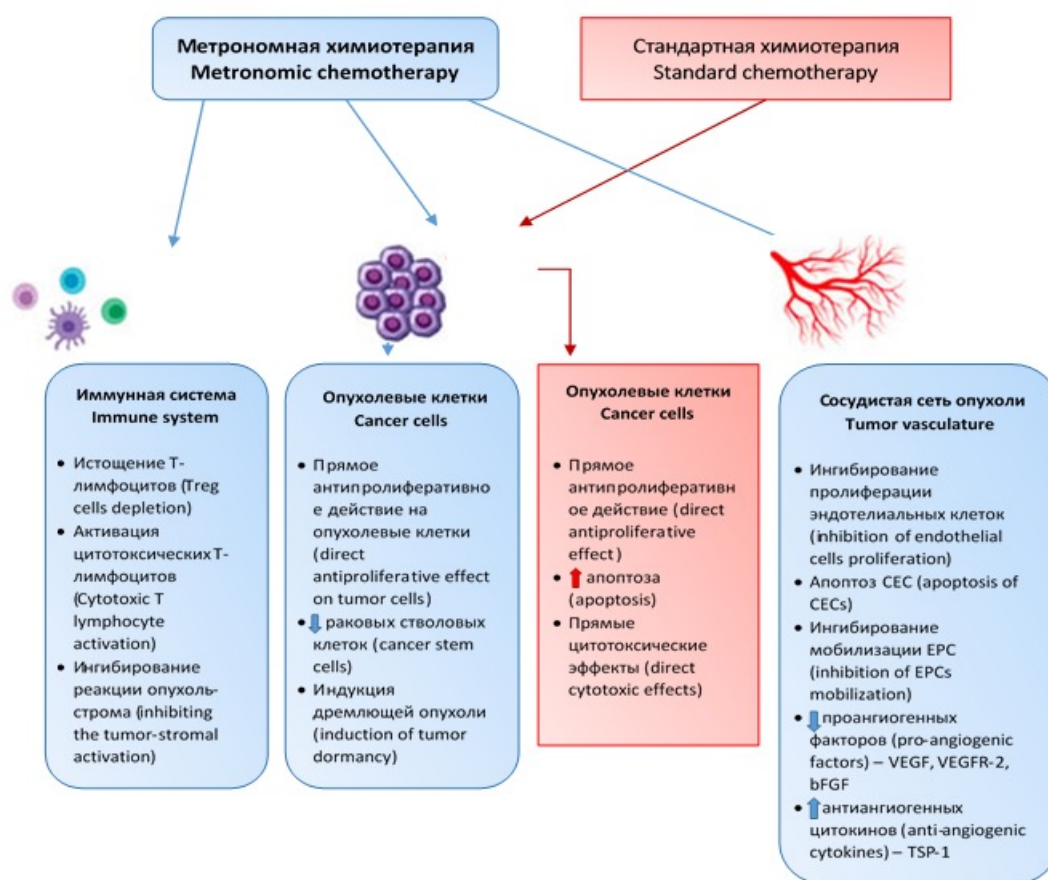


Рис. 1. Механизм действия метромной химиотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией. bFGF; основной фактор роста фибробластов, CECs; циркулирующие эндотелиальные клетки, EPC; эндотелиальная клетка-предшественник, TSP-1; тромбоспондин-1, Treg; регуляторные Т-клетки, VEGF; фактор роста эндотелия сосудов.

Fig. 1. The mechanism of action of metronomic chemotherapy compared to standard chemotherapy. bFGF; basic fibroblast growth factor, CECs; circulating endothelial cells, EPC; endothelial progenitor cell, TSP-1; thrombospondin-1, Tregs; regulatory T cells, VEGF; vascular endothelial growth factor.

Антиангиогенный/васкулярно-направленный эффект связан с предполагаемым присутствием делящихся эндотелиальных клеток во вновь формирующихся кровеносных сосудах, что должно

сделать такие клетки потенциально уязвимыми для цитотоксических химиотерапевтических препаратов, которые преимущественно нацелены на любую циклирующую клеточную популяцию [20].

В проведенных нами ранее исследованиях ведущим патогенетическим механизмом являлось изменение окислительно-восстановительного баланса опухолевой и условно здоровой клетки без изменения активности неоангио-

генеза (рис. 2). Особый интерес вызывает сопоставимая противоопухолевая и антиметастатическая активность при классическом и метрономном режиме введения тестируемых соединений.



Рис. 2. Патогенетическая схема реализации патогенетических механизмов противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений в классическом и метрономном режиме введения.

Fig. 2. Pathogenetic scheme for the implementation of pathogenetic mechanisms of antitumor and antimetastatic activity of hybrid organotin compounds in the classical and metronomic administration mode.

В метрономном режиме введения лидерные оловоорганические соединения Me-3 и Me-5 влияют на интенсивность роста первичного очага и метастазирования через изменения активности патологического неоангиогенеза.

Метрономная химиотерапия является многообещающим подходом, при котором, в отличие от общепринятой стратегии максимально переносимой дозы, используются регулярные фракционированные дозы препарата. Этот подход доказал свою эффективность, несмотря на то, что дозировка препарата и схема его приема часто подбираются эмпирически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При метрономном режиме введения лидерных гибридных оловоорганических соединений выявлено значительное изменение маркеров неоангиогенеза в ткани первичного опухолевого узла животных-носителей меланомы B16 через 18 суток после перевивки опухолевых клеток, более выраженное для гемангиогенеза. Следует отметить, что преимущественное снижение уровня VEGF-A и его рецептора было выявлено при введении Me-3.

Полученные результаты будут использованы в дальнейших углубленных исследованиях гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

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

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
- Новиков Г. А., Зеленова О. В., Вайсман М. А., Введенская Е. С., Рудой С. В., Подкопаев Д. В. Оценка потребности в паллиативной медицинской помощи онкологических пациентов в Российской Федерации. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии. Абузарова Г. Р. Под ред. академика

- РАН, профессора Каприна А. Д. Москва: Молодая гвардия. 2022:23-34.
3. Cazzaniga M. E., Cordani N., Capici S., Cogliati V., Riva F., Cerrito M. G. Metronomic Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2236. doi: 10.3390/cancers13092236.
4. Chen M., Xu Y., Hao X., Zhang Y., Xu W., Lu B. The significance of serum sexual hormones' level in male patients with lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2005;8(4):300-303. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.10.
5. Kang X. M., Zhang Q. Y., Tong D. D., Zhao W. Experimental study on antiangiogenesis in mice with Lewis lung carcinoma by low-dose of cyclophosphamide combined with ginsenoside Rg3. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2005;25(8):730-3.
6. Xu J. J., Zhang W. C., Guo Y. W., Chen X. Y., Zhang Y. N. Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment. *Drug. Deliv*. 2022;29(1):664-678. doi:10.1080/10717544.2022.2039804.
7. Cruz-Munoz W., Man S., Kerbel R. S. Effective treatment of advanced human melanoma metastasis in immunodeficient mice using combination metronomic chemotherapy regimens. *Clin Cancer Res*. 2009;15(15):4867-74. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-3275.
8. Fotopoulou E., Titilas I., Ronconi L. Metallodrugs as Anticancer Chemotherapeutics and Diagnostic Agents: A Critical Patent Review (2010-2020). *Recent. Pat. Anticancer. Drug. Discov*. 2022;17(1):42-54. doi: 10.2174/1574892816666210907101146.
9. Mohammed A., Makia R., Al-Agele M., Raheem R., Yousif E. Cytotoxic Effects of Valsartan Organotin (IV) Complexes on Human Lung Cancer Cells. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021;11(1):8156-8164. doi:10.33263/BRIAC111.81568164.
10. Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М., Комарова Е. Ф., Трепель В. Г., Алхусейн-Кулягинова М. С., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-tert-бутилфенола. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(3):73-77. doi:10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77.
11. Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М., Алхусейн-Кулягинова М. С., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р. Упрощенная методика скринингового исследования оловоорганических соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(11):20-24. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-11-20-24.
12. Shpakovsky D. B., Banti C. N., Mukhatova E. M., et al. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol. *Dalton Trans*. 2014;43(18):6880-6890. doi:10.1039/c3dt53469c.
13. Dodokhova M. A., Safronenko A. V., Kotieva I. M., Alkhuseyn-Kulyaginova M. S., Shpakovsky D. B., Milaeva E. R. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a b16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(1):85-93. doi:10.3897/rppharmacology.8.76363.
14. Додохова М. А., Алхусейн-Кулягинова М. С., Сафроненко А. В., Котиева И. М., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р. Влияние цисплатина и гибридного оловоорганического соединения в малых дозах на рост и метастазирование эпидермоидной карциномы Lewis в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(8):32-35. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35.
15. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Агтаси Г., Бажанов В. С., Баркер А. и др.; Под ред. Софьиной З. П. (СССР), Голдина А. (США) и др.. М.:Медицина; 1980.
16. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., Розенко Л. Я., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли*. 2017;3-4(54):17-25.
17. Maiti R. Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(3):186-192. doi:10.4103/0976-500X.136098.
18. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience. *J Oncol*. 2019;5483791. doi:10.1155/2019/5483791.
19. Zhong H., Lai Y., Zhang R., Daoud A., Feng Q., Zhou J., Shang J. Low Dose Cyclophosphamide Modulates Tumor Microenvironment by TGF- β Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):957. doi:10.3390/ijms21030957.
20. Kerbel R. S. A Decade of Experience in Developing Preclinical Models of Advanced- or Early-Stage Spontaneous Metastasis to Study Antiangiogenic Drugs, Metronomic Chemotherapy, and the Tumor Microenvironment. *Cancer J*. 2015;21(4):274-283. doi: 10.1097/PPO.000000000000134.

REFERENCES

1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ.).
2. Novikov G. A., Zelenova O. V., Vaisman M. A., Vvedenskaya E. S., Rudoy S. V., Podkopaev D. V. Assessment of the need for palliative care for cancer patients in the Russian Federation. National Guidelines on palliative care in oncology. Abuzarova G. R. Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Kaprin A. D., eds. Moscow: Molodaya Gvardiya; 2022:23-34. (In Russ.).
3. Cazzaniga M. E., Cordani N., Capici S., Cogliati V., Riva F., Cerrito M. G. Metronomic Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2236. doi: 10.3390/cancers13092236.
4. Chen M., Xu Y., Hao X., Zhang Y., Xu W., Lu B. The significance of serum sexual hormones' level in male patients with lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2005;8(4):300-303. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.10.
5. Kang X. M., Zhang Q. Y., Tong D. D., Zhao W. Experimental study on antiangiogenesis in mice with Lewis lung carcinoma by low-dose of cyclophosphamide combined with ginsenoside Rg3. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2005;25(8):730-3.
6. Xu J. J., Zhang W. C., Guo Y. W., Chen X. Y., Zhang Y. N. Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment. *Drug. Deliv*. 2022;29(1):664-678. doi:10.1080/10717544.2022.2039804.
7. Cruz-Munoz W., Man S., Kerbel R. S. Effective treatment of advanced human melanoma metastasis in immunodeficient mice using combination metronomic chemotherapy regimens. *Clin Cancer Res*. 2009;15(15):4867-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3275.
8. Fotopoulou E., Titilas I., Ronconi L. Metallodrugs as Anticancer Chemotherapeutics and Diagnostic Agents: A Critical Patent Review (2010-2020). *Recent. Pat. Anticancer. Drug. Discov*. 2022;17(1):42-54. doi: 10.2174/1574892816666210907101146.
9. Mohammed A., Makia R., Al-Agele M., Raheem R., Yousif E. Cytotoxic Effects of Valsartan Organotin(IV) Complexes on Human Lung Cancer Cells. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021;11(1):8156-8164. DOI: 10.33263/BRIAC111.81568164.
10. Dodokhova M. A., Safronenko A. V., Kotieva I. M., Komarova E. F., Trepel V. G., Alhusein-Kulyaginova M. S., Shpakovsky D. B., Milaeva E. R. Investigation of acute oral toxicity of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *Ural Medical Journal*. 2021;20(3):73-77. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77. (In Russ.).
11. Dodokhova M. A., Safronenko A. V., Kotieva I. M., Al hussein-Kulyaginova M. S., Shpakovsky D. B., Milaeva E. R. Simplified screening method for organotin compounds with suspected antitumor effect. *Experimental and clinical pharmacology*. 2021;84(11):20-24. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-11-20-24. (In Russ.).
12. Shpakovsky D. B., Banti C. N., Mukhatova E. M., et al. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol. *Dalton Trans*. 2014;43(18):6880-6890. doi: 10.1039/c3dt53469c.
13. Dodokhova M. A., Safronenko A. V., Kotieva I. M., Alhuseyn-Kulyaginova M. S., Shpakovsky D. B., Milaeva E. R. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a b16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(1):85-93. doi:10.3897/rpharmacology.8.76363.
14. Dodokhova M. A., Alhusein-Kulyaginova M. S., Safronenko A. V., Kotieva I. M., Shpakovsky D. B., Milaeva E. R. The effect of cisplatin and a hybrid tinorganic compound in small doses on the growth and metastasis of Lewis epidermoid carcinoma in an experiment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2021;84(8):32-35. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35. (In Russ.).
15. Experimental evaluation of antitumor drugs in the USSR and the USA. Attachi G., Bazhanov V. S., Barker A., et al. Z. P. Sofina (USSR), A. Goldin (USA), eds. M.: Medicine; 1980. (In Russ.).
16. Kit O. I., Kotieva I. M., Franzyants E. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., Rozenko L. Ya., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A. Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing against the background of chronic pain. *Russian Journal of Pain*. 2017;3-4(54):17-25. (In Russ.).
17. Maiti R. Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(3):186-192. doi:10.4103/0976-500X.136098.
18. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience. *J Oncol*. 2019;5483791. doi:10.1155/2019/5483791.
19. Zhong H., Lai Y., Zhang R., Daoud A., Feng Q., Zhou J., Shang J. Low Dose Cyclophosphamide Modulates Tumor Microenvironment by TGF- β Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):957. doi:10.3390/ijms21030957.

20. Kerbel R. S. A Decade of Experience in Developing Preclinical Models of Advanced- or Early-Stage Spontaneous Metastasis to Study Antiangiogenic Drugs, Metronomic Chemotherapy, and the Tumor Microenvironment. *Cancer J.* 2015;21(4):274-283. doi:10.1097/PPO.000000000000134.

УДК 616.831-009.11-053.2:615.825.6

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-12-1-19-23

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАНЯТИЙ НА РОБОТИЗИРОВАННОМ КОМПЛЕКСЕ «ЭКЗОКИСТЬ» В СИСТЕМЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Власенко С. В.¹, Марусич И. И.¹, Османов Э. А.¹, Власенко Ф. С.²

¹ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, ул. Маяковского, 6, Евпатория, Россия.

²Научно-клинический центр «Технологии здоровья и реабилитации», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Власенко Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», e-mail: vlasenko65@rambler.ru

For correspondence: Vlasenko Sergey Valerievich, MD, Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, e-mail: vlasenko65@rambler.ru

Information about authors:

Vlasenko S. V., <http://orcid.org/0000-0002-1417-1164>

Osmanov E. A., <http://orcid.org/0000-0003-3022-0269>

Marusich I. I., <http://orcid.org/0000-0002-8347-5081>

Vlasenko F. S., <https://orcid.org/0000-0001-9516-934>

РЕЗЮМЕ

Роботизированные комплексы активно используются в программах реабилитации данного контингента больных. Цель. Изучить эффективность применения комплекса, включающего неинвазивный интерфейс мозг-компьютер «Экзокисть-2» и различные бальнеологические процедуры у детей с детским церебральным параличом. Материал и методы. В исследование были включены 80 больных детским церебральным параличом, форма спастическая диплегия. Основная группа включала 48 человек, которым на фоне стандартного санаторно-курортного лечения проводились занятия на комплексе неинвазивный интерфейс мозг-компьютер «Экзокисть-2» с использованием биологической обратной связи. Оценка степени выраженности нарушений и ограничений с позиции международной классификации функционирования оценивали с использованием определителей. Результаты. Согласно представленным данным положительной динамики удалось достичь в основной группе по всем критериям мануальной деятельности, эмоционально-волевого блока. Оценка достижения цели программы «отлично» была определена в основной группе по блокам «Мобильность и «Общие психоэмоциональные функции». Оценка достижения цели программы «хорошо» была определена по блоку «Самообслуживание». Заключение. Таким образом, наиболее результативным с точки зрения выполнения поставленных целей был комплекс «Экзокисть-2», и различные бальнеологические процедуры.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, реабилитация, международная классификация функционирования, роботехнический комплекс.

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF EXERCISES ON THE ROBOTIC COMPLEX «EXOHAND» IN THE SYSTEM OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY

Vlasenko S. V.¹, Marusich I. I.¹, Osmanov E. A.¹, Vlasenko F. S.²

¹Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation», Evpatoria, Russia

²Scientific and Clinical Center "Health and Rehabilitation Technologies", V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

SUMMARY

Robotic systems are actively used in rehabilitation programs for this group of patients. Target. To study the effectiveness of using a complex that includes the non-invasive brain-computer interface «Exokist-2» and various balneological procedures in children with cerebral palsy. Material and methods. The study included 80 patients with cerebral palsy, a form of spastic diplegia. The main group included 48 people who, against the background of standard sanatorium-resort treatment, received classes at the «Exokist-2» complex using biofeedback. The assessment of the severity of impairments and limitations from the perspective of the international classification of functioning was assessed using qualifiers. Results. According to the presented data, positive dynamics were achieved in the group according to all criteria of manual activity, emotional-volitional block. The assessment of achievement of the program goal "excellent" was determined in the main group for the blocks "Mobility" and "General psycho-emotional functions". The assessment of achievement of the program goal "good" was determined by the "Self-care" block. Conclusion. Thus, the most effective in terms of achieving the set goals was the complex using the Exokist-2 system and various balneological procedures.

Key words: cerebral palsy, rehabilitation, international classification of functioning, robotic complex.

В современной реабилитологии широко применяется международная классификация функционирования (МКФ), в настоящее время является стандартом постановки диагноза, определения целей и задач в реабилитации [1]. Специалист проводя диагностику по МКФ определяет насущные проблемы конкретного человека, вырабатывает пути их решения на долгосрочный, среднесрочный и краткосрочный периоды жизни. Детский церебральный паралич (ДЦП), являясь неизлечимым инвалидизирующим состоянием, широко распространен в популяции. Патологические симптомы начинают проявляться в раннем детском возрасте, и сопровождают человека на протяжении всей жизни. При этом клиническая симптоматика может меняться с ростом и взрослением человека. Поэтому цели и задачи реабилитации, а так же методы лечения, их комбинация так же претерпевают трансформацию. Итоговой целью реабилитационного процесса является адаптация человека в общество, его социальная независимость, профессиональная самореализация [2-5].

Формирование реабилитационной программы должно учитывать все аспекты жизнедеятельности пациента, его реабилитационный потенциал и быть реалистичной как в краткосрочном периоде, так и долгосрочной перспективе, рассчитанной на десятилетия. Назначение процедур, их комбинация не является самоцелью выполнения стандарта или исходить из возможностей центра или желания сопровождающего или пациента. Выработка программы лечения проводится мультидисциплинарной командой специалистов совместно с больным или его сопровождающими. Понимание того факта, что патология является неизлечимым состоянием, специалисты должны обсуждать нивелирование каких патологических симптомов может привести к осуществлению той цели, которая выставляется на данный момент. При этом, выполнение поставленной краткосрочной задачи, через достижение необходимого клинического эффекта, должно способствовать дальнейшему прогрессу в развитии ребенка с ДЦП.

Роботизированные комплексы активно используются с целью восстановления двигательных функций. Их эффективность, универсальность в различных комбинациях имеет большую доказательную базу. Использование комплексов с целью активизации мануальной деятельности способствует развитию самообслуживания, влияет на формирование речи, когнитивных способностей пациента [6-10]. Однако, применение роботов с позиции МКФ, постановки целей и задач их применения, требует продолжения изучения. Так как универсальность и многогранность их

эффектов может приводить к необоснованным надеждам и разочарованию от ожидаемого. Поэтому, необходим анализ полученных результатов от использования роботизированного комплекса «Экзокисть» с учетом доменов МКФ.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности занятий на роботизированном комплексе «Экзокисть» с позиции классификации МКФ у больных ДЦП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской Декларацией, действующим законодательством РФ, в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным комитетом по биоэтике ГБУЗ РК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации». от 14.12.2022, № 7.

Под нашим наблюдением находилось 80 больных ДЦП, форма спастическая диплегия. Все пациенты проходили курс санаторно-курортного лечения (СКЛ) в ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Чайка» им. Гелимовичей». Длительность санаторно-курортного лечения не превышала 14 дней. Процедуры назначались в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами лечения данной патологии. В исследованиях приняли участие 50 детей в возрасте от 7 до 15 лет (35 мальчиков и 15 девочек) с установленным диагнозом «ДЦП» и основной формой нарушений в виде спастической диплегии. Средний возраст испытуемых составил 10.0 ± 3.3 лет. Дети проходили СКЛ с курсом нейро-реабилитации из 10 сеансов с применением комплекса, включающего НИМК и экзоскелет кисти «Экзокисть-2» (производства ООО «Экзопласт», г. Москва). Сеансы проводились через день по одинаковой схеме: три сессии по 8 минут с перерывом на отдых не менее 5 минут.

Распределение детей было в зависимости от включения в курсовое лечение роботизированного комплекса. Основная группа (ОГ) включала 48 человек, которым на фоне бальнеологического лечения проводились занятия на комплексе НИМК «Экзокисть-2».

Контрольная группа (КГ) включала 32 ребенка, бальнеологическое лечение проводилось без целенаправленной активизации нервно-мышечного аппарата верхних конечностей.

Оценка степени выраженности нарушений и ограничений с позиции МКФ оценивали с использованием градации, где за 0 баллов принималось состояние с отсутствием проблем, 4 балла характеризовалось как тяжелые проблемы.

Были определены 3 цели (мобильность, самообслуживание, общие психоэмоциональные

функции), каждой из которых соответствовал определенный набор категорий МКФ.

Тяжесть клинического симптома, и целевой показатель, ожидаемый после курса реабилитации оценивалась по следующей градации в баллах:

- меньше 1 – неудовлетворительно;
- более 1-1,5 – удовлетворительно;
- 1,5-2 – хорошо;
- более 2 – отлично.

Статистическая обработка данных.

Для решения поставленных задач использованы вычислительная техника и программное обеспечение.

Полученные цифровые данные статистически обрабатывались следующими методами вариационной статистики:

- вариационный анализ всех исследуемых параметров с определением среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m);
- достоверность различий между относительными частотами – по критерию Стьюдента.

Вычисления выполнялись с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 97. Выбор математических методов определялся постановкой задачи в каждом конкретном случае и требованиям к обработке медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты повторного тестирования по набору определителей МКФ представлены в таблице 1 и таблице 2.

Согласно представленным данным положительной динамики удалось достичь в ОГ по всем критериям мануальной деятельности, эмоционально-волевого блока.

Достижение целевых показателей после проведенного курса реабилитации в исследуемых группах представлено в таблице 2.

Согласно приведенным в таблицах данным оценка достижения цели программы «отлично» была определена в ОГ по блокам «Мобильность и «Общие психоэмоциональные функции». Оценка достижения цели программы «хорошо» была определена по блоку «Самообслуживание».

Таким образом, наиболее результативным с точки зрения выполнения поставленных целей был комплекс с применением системы «НИМК-экзоскелет кисти», и СКЛ. Применение роботизированного комплекса позволило улучшить возможности ребенка в самообслуживании за счет развития манипулятивных навыков. СКЛ не позволило добиться динамики в достижении поставленных целей, оценка «неудовлетворительно».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие мануальной активности у детей с ДЦП имеет свои особенности. Начинаясь практически с рождения, она продолжается всю жизнь. Реабилитологи сталкиваются с физиологическими особенностями постоянно меняющегося детского организма. Так же необходимо учитывать что все приобретаемые навыки ребенок обучается, не имея предыдущего опыта. Поэтому снижение спастичности мышц, развитие движений, улучшение звукопроизношения является важной задачей лечения, однако патологическая клиническая симптоматика мало меняется с возрастом. Назначая процедуры одного и того же спектра врачи не добиваются необходимых результатов, что негативно сказывается на приверженности к терапии. МКФ представляет собой универсальный механизм оценки проблемы, ее решения и эффективности примененных методов. Комплекс реабилитационных мероприятий вырабатывается коллективом специалистов совместно с пациентом и его сопровождающими, что создает уникальную ситуацию понимания того что и зачем назначено. Применение роботехнического комплекса позволило получить желаемый результат и достичь поставленных целей. Развитие манипулятивной функции рук привело к улучшению качества жизни, самообслуживания, улучшению психоэмоционального статуса. Улучшение по всем параметрам в категории функции организма способствовало к прогрессу в доменах активность и участие. Таким образом, применение МКФ в рутинной практике реабилитолога позволяет иначе оценить эффекты от применения роботехнических средств, доказать их многокомпонентный положительный эффект на организм в целом, рекомендовать их к регулярному применению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данное исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Республики Крым № 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>.

Financing. This research was supported by a grant from the Russian Science Foundation and the Republic of Crimea № 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Язев В. В., Русинова Д. С., Безымянный А. С. Обзор литературы по применению Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, в

Таблица 1. Оценка функциональных способностей, здоровья и ограничений жизнедеятельности после проведенного лечения в исследуемых группах детей с ДЦП, баллы (M±m).

Table 1. Assessment of functional abilities, health and disability after treatment in the studied groups of children with cerebral palsy, points (M±m).

Задания	Результаты выполнения заданий в группах	
	ОГ(n=48)	КГ(n=32)
ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА		
Мотивация	2,64±1,26 0.46±0,23■▲▲	3,02±1,26 2.05±0,64■
Функции эмоций	3.13±0,48 0.23±0,06■▲▲	3,05±0,48 2.13±0,76■
Функции мышечной силы	2.84±0,66 0.87±1,16■▲	2.84±0,66 2.72±1,34
Функции мышечного тонуса	3.76±0,76 0.65±0,14■▲	3.76±0,76 2.16±0,46■
Функции мышечной выносливости	3.25±1,34 0.89±0,45■▲	3.25±1,34 2.45±1,26
Контроль произвольных двигательных функций	3.78±1,65 1.28±0,06■	3.78±1,65 2.67±1,26
АКТИВНОСТЬ И УЧАСТИЕ		
Выполнение повседневного распорядка	3.46±0,87 1.35±0,16■	3.46±0,87 2.47±0,56
Использование точных движений кисти	3.87±1,77 0.76±0,06■▲▲	3.87±1,77 2.67±1,32
Использование кисти и руки	3.98±1,66 0.84±0,13■▲	3.98±1,66 2.88±1,26
Уход за частями тела	3.56±0,97 1.43±0,44■	3.56±0,97 2.26±0,16■
Одевание	3.77±1,13 1.89±1,03■▲	3.77±1,13 2.89±1,16
Прием пищи	3.45±1,78 1.25±0,26■▲	3.46±1,78 2.29±1,26■
Питье	3.24±1,86 1.14±0,23■▲	3.24±1,86 2.48±0,28

Примечание: здесь и в таблице 2 в числителе показатель до прохождения курса реабилитации, в знаменателе после.

Достоверность отличий в группах до и после лечения: ■ - $p < 0,05$, ■■ - $p < 0,001$; после лечения между ОГ и КГ ▲ - $p < 0,05$, ▲▲ - $p < 0,01$.

том числе детей и подростков, в мире и в Российской Федерации. Педиатрическая фармакология. 2023;20(4):355-363. doi: 10.15690/pf.v20i4.2586.

2. Stavsky M., Mor O., Mastrolia S. A., Greenbaum S., Than N. Gr. [et al.]. Cerebral palsy trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. Front. Pediatr. 2017;5:21. doi:10.3389/fped.2017.00021.

3. Батышева Т. Т., Гузева В. И., Гузева О. В., Гузева В. В. Совершенствование доступности и качества медицинской помощи и реабилитации детей с детским церебральным параличом. Педиатр. 2016; 7(1): 65-72. doi:10.17816/PED7165-72.

4. Patel D., Neelakantan M., Karan Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. Transl. Pediatr. 2020;1:125-135. doi:10.21037/tp.2020.01.01.

5. Коданева Л. Н., Адиятуллина Н. В. Возможности гидрокинезотерапии в реабилитации детей с болезнью Литтля. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2018;1(155):122-126.

6. Фролов А. А., Бобров П. Д. Интерфейс мозг-компьютер: нейрофизиологические предпосылки и клиническое применение. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2017;67(4):365-376. doi:10.7868/S0044467717040013.

Таблица 2. Оценка целевых показателей после проведенного лечения в исследуемых группах детей с ДЦП, баллы (M±m).

Table 2. Assessment of target indicators after treatment in the study groups of children with cerebral palsy, points (M± m).

Целевой показатель	Результаты выполнения заданий в группах	
	ОГ (n=48)	КГ (n=32)
Цель 1 Мобильность	2.06±1,26ΔΔ	0.31±0,86
Цель 2 Самообслуживание	1.98±0,06Δ	0.12±0,34
Цель 3 Общие психоэмоциональные функции	2.34±1,03ΔΔ	0.45±0,27

7. Левицкая О. С., Лебедев М. А. Интерфейс мозг-компьютер: будущее в настоящем. Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2016;2:4-16. doi:10.24075/brsmu.2016-02-01.

8. Ларина Н. В., Павленко В. Б., Корсунская Л. Л., Дягилева Ю. О., Фалалеев А. П. Возможности реабилитации детей с синдромом ДЦП с применением роботизированных устройств и биологической обратной связи. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(3):156-165. doi:10.20538/1682-0363-2020-3-156-165.

9. Donatella Mattia, Floriana Pichiorri, Emma Colamarino, et al. The Promotoer, a brain-computer interface-assisted intervention to promote upper limb functional motor recovery after stroke: a study protocol for a randomized controlled trial to test early and long-term efficacy and to identify determinants of response. BMC Neurology. 2020 Jun 27;20(1):254. doi:10.1186/s12883-020-01826-w.

10. Sasithorn Sung-U., Badur Un Nisa, Kayano Yotsumoto, Rumi Tanemura. Effectiveness of robotic-assisted therapy for upper extremity function in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review protocol BMJ Open. 2021 May 11;11(5):e045051. doi:10.1136/bmjopen-2020-045051.

REFERENCES

1. Yazev V. V., Rusinova D. S., Bezymyanny A. S. Review of the literature on the application of the International Classification of Functioning, Disability and Health, including children and adolescents, in the world and in the Russian Federation. Pediatric pharmacology. 2023;20(4):355-363. (In Russ.). doi:10.15690/pf.v20i4.2586.

2. Stavsky M., Mor O., Mastrolia S. A., Greenbaum S., Than N. Gr. [et al.]. Cerebral palsy trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. Front. Pediatr. 2017;5:21. doi:10.3389/fped.2017.00021.

3. Batysheva T. T., Guzeva V. I., Guzeva O. V., Guzeva V. V. Improving the availability and quality

of medical care and rehabilitation of children with cerebral palsy. Pediatrician. 2016;7(1):65-72. (In Russ.). doi:10.17816/PED7165-72.

4. Patel D., Neelakantan M., Karan Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. Transl. Pediatr. 2020;1:125-135. doi:10.21037/tp.2020.01.01.

5. Kodaneva L. N., Adiyatullina N. V. Possibilities of hydrokinesitherapy in the rehabilitation of children with Little's disease. Scientific notes of the University named after. P.F. Lesgafta. 2018;1(155):122-126. (In Russ.).

6. Frolov A. A., Bobrov P. D. Brain-computer interface: neurophysiological premises and clinical application. Journal of Higher Nervous Activity named after. I. P. Pavlova. 2017;67(4):365-376. (In Russ.). doi:10.7868/S0044467717040013.

7. Levitskaya O. S., Lebedev M. A. Brain-computer interface: the future in the present. Bulletin of the Russian State Medical University. 2016;2:4-16. (In Russ.). doi:10.24075/brsmu.2016-02-01.

8. Larina N.V., Pavlenko V.B., Korsunskaya L.L., Dyagileva Yu.O., Falaleev A.P. Possibilities of rehabilitation of children with cerebral palsy syndrome using robotic devices and biofeedback. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(3):156-165. (In Russ.). doi:10.20538/1682-0363-2020-3-156-165.

9. Donatella Mattia, Floriana Pichiorri, Emma Colamarino, et al. The Promotoer, a brain-computer interface-assisted intervention to promote upper limb functional motor recovery after stroke: a study protocol for a randomized controlled trial to test early and long-term efficacy and to identify determinants of response. BMC Neurology. 2020 Jun 27;20(1):254. doi:10.1186/s12883-020-01826-w.

10. Sasithorn Sung-U., Badur Un Nisa, Kayano Yotsumoto, Rumi Tanemura. Effectiveness of robotic-assisted therapy for upper extremity function in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review protocol BMJ Open. 2021 May 11;11(5):e045051. doi:10.1136/bmjopen-2020-045051.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЛОКНИСТОГО КОМПОНЕНТА ЯИЧНИКА В МОДЕЛИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Демяшкин Г. А.^{1,2}, Пугачева Е. Н.², Муртазалиева З. М.², Вадюхин М. А.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 249036, ул. Королева, 4, Обнинск, Россия

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

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович, д.м.н., заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии ИТМиБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); e-mail: dr.dga@mail.ru

For correspondence: Grigory Demyashkin, MD, Head of Department of Histology, ITM of Sechenov University, e-mail: dr.dga@mail.ru

Information about authors:

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

Pugacheva E. N., <https://orcid.org/0009-0009-2268-3838>

Murtazalieva Z. M., <https://orcid.org/0009-0000-2361-7618>

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

РЕЗЮМЕ

Большинство авторов в специализированной литературе описывают развитие фиброза яичника в поздние сроки после воздействия ионизирующего излучения. Применение аскорбиновой кислоты, обладающей доказанным антиоксидантным эффектом, потенциально может снизить диапазон и глубину радиационно-индуцированного фиброза яичника в отдаленные сроки. Цель исследования: оценка состояния волокнистого компонента яичника при хроническом лучевом повреждении и предлучевом введении аскорбиновой кислоты. Материал и методы. Экспериментальные животные (крысы Wistar) были случайным образом поделены на 4 группы: контрольная группа (n=10); группа, фракционно облученная электронами в суммарной дозе 30 Гр (n=10); группа, которой вводили аскорбиновую кислоту перед фракционным воздействием электронами (n=10); группа, которой вводили только аскорбиновую кислоту. Сроки выведения из эксперимента – 90-е сутки. Затем, фрагменты яичников исследовали гистологическим и гистохимическим (окраска волокнистого компонента трихромом по Массону) методами. Результаты. После гистохимического окрашивания трихромом по Массону выявили, что воздействие облучения электронами на третьем месяце привело к усилению интенсивности окрашивания и увеличению площади соединительной ткани. В III-ей группе на фоне введения аскорбиновой кислоты перед облучением электронами отмечали снижение степени и площади окрашивания. Обсуждение. Обнаруженные в настоящем исследовании морфологический и гистохимический паттерны свидетельствуют о развитии признаков постлучевого фиброза яичников, вероятно, путем активации каскадов фактора роста TGF-β. Степень фиброобразования снижалась в группе предлучевого введения аскорбиновой кислоты, обладающей радиопротективными свойствами. Заключение. Предлучевое введение аскорбиновой кислоты приводит к снижению степени фиброза в модели поздней радиационно-индуцированной овариальной недостаточности после облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр.

Ключевые слова: фиброз, электроны, яичник, аскорбиновая кислота, гистохимия

CHARACTERISTICS OF THE FIBROUS COMPONENT OF THE OVARY IN THE MODEL OF RADIATION-INDUCED OVARIAL INSUFFICIENCY

Демяшкин Г. А.^{1,2}, Пугачева Е. Н.², Муртазалиева З. М.², Вадюхин М. А.²

¹National Medical Research Center for Radiology, 249036, st. Koroleva, 4, Obninsk, Russia.

²First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), 119048, st. Trubetskaya, 8/2, Moscow, Russia.

SUMMARY

Most authors in the specialized literature describe the development of ovarian fibrosis in the late stages after exposure to ionizing radiation. The use of ascorbic acid, which has a proven antioxidant effect, can potentially reduce the range and depth of radiation-induced ovarian fibrosis in the long term. Aim of the study: to assess the degree of ovarian fibrosis in a model of chronic radiation damage and against the background of the administration of ascorbic acid. Material and methods. Experimental animals (Wistar rats) were randomly divided into 4 groups: control group (n=10); group fractionally irradiated with electrons at a total dose of 30 Gy (n=10); group that was administered ascorbic acid before fractional exposure to electrons (n=10); group that was administered only ascorbic acid. The withdrawal period from the experiment is the 90th day. Then, the ovarian fragments were examined by histological and histochemical (Masson trichrome staining of the fibrous component) methods. Results. After histochemical staining with Masson's trichrome, it was revealed that exposure to electron irradiation in the third month led to an increase in the intensity of

staining and an increase in the area of connective tissue. In group III, with the administration of ascorbic acid before electron irradiation, a decrease in the degree and area of staining was noted. Discussion. The morphological and histochemical patterns found in the present study indicate the development of signs of post-radiation ovarian fibrosis, probably through activation of the TGF- β growth factor cascades. The degree of fibrosis decreased in the group of pre-radiation administration of ascorbic acid, which has radioprotective properties. Conclusion. Pre-irradiation administration of ascorbic acid leads to a decrease in the fibrosis' degree in a model of late radiation-induced ovarian failure after electron irradiation with a total dose of 30 Gy.

Key words: fibrosis, electrons, ovary, ascorbic acid, histochemistry

Воздействие ионизирующего излучения как при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований, так и при хроническом облучении организма (например, при техногенных катастрофах) может приводить к развитию отдаленных (поздних) радиационно-индуцированных осложнений. К наиболее частым из них в яичниках относятся атрофия, некроз, и фиброз, особенно при X- и γ -облучении [1; 2]. Считается, что увеличение мощности и дозы облучения прямо пропорционально приводит к усилению постлучевых токсических эффектов, как ранних, так и поздних [3]. Потенциально, среди всех видов ионизирующего излучения одним из наиболее «щадящих» является электронотерапия [4], однако величина «эффекта наблюдателя» в соседних органах и диапазон постлучевого повреждения органов при этом виде облучения остаются малоизученными.

Большинство авторов наблюдали развитие фиброза яичника в поздние сроки после воздействия ионизирующего излучения [5; 6], однако некоторые заявляют о его отсутствии [7]. Поэтому, противоречивость данных в специализированной литературе о фиброзировании яичников побуждает к проведению дополнительных исследований, а риск развития бесплодия еще более актуализирует тему.

Кроме того, в контексте защиты овофолликулогенеза от воздействия ионизирующего излучения представляется интересным предлучевое введение аскорбиновой кислоты, которая обладает доказанным антиоксидантным эффектом и была апробирована на многих органах в качестве радиопротектора [8; 9], а ее применение потенциально может снизить диапазон и глубину радиационно-индуцированного повреждения яичника.

Цель исследования: оценка состояния волокнистого компонента яичника при хроническом лучевом повреждении и предлучевом введении аскорбиновой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проводили на крысах породы Wistar (n=40), которых случайным образом делили на четыре группы:

I группа (n=10) – контрольная;

II группа (n=10) – фракционное локальное облучение электронами в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр;

III группа (n=10) – предлучевое введение аскорбиновой кислоты (интраперитонеально) в дозе 50 мг / кг за 1 час до локального облучения электронами в СОД 30 Гр;

IV группа (n=10) – предлучевое введение аскорбиновой кислоты (интраперитонеально) в дозе 50 мг / кг.

Сроки выведения из эксперимента. Через 3 месяца экспериментальных животных умерщвляли путем введения комбинированного препарата с высокой концентрацией анестетика. Болезненные процедуры проводились в строгом соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Гистологическое исследование.

Яичники экспериментальных животных оценивались макроскопически, после чего их нарезали параллельно сагиттальной плоскости с интервалом в 2 мм. Затем проводили фиксацию фрагментов в растворе формалина. По окончании проводки (аппарат гистологической проводки тканей, «Leica Biosystems», Германия) полученные фрагменты заливали в парафиновые блоки, которые использовали для подготовки гистологических срезов толщиной 3 мкм. Их депарафинировали, дегидратировали, после чего окрашивали гематоксилином и эозином.

По одному микропрепарату окрашивали с для гистохимического исследования по Массону с целью оценки волокнистого компонента яичника. Морфометрическую оценку после гистохимического окрашивания по Массону переводили в баллы на основании показателей площади и оптической плотности (хромогенности), выраженных в относительных единицах: «1» – слабое (0 – 0,3); «2» – умеренное (0,3 – 0,6); «3» – выраженное (>0,6).

Микропрепараты анализировали в десяти случайных полях зрения светового микроскопа при увеличении $\times 400$ в каждом из пяти срезов, случайным образом выбранных для каждого из образцов. Цифровые аналоговые изображения с полученных срезов были получены с использованием системы видео-микроскопии (микроскоп Leica DM3000, Германия; камера DFC450 C) и

программы, позволяющей морфометрически анализировать полученные изображения (Leica Application Suite V. 4.9.0).

Статистический анализ.

Полученные данные были обработаны в программе SPSS 12 (IBM Analytics, США). Количественные и полуколичественные данные выражены в форме среднее значение \pm стандартная ошибка, а статистически значимым считали показатель $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование.

В контрольной группе яичники снаружи были покрыты мезотелием, паренхима представлена корковым и мозговым веществом. В корковом веществе наблюдали фолликулы разных стадий овофолликулогенеза. Строма органа представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью и кровеносными сосудами (Рис. 1).

Через 3 месяца после воздействия фракционного облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр отмечали развитие признаков фиброза: умеренное разрастание волокнистого компонента и резкое увеличение толщины стромальных соединительнотканых тяжей, строма при этом занимает до 1/3 части объема органа, что сопровождается резким снижением доли примордиальных фолликулов в корковом веществе яичника (Рис. 1).

В то же время, введение аскорбиновой кислоты перед облучением привело к уменьшению степени радиационно-индуцированного фиброза

яичника после облучения электронами: волокнистый компонент занимал до 1/5 части объема органа, располагаясь преимущественно в корковом веществе. Кроме того, отмечали незначительное уменьшение доли примордиальных фолликулов по сравнению с контролем (Рис. 1).

Морфологическая картина яичников после введения аскорбиновой кислоты животным, не подвергнутым фракционному облучению электронами, визуально не отличалась от таковой в контрольной группе.

Гистохимическое исследование.

После гистохимического окрашивания трихромом по Массону выявили, что воздействие фракционного локального облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр на третьем месяце привело к усилению интенсивности окрашивания анилиновым синим и увеличению площади коллагеновых и ретикулярных волокон (синий цвет), что указывает на выраженное разрастание волокнистого компонента, преимущественно в корковом веществе.

В III-ей группе на фоне введения аскорбиновой кислоты перед облучением электронами отмечали снижение степени и площади окрашивания анилиновым синим по сравнению с показателями II-ой группы, что указывает на уменьшение степени фиброзирования (Рис. 1).

Гистохимическая картина яичников после введения аскорбиновой кислоты животным, не подвергнутым облучению электронами, не отличалась от таковой в контрольной группе на третьем месяце эксперимента.

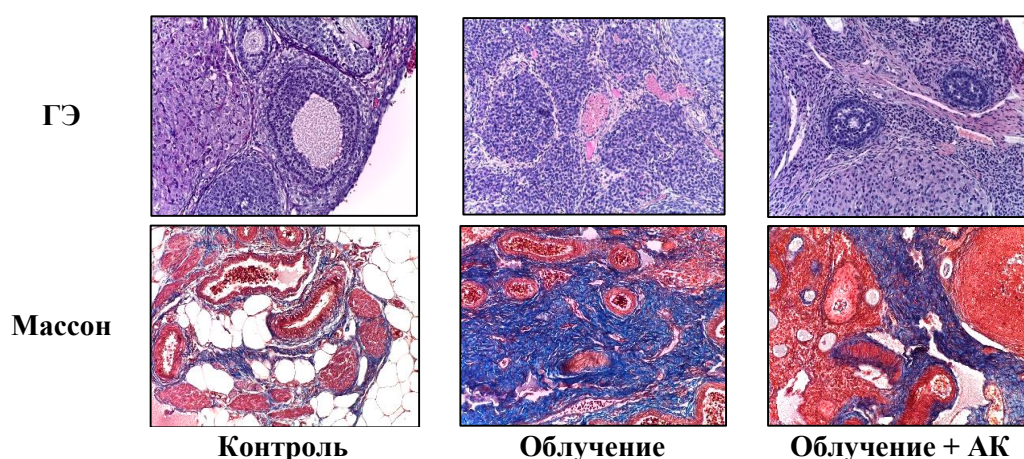


Рис.1. Фрагменты яичников контрольной и опытных групп. Морфологическое (окрашивание гематоксилином и эозином) и гистохимическое (окрашивание по Массону) исследования, увелич.×400.

Fig.1. Fragments of ovaries of the control and experimental groups. Morphological (hematoxylin and eosin staining) and histochemical (Masson staining) studies, magnification ×400.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено оценке степени радиационно-индуцированного фиброза яичника после воздействия фракционного локального облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр и введения аскорбиновой кислоты.

Проведенное гистохимическое исследование с применением окрашивания по Массону демонстрировало преобладание волокнистого компонента в корковом веществе яичника через три месяца после воздействия фракционного локального облучения электронами. Вероятно, это связано с активацией сигнальных путей, ответственных за фиброзирование, наиболее изученным из которых в контексте радиационного поражения считается TGF- β /митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК). Mantawy E. с соавт. доказали его crucialную роль в развитии радиационно-индуцированного фиброза яичника как исхода постлучевой овариальной недостаточности с резким увеличением концентраций всех ключевых участников этого пути: TGF- β , митоген-активируемых протеинкиназ, p38 и C-Jun N-терминальных киназ (JNK) [10]. Кроме того, наши результаты согласуются с данными некоторых авторов при исследовании воздействия других видов ионизирующего излучения на яичники с развитием радиационно-индуцированного фиброза в отдаленные сроки [5; 6].

Известно, что ионизирующее излучение запускает как прямые (лучевое повреждение генетического материала), так и косвенные (генерация продуктов радиолиза клеточной воды, перекисного окисления липидов и др.) механизмы цитотоксичности, что инициирует и индуцирует клеточную гибель в радиочувствительных органах посредством апоптотического каскада (не исключена роль митохондриально-опосредованной гибели клеток и ферроптоза) [11; 12]. Это объясняет значительное снижение количества фолликулов, особенно примордиальных, фракционно облученных электронами. Кроме того, в соответствии с базовыми представлениями о репарации, лучевая гибель большого числа клеток фолликулов сопровождается высвобождением провоспалительных факторов и воспалением с последующим замещением дефекта соединительной тканью, то есть – развитием фиброза в отдаленные сроки.

Учитывая невозможность медикаментозного влияния на прямой механизм радиационных повреждений, большинство исследований в области разработки радиопротекторов основаны на поиске субстратов, способных снижать оксидативный стресс в тканях, тем самым предотвращая гибель клеток косвенным механизмом [1; 13]. Многообещающим является применение антиоксидантов, например, аскорбиновая кислота.

Предлучевое введение аскорбиновой кислоты привело к менее выраженному радиационно-индуцированному фиброзу в яичниках III-ей группы спустя три месяца после фракционного облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр, что подтверждено результатами гистохимического исследования с применением окрашивания по Массону. Вероятно, такой эффект связан со способностью аскорбиновой кислоты связывать свободные радикалы, тем самым купируя оксидативный стресс и поддерживая функциональную состоятельность физиологической антиоксидантной защиты [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлучевое введение аскорбиновой кислоты приводит к снижению степени фиброза в модели поздней радиационно-индуцированной овариальной недостаточности, возникшей в результате фракционного воздействия электронов в суммарной дозе 30 Гр.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mantawy E. M., Said R. S., Kassem D. H., Abdel-Aziz A. K., Badr A. M. Novel molecular mechanisms underlying the ameliorative effect of N-acetyl-L-cysteine against γ -radiation-induced premature ovarian failure in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;206:111190. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.111190.
2. Skrzypek M., Wdowiak A., Panasiuk L. Effect of ionizing radiation on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(4):606-616. doi:10.26444/aaem/112837.
3. Kim S., Kim S. W., Han S. J. Molecular Mechanism and Prevention Strategy of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Ovarian Damage. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7484. doi:10.3390/ijms22147484.
4. Demyashkin G., Koryakin S., Moiseev A. Assessment of Proliferation and Apoptosis in Testes of Rats after Experimental Localized Electron Irradiation. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(11):5768-5777. doi:10.3390/cimb44110391.
5. Reiser E., Bazzano M. V., Solano M. E. Unlaid Eggs: Ovarian Damage after Low-Dose Radiation. *Cells.* 2022;11(7):1219. doi:10.3390/cells11071219.
6. Haddad Y. H., Said R. S., Kamel R., Morsy E. M. E., El-Demerdash E. Phytoestrogen genistein hinders ovarian oxidative damage and apoptotic cell

- death-induced by ionizing radiation: co-operative role of ER- β , TGF- β , and FOXL-2. *Sci Rep.* 2020;10(1):13551. doi:10.1038/s41598-020-70309-2.
7. Kimler B. F., Briley S. M., Johnson B. W., Armstrong A. G., Jasti S., Duncan F. E. Radiation-induced ovarian follicle loss occurs without overt stromal changes. *Reproduction.* 2018;155(6):553-562. doi:10.1530/REP-18-0089.
8. Attia A. A., Hamad H. A., Fawzy M. A. The Prophylactic Effect of Vitamin C and Vitamin B12 against Ultraviolet-C-Induced Hepatotoxicity in Male Rats. *Molecules.* 2023;28(11):4302.
9. Zarei H., Bahreinipour M., Sefidbakht Y. Radioprotective Role of Vitamins C and E against the Gamma Ray-Induced Damage to the Chemical Structure of Bovine Serum Albumin. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(12):1875. doi:10.3390/antiox10121875.
10. Mantawy E. M., Said R. S., Abdel-Aziz A. K. Mechanistic approach of the inhibitory effect of chrysin on inflammatory and apoptotic events implicated in radiation-induced premature ovarian failure: Emphasis on TGF- β /MAPKs signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:293-303. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.092.
11. Zhao J., Tang M., Tang H. Sphingosine 1-phosphate alleviates radiation-induced ferroptosis in ovarian granulosa cells by upregulating glutathione peroxidase 4. *Reprod Toxicol.* 2023;115:49-55. doi:10.1016/j.reprotox.2022.12.002.
12. Reisz J. A., Bansal N., Qian J., Zhao W., Furdui C. M. Effects of ionizing radiation on biological molecules-mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(2):260-292. doi:10.1089/ars.2013.5489.
13. Joshi D., Mittal D. K., Shukla S., Srivastav A. K., Srivastav S. K. N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and antioxidant defense system in liver and kidney of rats: a histopathological approach. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(2):218-226. doi:10.1016/j.jtemb.2013.12.006

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ КРУГЛОЙ СВЯЗКИ МАТКИ

Зиядинова С. А., Кутя С. А., Лугин И. А., Румянцева З. С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кутя Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: sergei_kutya@mail.ru

For correspondence: Kutia S. A., MD, Professor, Head of Human Anatomy Department, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: sergei_kutya@mail.ru

Information about authors:

Ziyadinova S. A., <https://orcid.org/0009-0008-0608-7342>

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

Lugin I. A., <https://orcid.org/0000-0002-9297-97038>

Rumyantseva Z. S., <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

РЕЗЮМЕ

Настоящий литературный обзор содержит данные, освещающие морфологию одного из важнейших элементов фиксирующего аппарата матки – круглой связки матки, в том числе и в клиническом преломлении. Поиск источников литературы осуществлялся на русском и английском языках с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY и CyberLeninka, а также в открытом доступе сети Интернет. Поиск литературы был проведен с 2009 по 2023 гг. Описаны топография связки, вариации ее дистального прикрепления, ее пренатальное развитие и особенности гистологического строения. Некоторые исследователи считают, что, несмотря на устоявшееся мнение о происхождении мышечных пучков круглой связки матки из общего зачатка миометрия, предполагается возможная тесная связь между поперечнополосатыми мышцами брюшной стенки и gubernaculum. Рассмотрены клинические аспекты ее кровоснабжения, венозного и лимфатического оттока от круглой связки матки, а также ее иннервация. Охарактеризованы адаптационные свойства круглой связки матки в период вынашивания плода. Помимо этого, описана способность данной структуры реагировать на воздействие биологически активных веществ, а также изменение с возрастом содержания в ней макро- и микроэлементов (кальция, фосфора, серы, магния). Рассматриваются актуальные данные о дифференциальной диагностике заболеваний круглой связки матки с патологиями рядом расположенных образований. Также охарактеризована роль структурных и функциональных трансформаций в круглой связке матки в патогенезе пролапса гениталий.

Ключевые слова: круглая связка матки, gubernaculum, клиническая морфология, пролапс гениталий

CLINICAL MORPHOLOGY ROUND LIGAMENT OF UTERUS

Ziyadinova S. A., Kutia S. A., Lugin I. A., Rumyantseva Z. S.

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

SUMMARY

This literature review contains data covering the morphology of one of the most important elements of the uterine fixation apparatus - the round ligament of the uterus, including in clinical refraction. The search for literature sources was carried out in Russian and English using the PubMed, eLIBRARY and CyberLeninka databases, as well as in the public domain on the Internet. The literature search was conducted from 2009 to 2023. The topography of the ligament, variations in its distal attachment, its prenatal development and features of its histological structure are described. Some researchers believe that, despite the established opinion about the origin of the muscle bundles of the round ligament of the uterus from the common premordium of the myometrium, a possible close connection is assumed between the striated muscles of the abdominal wall and the gubernaculum. The clinical aspects of its blood supply, venous and lymphatic drainage from the round ligament of the uterus, as well as its innervation are considered. The adaptive properties of ligamentum teres uteri during gestation are characterized. In addition, the ability of this structure to respond to the influence of biologically active substances, as well as age-related changes in the content of macro- and microelements (calcium, phosphorus, sulfur, magnesium), are described. Current data on the differential diagnosis of diseases of the round ligament of the uterus with pathologies of nearby formations are reviewed. The role of structural and functional transformations in the round ligament of the uterus in the pathogenesis of genital prolapse is also characterized.

Key words: round ligament of the uterus, gubernaculum, clinical morphology, genital prolapse

Матка, является одним из главных органов женской половой системы находится в стабильном, хотя и гибком положении. Круглая связка матки, *lig. teres uteri* (КСМ) – это структура, относящаяся к фиксирующему (поддерживающему) аппарату матки и обеспечивающая ее наклон кпереди (*anteversio*) [1]. КСМ представляет собой парный фиброзно-мышечный канатик длиной 10-12 см, который начинается от угла матки, проходит через паховый канал и разветвляется в клетчатке лобка и больших половых губ. Однако, такое классическое прикрепление дистального конца связки встречается далеко не всегда. Так, Bellier A. et al. [2] выявили, что в 52,6% случаев КСМ прикреплялась после выхода из поверхностного пахового кольца, в 26,3% – перед глубоким паховым кольцом, а 22,1% – под лобковой костью.

Физиологически в норме женщины могут чувствовать КСМ во время беременности, когда в середине первого триместра беременности они увеличиваются в диаметре и длине и могут вызывать спазмы и боль из-за растяжения сокращения, что проявляется приступами тянущей острой боли, при том, что такая боль имеет временный характер и считается физиологической при нормальной беременности.

У небеременной женщины КСМ представляет собой прочную и гибкую структуру, однако при беременности под воздействием гормонов, прежде всего прогестерона, ткани КСМ подвергаются гипертрофии аналогично тканям миометрия, с чем и связаны вышеописанные, болевые симптомы, однако после беременности происходит обратное развитие и матка, и КСМ возвращаются в нормальное состояние. В некоторых случаях могут возникать болевые симптомы круглой связки матки в период послеродового восстановления.

КСМ может подвергаться патологическим изменениям вместе с маткой, например: при атипичных миомах таких как лейомиома, а так же может быть местом локализации таких патологий как кисты КСМ, при которых будет симптоматика сходная с ущемленными паховыми грыжами и даже в редких случаях экстрагенитального эндометриоза круглой связки матки.

Указанные структурно-функциональные особенности позволяют считать, что изучение структуры КСМ является перспективным направлением для выяснения особенностей пренатального развития, гистологических и морфофункциональных изменений у человека в течение жизни, для выяснения причин и закономерностей развития разнообразных патологий и разработки и усовершенствования методов хирургических приемов при операциях при гистерэктомий, ушиванию паховых грыж, а так же при атипичных миомах

и более редких заболеваниях, например кистах и экстрагенитальных формах эндометриоза.

Цель исследования: изучить накопленный научный материал по особенностям пренатального развития, вариациям строения, локализации и гистологических и морфофункциональных изменений КСМ в норме и при патологиях разной этиологии.

Развитие КСМ

КСМ развивается из направляющей связки (губернакулом, *gubernaculum*), играющей решающую роль в опускании гонад. Как указывают Niikura H. et al. [3] губернакулом появляется на 8-12 неделе пренатального развития, что совпадает со стадией половой детерминации гонад и половой системы по женскому типу. Губернакулом определяется, как тяж толщиной 0,1 мм на висцеральном или проксимальном конце плотно упакованных мезенхимальных клеток и начинается с латеральной стороны складок первичной почки (мезонефроса) а позже генитального канатика и пересекает брюшную полость до вентральной стороны брюшной стенки.

Согласно некоторым исследованиям Asien P. et al. [4], губернакулом представляет собой единую структуру, разделенную парамезонефральным протоком на две части, верхнюю от парамезонефрального протока часть, которая дифференцируется в маточно-яичниковую связку, и нижнюю от парамезонефрального протока часть, которая дает начало КСМ [4; 5].

Однако другая часть исследователей считают, что тяж яичника или губернакулом трансформируется только в КСМ [6; 7].

Формирующиеся складка брюшины, а также латеральная пупочная складка, развиваются медиальнее дистального конца губернакулома и содержат формирующиеся нижнюю надчревную артерию и вену.

Латеральная пупочная складка всегда отделена от губернакулома узким брюшинным пространством на ранней стадии. Дифференцировка конденсированной мезенхимы в дистальных отделах тяжа яичника происходит только, когда губернакулом контактирует со стенкой тела в паховой и окололобковой подкожной областях через узкую щель в апоневрозе прямой мышцы.

Только при достижении губернакулом области глубокого пахового кольца, вокруг нее начинают дифференцироваться многослойные фасциальные структуры, которые одновременно принимают участие в формировании компонентов пахового канала, где будет постоянное место локализации круглой связки матки в женском организме.

Формирующаяся КСМ включает кроме пучков коллагеновых и эластических волокон, большое

количество пучков гладких миоцитов, однако в дистальной части преобладают жировые и волокнистые структуры, что согласуется с макроскопическим внешним видом связки и подтверждается результатами микроскопических гистологических исследований. Проксимальная часть круглой связки матки визуально плотная интенсивно красного цвета, а дистальная более тонкая беловатого цвета.

Некоторые исследователи считают, что, несмотря на устоявшееся мнение о происхождении мышечных пучков КСМ из общего зачатка миометрия матки, предполагается возможная тесная связь между поперечнополосатыми мышцами брюшной стенки и gubernaculum.

Имеются предположения, что женский gubernaculum связан с некоторыми пороками развития матки (матка Дидельфиса, синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера). Авторами сообщается, что gubernaculum в период дифференцировки сохраняется в виде КСМ, которая вместе с вагинальным отростком брюшины проникает в брюшную стенку и навсегда остается фиксированным дистально в лобковой области. Вагинальный отросток обычно стирается и исчезает задолго до рождения, если он сохраняется, его называют каналом Нука.

Классическому представлению о целостности gubernaculum и об образовании им КСМ противопоставляются данные исследования Van Der Schoot P. [8], в которых указывается, что КСМ является производной брюшной стенки и практически лишена компонентов мезонефрального происхождения. Автор также отрицает непрерывность гладкой мускулатуры КСМ с миометрием. Другие исследователи поддерживают представления Van Der Schoot P. [9; 10].

Так считается, что гладкая мускулатура брюшной полости не имеет преемственности с развивающейся маткой [11]. Некоторые ученые считают, что круглая связка матки содержит поперечнополосатые мышечные волокна, как и брюшная стенка [12-14].

Новый взгляд на органогенез женской половой системы предложен отечественным ученым Макиян З. [15]. В своей новой теории ученый утверждает, что яичник, собственная связка яичников развиваются из верхней части половых валиков и круглая связка матки развиваются из нижней части производных половых валиков, в тоже время маточные трубы и влагалище полностью развиваются из мезонефральных протоков, а матка развивается в области парамезонефральных протоков с половыми валиками путем их слияния и только маточные трубы формируются только из парамезонефральных протоков. Эта теория полностью опровергает представление о

том, что КСМ может формироваться из мочеполовой складки у женщин, как предполагал Van der Schoot P. [8].

Гистологическое строение круглой связки матки

Гистологический анализ круглой связки матки человека и млекопитающих в основном связан с изучением состояния тканей поддерживающего аппарата матки в норме при нарушениях, приводящих к пролапсу.

Так, в исследованиях отечественных ученых Имельбаевой А. Г. и др. [16] было подтверждено, что в норме круглая связка матки представлена оформленной плотной волокнистой соединительной тканью коллагеновые пучки, которой перемежаются пучками гладких миоцитов, при этом указать отсутствие фрагментации пучков и равномерное распределение волокон эластина в стенках сосудов вдоль коллагеновых волокон. В дистальной части круглой связки матки появляются прослойки жировой соединительной ткани разделяющие пучки и среди клеток соединительной ткани увеличивается число миофибробластов, что видимо связано с зонами механических воздействий в области прикрепления.

Особенности КСМ у различных видов млекопитающих

КСМ человека отличается от КСМ у других млекопитающих, не относящихся к отряду приматов. Согласно доводам, которые приводит Van der Schoot P. [8] – это обусловлено глубоким расположением матки человека в брюшной полости, ниже краев таза, что достаточно далеко от задней брюшной стенки и не соответствует расположению матки у других отрядов млекопитающих и связано с прямохождением.

Особенности строения тазовых связок у мышей, крыс и людей изучены рядом авторов Iwanaga R. et al. [17] особенности тазовых связок у мышей, крыс и людей, при этом было установлено, что, несмотря на сходство в гистологическом строении, проксимальный конец КСМ у мышей содержит больше гладких мышц и меньше соединительной ткани по сравнению со связками крысы и человека.

В работе Watson A. [18] описывается топография КСМ у кошек, которая имеет особенности расположения в паховом канале и разветвляется на небольшом расстоянии от поверхностного пахового кольца.

Кровоснабжение, иннервация и лимфоотток КСМ

КСМ кровоснабжается артерией круглой связки матки, а. ligamenti teretis uteri, известной также под эпонимическим названием «артерия Сэмпсона». Артерия Сэмпсона является ветвью артериальной аркады, включающей маточную и

яичниковые артерии. В ряде анатомических руководств источником этого сосуда указывается нижняя надчревная артерия. Артерия Сэмпсона может облитерироваться в постэмбриональном периоде, а может оставаться открытой и являться потенциальным источником коллатерального кровоснабжения матки, например, как показано в работе Saraiya P.V. et al. [19], после эмболизации маточной артерии при лейомиоме. Несмотря на то, что артерия Сэмпсона является относительно мелким кровеносным сосудом, ее неправильная перевязка или повреждение может привести к значительному послеоперационному кровотечению [7; 20]. LeDref et al. [21] сообщили о том, что артерия Сэмпсона является источником послеродовых кровотечений у пациенток. При неэффективности перевязки артерии Сампсона во время операции может применяться метод эмболизации артерии круглой связки матки. Исследованием G. Leleup et al. [12] было показано, что данная процедура является безопасной и эффективной, необходимой в случаях стойкого рецидивирующего послеродового кровотечения.

Венозная кровь оттекает посредством вены круглой связки матки (vena ligamenti teretis uteri). Предложенная D. Kachlik et al. [22] схема сообщений вен малого таза гласит, что вена круглой связки матки обеспечивает связь вен широкой связки матки с подкожными венами паховой области, которые заканчиваются либо поверхностными венами передней брюшной стенки, либо притоками большой подкожной вены. При беременности и в раннем послеродовом периоде высок риск развития тромбоза и развития варикозного расширения вены круглой связки матки. Это объясняется ухудшением венозного оттока вследствие механического давления беременной матки и действия гормонов как на структуру сосудистой стенки, так и на реологические свойства крови [13].

Отток лимфы осуществляется в поверхностные паховые лимфатические узлы, а также в лимфоузлы забрюшинного пространства. В исследовании Бураевой З. С. [6] был произведен анализ возрастных изменений лимфатического русла связочного аппарата матки. Автором показано, что у женщин детородного возраста лимфатические сосуды имели четкие контуры с выраженными клапанными структурами, а у женщин климактерического периода плотность лимфатического русла в связках была резко снижена, в КСМ лимфатические сосуды фрагментировались, в стенках сосудов наблюдались варикозные расширения. Данное явление автор связал с тем, что с возрастом на первый план выступает не транспортная, а депонирующая функция лимфангионов. Наиболее тонкие лимфатические капилляры

были облитерированы и не заполнялись инъекционной массой.

Иннервация КСМ осуществляется половой ветвью бедренно-полового нерва, отходящего от поясничного сплетения [14].

Особенности клеточной регуляции и взаимосвязей микроэлементов в тканях КСМ

Исследование Smith P. et al. [23] продемонстрировало наличие рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PgR) в клетках КСМ. Воздействие стероидов проявляется значительной гиперплазией КСМ во время беременности и объясняет увеличение количества пролапсов в климактерии.

Доказано возрастное снижение содержания S и Mg в тканях КСМ человека. Naganuma T. et al. [24] показали, что при старении организма снижается содержание S и Mg. Предполагается, что коллагеновые волокна уменьшаются в КСМ с возрастом, поскольку коллагеновые волокна содержат S. Что касается взаимосвязей между элементами, общий вывод о том, что существовали значительные прямые корреляции как между содержанием Ca и P, так и между содержанием Ca и Mg, был получен в передней крестообразной связке и связке головки бедра. Что касается соотношения между содержанием Ca, P, S и Mg, КСМ немного отличалась от двух связок - передней крестообразной связки и связки головки бедра. КСМ скорее похожа на артерии, чем на две связки, что касается соотношения между содержанием Ca, P, S, Mg.

Дифференциальная диагностика патологий КСМ и её хирургическое значение

Заболевания КСМ зачастую обусловлены ее патоморфологическим состоянием. Так участок брюшины, попадающий вместе со связками в паховый канал, является причиной образования кисты Нука. Данные кисты КСМ наполнены серозной жидкостью, а в случае отсутствия лечения, могут достигать размеров настоящей водянки. Также помимо кист, в КСМ могут появляться фибромиомы. Kaur R., Patankar A. [25] сообщили о том, что интраоперационно при выведении КСМ было обнаружено брюшно-тазовое образование размером приблизительно 27×25×14 см с изменяющейся консистенцией и повышенной васкуляризацией. Образование представляло собой крупную сидячую фиброму, возникающую из правой КСМ со множественными кистами. По мере роста и под влиянием циклических гормональных изменений, кисты и опухоли в КСМ начинают себя проявлять симптомами в виде болевых ощущений внизу живота и паховой области. Лечение кисты и других образований различного характера в КСМ исключительно оперативное.

КСМ развивается из губернакулума. У плода губернакулум представляет собой недиффе-

ренцированную мезенхимальную ткань, прикрепленную к ткани яичников у плода женского пола и ткани яичек у плода мужского пола. В некоторых редких случаях gubernaculum может не прилегать к матке. Это может привести к тому, что яичники опустятся через паховый канал в большие половые губы. Это ненормальное положение яичников может напоминать мужские семенники [26].

В работе Ando H. et al. [27], было показано, что связка, проходившая вдоль грыжевого мешка, прикреплялась к фаллопиевой трубе рядом с яичником и заканчивалась в грыжевом мешке у всех пациенток, что не согласуется с описанием КСМ в учебниках анатомии. Из-за отсутствия реакции набухания и фазы миграции яичника gubernaculum у плода женского пола после рождения яичник остается в эмбриональном положении. В краниальной части яичника gubernaculum образует подвешивающую связку яичника, а в каудальной части формирует КСМ. Подвешивающая связка яичника прикреплена к фаллопиевой трубе и, как полагается, играет важную роль в движении яичника. Если подвешивающая связка яичника прикреплена к влагалищному отростку, который обычно прикреплен к краю малого таза, маточная труба и яичник могут соскользнуть в грыжевой мешок. Это приводит к образованию скользящей грыжи, на долю которой приходится примерно 20% паховых грыж у детей. Сделан вывод, что связка, проходящая вдоль грыжевого мешка у детей женского пола с паховой грыжей, не является КСМ, но может быть подвешивающей связкой яичника.

Исследованием Kaplan P. B. et al. [28] показано, что при сравнительной морфометрии связок матки здорового человека и связок у женщин с пролапсом тазовых органов в КСМ средний процент гладких мышц был ниже, чем у женщин с нормальным поддерживающим аппаратом. Помимо этого, у женщин с пролапсом выявилась сниженная иннервация связок матки и эпителия влагалища.

Исследователи Khanzadyan M.L., Demura T. [29] установили, что пролапс гениталий обусловлен снижением экспрессии коллагена I типа и эластина, а также неправильным расположением коллагеновых и эластических волокон. Данное явление ведет к перерастяжению маточно-крестцовых и КСМ, снижению микроциркуляции и дальнейшей ишемии.

При патологической подвижности, опущении органов малого таза, а так же при загибе матки, сопровождающемся болевым синдромом и бесплодием проводится вентросуспензия – операция, выполняемая разными методами: операция по Вебстеру-Бальди-Дартину (укорочение и фик-

сация КСМ к задней поверхности матки); операция по Александру-Адамсу (укорочение КСМ через паховые каналы); вентросуспензия матки по Долери-Джильяму (через разрез в брюшной стенке петли КСМ выводятся наружу, после ушивания брюшины соединяются и фиксируются биоразлагаемыми нитями к апоневрозу); метод Елкина путем формирования нескольких петель позволяет укоротить маточные связки и предотвратить их последующее растяжение. Все методы направлены на укорочение КСМ, тем самым матка фиксируется в анатомически правильном положении [30; 31].

Ijpm F. F. et al. [32] описан случай двухстороннего варикозного расширения вен КСМ, с симптоматикой паховой грыжи. В работе Nguyen Q. H., Gruenewald S. M. [33], сообщившим о подобном случае, диагностика варикозного расширения вен проводилась при помощи доплерографии.

В своей статье Harper G. B. et al. [34] указывали, что помимо паховых грыж, дифференциальная диагностика проводится с липомами КСМ и бедренными грыжами. Основными клиническими симптомами являются: боль, особенно при кашле, чихании, болезненность паховой области, припухлость, односторонняя, чаще справа.

В статье Sheth S. S., Sonkawde R. [35] КСМ рассматривалась как важный ориентир для нахождения матки в условиях различных патологий, требующих хирургического вмешательства. Определение КСМ при лапаротомии позволяет защитить мочеточники и другие органы от травм, а также облегчает проведение операций (овариоэктомия, вагинальная гистерэктомия, сальпингоофорэктомия и др.)

В исследовании Obut M., Değer U. [36] описана новая техника оофороплексии, в основе которой лежит фиксация маточно-яичниковой связки к КСМ, за счет чего создается широкая ножка яичника, что позволяет предотвратить рецидив перекрута яичника и повреждение сосудов и близлежащих органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество публикаций в зарубежных источниках, раскрывающих данный анатомический объект, ряд вопросов остается дискуссионным. Классическим считается представление о прикреплении дистального конца КСМ в области больших половых губ, однако проведенные исследования не подтверждают данную аксиому, если не опровергают ее.

Интересными для изучения остаются вопросы о прерывности гладкой мускулатуры миометрия и КСМ и различной способности этих структур реагировать на окситоцин. К тому же наличие глад-

комышечных волокон в структуре КСМ требует рассмотрения вопроса о возможности использования менопаузальной гормональной терапии с целью профилактики и улучшения эффектов от оперативного лечения пролапса гениталий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Gasner A., Aatsha P. A. *Physiology, Uterus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Bellier A., Cavalie G., Marnas G., Chaffanjon P. The round ligament of the uterus: questioning its distal insertion. *Morphologie*. 2018;102(337):55-60. doi: 10.1016/j.morpho.2018.04.001.
3. Niikura H., Okamoto S., Nagasi S., Takano T., Murakami G., Tatsumi H., Yaegashi N. Fetal development of the human gubernaculum with special reference to the fasciae and muscles around it. *Clinical Anatomy*. 2008;21(6):547-557. doi:10.1002/ca.20675.
4. Acién P., del Campo S. F., Mayol M.-J., Maribel A. The female gubernaculum: Role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;159:426-432. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.040.
5. Shrivastava T., Vatsalawamy P., Sushil K. Variation in the histological structure of round ligament of uterus at uterine cornu with age. *International Journal of Anatomy and Research*. 2018;6:4982-4986. doi: 10.16965/ijar.2017.531.
6. Бураева З. С., Круглова И. С., Кодина Т. В., Гаврилова А. В. Лимфатическая система связочного аппарата матки в возрастном аспекте. *Вестник лимфологии*. 2009;1:44-47.
7. Boachie A. J., Smith-Singares E. Sampson's Artery Hemorrhage after Inguinal Hernia Repair: Second Case Reported. *Case Rep Surg*; 2016. doi: 10.1155/2016/2534037.
8. Van der Schoot P. Human (and some other primates') uterine teres ligament represents a mammalian developmental novelty. *Anat Rec*. 1996;244(3):402-415. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199603)244:3<402::AID-AR11>3.0.CO;2-T.
9. Barteczko K. J., Jacob M. I. The testicular descent in human origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2000;156/III-X:1-98.
10. Van der Schoot P., Vigier B., Prepin J., Perchellet J. P., Gittenberger-de Groot A. Development of the gubernaculum and processus vaginalis in freemartinism: further evidence in support of a specific fetal testis hormone governing malespecific gubernacular development. *Anat Rec*. 1995;241(2):211-224.
11. Mahran M., Ghaleb H. A. The physiology of the human round ligament. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1964;71:374-378. doi:10.1111/j.1471-0528.1964.tb04295.x
12. Leleup G., Fohlen A., Dohan A., Bryan-Rest L., Le Pennec V., Limot O., Le Dref O., Soyer P., Pelage J.-P. Value of Round Ligament Artery Embolization in the Management of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2017;28(5):696-701. doi: 10.1016/j.jvir.2017.01.016.
13. Al-Qudah M. S. Postpartum pain due to thrombosed varicose veins of the round ligament of the uterus. *Postgrad Med J*. 1993;69(816):820-821. doi: 10.1136/pgmj.69.816.820.
14. Бурденюк И., Белич О. Индивидуальные особенности иннервации круглой связки матки и наружных половых органов. В кн.: *МедЭспера: Международный медицинский конгресс студентов и молодых врачей*. Кишинев, Республика Молдова; 2022.
15. Адамян Л. В., Курило Л. Ф., Глыбина Т. М., Окулов А. Б., Макиян З. Н. Аномалии развития органов женской репродуктивной системы: новый взгляд на морфогенез. *Проблемы репродукции*. 2009;15(4):10-19.
16. Имельбаева А. Г., Мусин И. И., Яшук А. Г. Гистологические особенности связочного аппарата у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе и постменопаузе. *Практическая медицина*. 2017;7(108):98-101. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-128-131.
17. Iwanaga R., Orlicky D. J., Arnett J., Guess M. K., Hurt K. J., Connell K. A. Comparative histology of mouse, rat, and human pelvic ligaments. *Int Urogynecol J*. 2016;27(11):1697-1704. doi: 10.1007/s00192-016-3008-6.
18. Watson A. Vaginal Ring and Round Ligament of the Uterus in the Female Cat. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2009;38(4):319-320. doi:10.1111/j.1439-0264.2009.00941.x.
19. Saraiya P. V., Chang T. C., Pelage J.-P., Spies J. B. Uterine artery replacement by the round ligament artery: an anatomic variant discovered during uterine artery embolization for leiomyomata. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2002;13(9):939-941. doi:10.1016/s1051-0443(07)61779-5.
20. Buch K. E., Reiner M., Divino C. M. Hemoperitoneum following inguinal hernia repair: a case report. *Hernia*. 2007;11(5):459-461. doi: 10.1007/s10029-007-0212-9.
21. LeDref O., Pelage J., Kardache M. Superselective embolization of ovarian and round

ligament arteries in the management of obstetric menorrhage. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2000;23:103.

22. Kachlik D., Pechacek V., Musil V., Baca V. The venous system of the pelvis: new nomenclature. *Phlebology*. 2010;25(4):162-73. doi: 10.1258/phleb.2010.010006.

23. Smith P., Heimer G., Norgren A., Ulmsten U. The round ligament: a target organ for steroid hormones. *Gynecol Endocrinol*. 1993;7(2):97-100. doi: 10.3109/09513599309152487.

24. Naganuma T., Naruse K., Tohno Y., Tohno S., Yamasaki M., Minami T., Moriwake Y., Morikawa H. Age-dependent decreases of sulfur and magnesium in human round ligaments of the uterus and relationships among elements. *Biol Trace Elem Res*. 2004;102(1-3):73-82. doi:10.1385/BTER:102:1-3:073.

25. Kaur R., Patankar A. Unusual case of intraperitoneal round ligament fibroid, mimicking ovarian carcinoma. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2016;5(7). doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162145.

26. Kaniewska M., Gołofit P., Heubner M., Maake C., Kubik-Huch R. A. Suspensory Ligaments of the Female Genital Organs: MRI Evaluation with Intraoperative Correlation. *Radiographics*. 2018;38(7):2195-2211.

27. Ando H., Kaneko K., Ito F., Seo T., Ito T. Anatomy of the round ligament in female infants and children with an inguinal hernia. *British Journal of Surgery*. 1997;84(3):404-405. doi:10.1046/j.1365-2168.1997.02561.

28. Kaplan P. B., Usta U., Inal H. A., Tastekin E., Tokuc B. Neuromuscular morphometry of the uterine ligaments and vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(1):126-132. doi: 10.1002/nau.20972.

29. Khanzadyan M. L., Demura T. Features of Connective Tissue Structure of Ligaments of the Uterus in Female Genital Prolapse. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;96:498-505. doi: 10.17750/KMJ2015-498.

30. Егоров И. В. Клиническая анатомия: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

31. Дуда Вл. И., Дуда В.И., Дуда И.В. Оперативная гинекология. Учебное пособие. Мн.: Ин-терпрессервис. Книжный дом; 2003.

32. Ijpmma F. F., Boddeus K. M., de Haan H. H., van Geldere D. Bilateral round ligament varicosities mimicking inguinal hernia during pregnancy. *Hernia*. 2009;13(1):85-88. doi:10.1007/s10029-008-0395-8.

33. Nguyen Q. H., Gruenewald S. M. Doppler sonography in the diagnosis of round ligament varicosities during pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(3):177-179. doi:10.1002/jcu.20399.

34. Harper G. B., Awbrey B. J., Thomas C. G., Askin F. B. Mesothelial cysts of the round ligament simulating inguinal hernia. Report of four cases and a review of the literature. *Am J Surg*. 1986;151(4):515-517. doi:10.1016/0002-9610(86)90116-9.

35. Sheth S. S., Sonkawde R. Surgical Importance of the Round Ligament. *Journal of Gynecologic Surgery*. 1999;15(3):163-167. doi:10.1089/gyn.1999.15.163.

36. Obut M., Değer U. A New Technique of Oophoropexy: Folding and Fixating of Utero-Ovarian Ligament to Round Ligament in a Patient with Recurrent Ovarian Torsion. *Case Rep Obstet Gynecol*; 2019. doi:10.1155/2019/7647091.

REFERENCES

1. Gasner A., Aatsha P. A. *Physiology, Uterus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

2. Bellier A., Cavalie G., Marnas G., Chaffanjon P. The round ligament of the uterus: questioning its distal insertion. *Morphologie*. 2018;102(337):55-60. doi: 10.1016/j.morpho.2018.04.001

3. Niikura H., Okamoto S., Nagasi S., Takano T., Murakami G., Tatsumi H., Yaegashi N. Fetal development of the human gubernaculum with special reference to the fasciae and muscles around it. *Clinical Anatomy*. 2008;21(6):547-557. doi:10.1002/ca.20675

4. Acién P., del Campo S. F., Mayol M.-J., Maribel A. The female gubernaculum: Role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;159:426-432. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.040.

5. Shrivastava T., Vatsalawamy P., Sushil K. Variation in the histological structure of round ligament of uterus at uterine cornu with age. *International Journal of Anatomy and Research*. 2018;6:4982-4986. doi: 10.16965/ijar.2017.531.

6. Buraeva Z. S., Kruglova I. S., Kodina T. V., Gavrilova A. V. Lymphatic system of the ligamentous apparatus of the uterus in the age aspect. *Bulletin of Lymphology*. 2009;1:44-47 (In Russ.).

7. Boachie A. J., Smith-Singares E. Sampson's Artery Hemorrhage after Inguinal Hernia Repair: Second Case Reported. *Case Rep Surg*. 2016. doi: 10.1155/2016/2534037

8. Van der Schoot P. Human (and some other primates') uterine teres ligament represents a mammalian developmental novelty. *Anat Rec*. 1996;244(3):402-415. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199603)244:3<402::AID-AR11>3.0.CO;2-T.

9. Barteczko K. J., Jacob M. I. The testicular descent in human origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2000;156/III-X:1-98.

10. Van der Schoot P., Vigier B., Prepin J., Perchellet J. P., Gittenberger-de Groot A. Development of the gubernaculum and processus vaginalis in freemartinism: further evidence in support of a specific fetal testis hormone governing malespecific gubernacular development. *Anat Rec.* 1995;241(2):211-224.
11. Mahran M., Ghaleb H. A. The physiology of the human round ligament. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964;71:374-378. doi:10.1111/j.1471-0528.1964.tb04295.x
12. Leleup G., Fohlen A., Dohan A., Bryan-Rest L., Le Penec V., Limot O., Le Dref O., Soyer P., Pelage J.-P. Value of Round Ligament Artery Embolization in the Management of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2017;28(5):696-701. doi:10.1016/j.jvir.2017.01.016.
13. Al-Qudah M. S. Postpartum pain due to thrombosed varicose veins of the round ligament of the uterus. *Postgrad Med J.* 1993;69(816):820-821. doi: 10.1136/pgmj.69.816.820.
14. Burdenyuk I., Belich O. Individual characteristics of the innervation of the round ligament of the uterus and external genitalia. In the book: *MedEspera: International Medical Congress of Students and Young Doctors.* Chisinau, Republic of Moldova; 2022. (In Russ.).
15. Adamjan L. V., Kurilo L. F., Glybina T. M., Okulov A. B., Makijan Z. N. Anomalies in the development of organs of the female reproductive system: a new look at morphogenesis. *Reproduction problems.* 2009;15(4):10-19. (In Russ.).
16. Imel'baeva A. G., Musin I. I., Yashchuk A. G. Histological features of the ligamentous apparatus in women with genital prolapse in menopause and postmenopause. *Practical medicine.* 2017;7(108):98-101. doi:10.21518/2079-701X-2017-2-128-131 (In Russ.).
17. Iwanaga R., Orlicky D. J., Arnett J., Guess M. K., Hurt K. J., Connell K. A. Comparative histology of mouse, rat, and human pelvic ligaments. *Int Urogynecol J.* 2016;27(11):1697-1704. doi:10.1007/s00192-016-3008-6.
18. Watson A. Vaginal Ring and Round Ligament of the Uterus in the Female Cat. *Anatomia, Histologia, Embryologia.* 2009;38(4):319-320. doi:10.1111/j.1439-0264.2009.00941.x.
19. Saraiya P. V., Chang T. C., Pelage J.-P., Spies J. B. Uterine artery replacement by the round ligament artery: an anatomic variant discovered during uterine artery embolization for leiomyomata. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2002;13(9):939-941. doi:10.1016/s1051-0443(07)61779-5.
20. Buch K. E., Reiner M., Divino C. M. Hemoperitoneum following inguinal hernia repair: a case report. *Hernia.* 2007;11(5):459-461. doi: 10.1007/s10029-007-0212-9.
21. LeDref O., Pelage J., Kardache M. Superselective embolization of ovarian and round ligament arteries in the management of obstetric menorrhage. *CardioVascular and Interventional Radiology.* 2000;23.
22. Kachlik D., Pechacek V., Musil V., Baca V. The venous system of the pelvis: new nomenclature. *Phlebology.* 2010;25(4):162-73. doi: 10.1258/phleb.2010.010006
23. Smith P., Heimer G., Norgren A., Ulmsten U. The round ligament: a target organ for steroid hormones. *Gynecol Endocrinol.* 1993;7(2):97-100. doi: 10.3109/09513599309152487
24. Naganuma T., Naruse K., Tohno Y., Tohno S., Yamasaki M., Minami T., Moriwake Y., Morikawa H. Age-dependent decreases of sulfur and magnesium in human round ligaments of the uterus and relationships among elements. *Biol Trace Elem Res.* 2004;102(1-3):73-82. doi:10.1385/BTER:102:1-3:073.
25. Kaur R., Patankar A. Unusual case of intraperitoneal round ligament fibroid, mimicking ovarian carcinoma. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2016;5(7). doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162145.
26. Kaniewska M., Gołofit P., Heubner M., Maake C., Kubik-Huch R. A. Suspensory Ligaments of the Female Genital Organs: MRI Evaluation with Intraoperative Correlation. *Radiographics.* 2018;38(7):2195-2211.
27. Ando H., Kaneko K., Ito F., Seo T., Ito T. Anatomy of the round ligament in female infants and children with an inguinal hernia. *British Journal of Surgery.* 1997;84(3):404-405. doi:10.1046/j.1365-2168.1997.02561.
28. Kaplan P. B., Usta U., Inal H. A., Tastekin E., Tokuc B. Neuromuscular morphometry of the uterine ligaments and vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(1):126-132. doi: 10.1002/nau.20972.
29. Khanzadyan M. L., Demura T. Features of Connective Tissue Structure of Ligaments of the Uterus in Female Genital Prolapse. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;96:498-505. doi:10.17750/KMJ2015-498.
30. Egorov I. V. *Clinical anatomy: textbook.* M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.).
31. Duda V. I., Duda V. I., Duda I. V. *Operative gynecology. Tutorial.* Mn.: Interpressservice. Book House; 2003. (In Russ.).
32. Ijpma F. F., Boddeus K. M., de Haan H. H., van Geldere D. Bilateral round ligament varicosities mimicking inguinal hernia during pregnancy. *Hernia.* 2009;13(1):85-88. doi:10.1007/s10029-008-0395-8.

33. Nguyen Q. H., Gruenewald S. M. Doppler sonography in the diagnosis of round ligament varicosities during pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(3):177-179. doi: 10.1002/jcu.20399.

34. Harper G. B., Awbrey B. J., Thomas C. G., Askin F. B. Mesothelial cysts of the round ligament simulating inguinal hernia. Report of four cases and a review of the literature. *Am J Surg*. 1986;151(4):515-517. doi:10.1016/0002-9610(86)90116-9.

35. Sheth S. S., Sonkawde R. Surgical Importance of the Round Ligament. *Journal of Gynecologic Surgery*. 1999;15(3):163–167. doi:10.1089/gyn.1999.15.163

36. Obut M., Değer U. A New Technique of Oophoropexy: Folding and Fixating of Utero-Ovarian Ligament to Round Ligament in a Patient with Recurrent Ovarian Torsion. *Case Rep Obstet Gynecol.*; 2019. doi:10.1155/2019/7647091.

НАЗНАЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПАЦИЕНТАМ КУРОРТА С ПОЗИЦИЙ ХРОНОТЕРАПИИ

Любчик В. Н., Слободян Е. И., Ревенко Н. А., Эсатова З. Э.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Любчик Вера Николаевна, д.мед.н., доцент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: veralyubchik@gmail.com

For correspondence: Vera N. Lyubchik, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: veralyubchik@gmail.com

Information about authors:

Lyubchik V. N., <http://orcid.org/0000-0002-5276-3347>

Slobodian E. I., <http://orcid.org/0000-0003-0720-5001>

Revenko N. A., <http://orcid.org/0000-0003-3218-3123>

Esatova Z. E., <https://orcid.org/0009-0006-3805-5711>

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлено обоснование назначения физических факторов пациентам курорта с позиций хронотерапии. Проанализированы информационные источники, указывающие на временные периоды назначения физических факторов у пациентов курорта, в том числе с различными хронотипами и с нарушением ритма секреции (инверсии) мелатонина как гормона адаптации. Рассмотрены применяемые в физиотерапии у детей и взрослых с хроническими заболеваниями временные параметры назначения (в течение дня) физических факторов с анализом установленных по длительности их лечебных эффектов. С позиций синдромно-патогенетического и биоритмологического подхода предложен временной алгоритм применения физических факторов у пациентов курортного этапа лечения и реабилитации. С учётом представленных в обзоре данных о совместимости и комплексного использования физиопроцедур, с позиций синдромно-патогенетического и биоритмологического подхода, возможен алгоритм назначения физиолечения пациентам курорта в первую и вторую половину дня в холодном и тёплом периодах года. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed, CyberLeninka и открытом доступе сети Интернет по следующим ключевым словам: хронопатология, хронотерапия, хронопрофилактика, физические факторы, санаторно-курортное лечение. Хронологические границы поиска: 2010-2023 годы.

Ключевые слова: хронотерапия, курорты, физические факторы.

PRESCRIPTION OF PHYSICAL FACTORS TO RESORT PATIENTS FROM THE POINT OF CHRONOTHERAPY

Lyubchik V. N., Slobodian E. I., Revenko N. A., Esatova Z. E.

Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S. I. Georgievsky» Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky», Simferopol, Russia

SUMMARY

The review presents the rationale for prescribing physical factors to resort patients from the standpoint of chronotherapy. Information sources indicating the time periods for the prescription of physical factors in resort patients, including those with different chronotypes and with a disturbance in the rhythm of secretion (inversion) of melatonin as an adaptation hormone, are analyzed. The time parameters for prescribing (during the day) physical factors used in physical therapy for children and adults with chronic diseases are taken into account, taking into account the duration of their therapeutic effects. From the standpoint of a syndromic-pathogenetic and biorhythmological approach, a time algorithm for the use of physical factors in patients at the resort stage of treatment and rehabilitation is proposed. Taking into account the compatibility and complex use of physiotherapy, from the standpoint of a syndromic-pathogenetic and biorhythmological approach, an algorithm for prescribing physiotherapy to resort patients in the first and second half of the day in the cold and warm periods of the year is proposed. The literature search was carried out in Russian and English in the databases eLibrary, PubMed, CyberLeninka and open access on the Internet using the following keywords: chronopathology, chronotherapy, chronoprophylaxis, physical factors, sanatorium-and-spa treatment. Chronological search boundaries: 2010-2023.

Key words: chronotherapy, resorts, physical factors.

Положительный лечебный эффект при обычных способах физиотерапии достигается за счёт нарушения устойчивости патологического гомеостаза, подобно выведению колебательного контура из «мёртвой точки» и мобилизации резервных возможностей саморегуляции организма [1]. Наиболее адекватным для назначения физиотерапии является период, когда вмешательство может изменить положение акрофазы – высшей точки физиологической кривой – в желательном направлении с последующей нормализацией биоритма [2]. При этом важно достижение синхронизации ритмов действующего фактора с ритмом функционирования биосистемы, а не резонанса с ней, в чем и состоит концепция биосинхронизации физиотерапевтического воздействия [3; 4].

Существует множество классификаций биологических ритмов. Ю. Ашофф (1984) подразделял ритмы относительно их периода (минутные, суточные, недельные, месячные, сезонные, годовые, ритмы пятилетние и более продолжительные). Выделяют ритмы по биологической системе (например, по ритмам популяции), а также по роду процесса, порождающего ритм (экзогенные, эндогенные); по функции, которую выполняет ритм (сна, размножения и другие). Распространённой является классификация биоритмов по частотам колебаний (Halberg F. et al., 1983). К высокочастотной зоне относят ультрадианные ритмы (длина периода до 20 час.); к среднечастотной – циркадные ритмы (длина периода 20-28 час.), к инфрадианной (28-72 час.); к низкочастотной зоне – циркасептантные (длина периода 7 ± 3 суток), циркадисептантные (14 ± 3 суток). Выделяют также ритмы циркавигинтантные (20 ± 3 суток), циркакатригигантные (30 ± 3 суток), цирканнуальные (12 ± 2 месяцев).

Согласно классификации Н. И. Моисеевой и В. Н. Сысуева (1981), выделяют пять основных классов биоритмов: ритмы высокой частоты: от доли секунды до 30 мин. (ритмы протекают на молекулярном уровне, проявляются на ЭЭГ, ЭКГ, регистрируются при дыхании, перистальтике кишечника и др.); ритмы средней частоты (от 30 мин. до 28 час., включая ультрадианные и циркадные); мезоритмы инфрадианные и циркасептантные; макроритмы с периодом от 20 дней до 1 года и метаритмы (с периодом 10 лет и более).

Многими авторами выделяются ритмы по уровню организации (клеточные, органные, организменные, популяционные), по форме колебаний (импульсные, синусоидальные, релаксационные, смешанные), по зависимости от экзогенных влияний (солнечно-суточные, лунно-суточные, лунно-месячные, годовые и другие). За открытие молекулярных механизмов, лежащих в основе циркадных ритмов, в 2017 году Нобелевской

премии в области физиологии и медицины удостоились Джеффри Холл, Майкл Росбаш, Майкл Янг. Ими были обнаружены дополнительные белки, которые заставляют ген *period* работать, и белки, с помощью которых свет синхронизирует биологические часы (или при резкой смене часовых поясов вызывает джетлаг) [5]. Нарушение естественного хода биологических ритмов и их взаимной согласованности, что является обязательным компонентом общего адаптационного синдрома, по определению Б. С. Алякринского характеризуется как десинхроноз [3].

Функционирование околосоточной (циркадианной) системы достигается светочувствительными нейронами сетчатки и ретиногипоталамическим трактом; внутренним циркадианным осциллятором; сигнальными путями, по которым информация передается от центрального регулятора к периферическим генераторам ритмов; периферическими генераторами ритмов – часовыми генами и белками в периферических клетках. В регуляции циркадного ритма важную генетическую и эпигенетическую роль играет мелатонин [6; 7].

Все ритмические проявления в организме взаимосвязаны и образуют общую структуру, основой которой является циркадианный ритм, имеющий генетическую природу. Хронобиологический подход должен рассматриваться как универсальный, применимый ко всем уровням организации живого [8]. Определяющими условиями для внедрения фундаментальных знаний хронобиологии в практическое здравоохранение (хрономедицину) являются: разработка универсальных критериев методологии сбора, анализа и интерпретации результатов динамических наблюдений – и разработка простого и точного метода оценки фазы эндогенного циркадного ритма [9]. В терапии и педиатрии хронотерапия – основа повышения эффективности лечения [10].

Участие мелатонина как биоритмологического фактора и как гормона адаптации в активности стресс-лимитирующей системы отмечено при различных заболеваниях. Так, у 120 детей с экстрасистолической аритмией в условиях кардиоревматологического санатория выявлено достоверно статистически значимое повышение уровня дневного мелатонина и снижение уровня ночного мелатонина. При этом расхождение данных уровня дневного и ночного мелатонина отмечались у детей в возрасте 10-13 лет, что отражало неустойчивость адаптационного процесса в периоде раннего полового созревания. Наиболее достоверное снижение дневного и повышение ночного мелатонина выявлено в группе с применением амплипульстерапии и электросна в комплексе санаторно-курортного лечения, про-

водимого в первую половину дня, результаты лечения сохранились при обследовании детей через 6 месяцев [11].

По данным обследования 246 больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) в возрасте от 7 до 17 лет, из них у 120 детей на стационарном этапе лечения и у 126 – на санаторно-курортном этапе – выявлено нарушение ритма секреции (инверсия) мелатонина, что свидетельствовало о формировании внутреннего десинхроноза. Модулирующее влияние мелатонина проявлялось в синергизме относительно продукции кортизола надпочечниками и в антагонизме – относительно гипофизарной продукции АКТГ [12].

Состояние стресс-лимитирующей системы у 144 детей в возрасте от 6 до 16 лет, больных хроническим пиелонефритом в клинико-лабораторной ремиссии, диагностировали посредством определения продукции мелатонина на основании экскреции его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в ночной (сбор в 6.00 часов) и дневной (сбор в 18.00 часов) порциях мочи. У детей преобладал вторичный хронический пиелонефрит (81,2%), большинство составляли девочки (81,2%). Определение 6-СОМТ выявило статистически значимое снижение ночного пикового значения и увеличение дневного показателя у детей с первичным и вторичным пиелонефритом [13].

У школьников система хронобиологической регуляции физической и умственной активности учеников напрямую зависит от биоритмологического статуса, который определяется деятельностью биологических часов организма (эпифиза и его гормона – мессенджера мелатонина) [14]. У школьников 10-11 классов определена структура биоритмов в период учёбы, экзаменов и рассмотрены методы хронокоррекции и хронопрофилактики с помощью мелатонина и комплексных фитoadаптогенов [15]. Вследствие этого принципиально важно так построить лечебный комплекс, чтобы составляющие его методы усиливали влияние каждого из них на патологический процесс и способствовали восстановлению временной организации жизнедеятельности, синхронизации биоритмов важнейших систем организма [16].

По соотношению серотонина и мелатонина можно предполагать более высокие уровни артериального давления и дислипидемии у детей с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. По данным наблюдения за 150 детьми в возрасте от 10 до 17 лет артериальная гипертензия и метаболический синдром сопровождается изменением в системе серотонин/мелатонин (СТ/МТ), в виде повышения содержания серотонина в сыворотке крови и снижения уровня метаболитов мелатонина. Чем выше уровень серотонина

и коэффициента СТ/МТ, тем более выявляются высокие уровни артериального давления, дислипидемии и параметров физического развития [17]. Для прогнозирования течения хронического пиелонефрита у детей также были предложены хронобиологические критерии [18].

При различных заболеваниях у детей и взрослых выявлены сезонные биоритмы обострений хронических заболеваний и определены меры вторичной профилактики. В сезонной вариабельности многих физиологических процессов фото-период рассматривается как основной временной интегратор физиологических систем [19].

По данным Н. П. Степаненко и соавт. (2010), при ожирении у детей наибольшая динамика редукции массы тела, и нормализация гормонально-метаболического статуса прослеживается с августа по ноябрь. При хроническом панкреатите у взрослых отмечена результативность превентивной физиотерапии (с применением переменного магнитного поля, интерференцтерапии по методике электросна и гальванофореза ГОМК на фоне искусственных йодобромных соляных ванн) в первой декаде февраля и в последней декаде августа [20]. При хроническом холецистите максимум эффективности физиотерапии наблюдался в периоде март-май (при назначении КВЧ, магнитолазерной терапии, жемчужных ванн [21].

Известны сезонные изменения гемодинамических и гемореологических показателей при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [22-25]. В условиях Севера организм человека, приехавшего из низких широт, сталкивается с сезонной асимметрией, более выраженной в зимний и летний сезоны года [26]. Сезонные различия клинико-функциональных, лабораторных и психоэмоциональных показателей у детей и взрослых выявлены при заболеваниях дыхательной системы [27; 28]. Отмечены сезонные различия результативности санаторно-курортного лечения детей с заболеваниями опорно-двигательной системы [30; 31].

Сезонные ритмы связаны с инфра- и циркадианными. Для большинства показателей функционирования организма человека характерны околосоточные ритмы. Доказано, что частота вариаций суточных ритмов у больных гипертонической болезнью сходна с распределением хронотипов среди здоровых лиц [32-34].

У здоровых людей и у пациентов с рядом хронических заболеваний в течение суток изменяются концентрации сердечных тропонинов. Нарушение суточного ритма у взрослых, вызванного, например, посменной (ночной) работой, может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья, к повышению риска развития онкологических, метаболических, сердечно-сосудистых

и других заболеваний [35]. У больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией наблюдаются суточные изменения функции возбудимости и проводимости миокарда: возбудимость возрастает в дневные и ранние вечерние часы, проводимость ухудшается ночью. По данным анализа суточных колебаний депрессии сегмента ST выявлено, что депрессия ST (на 1 мм и больше) наблюдалась в дневные и ранние вечерние часы (в 68,0% случаев), ночная ишемия выявлена в 32,0% случаев [36].

Собственные характеристические частоты организма человека (самоорганизующейся и самосогласованной системы) определяются генотипом. В информационном обмене с окружающей средой частотные проявления самосогласованной системы как целостной организации (подчиняющейся закономерностям внутреннего развития биосистемы) определяются фенотипом [36; 37]. Уровень мелатонина (и соотношения СТ/МТ), его циркадные вариации как проявления микроритма относятся к проявлениям генотипа. Сезонные биоритмологические проявления, относящиеся к проявлениям макроритма, относятся к особенностям фенотипа. Вынужденная перестройка хронотипа (например, из дневного варианта в утренний) также отражает адаптивные возможности фенотипа. Хронотип (особенность суточных ритмов человека) можно рассматривать как отражение биоритмологических характеристик генотипа и фенотипа.

Околосуточные (циркадианные) ритмы, свойственные многим функциональным системам, определяют периодичность воздействия физиотерапевтического фактора – 1 раз в сутки. В лечении и реабилитации важно скомпоновать комплекс физических факторов, применяемых в течение дня, оказывающий оптимальную результативность. Процедуры общего воздействия (гидро-, бальнеолечебные, грязевые) не сочетаются между собой в один день, поскольку период последствия, как правило, длится более суток; второй день после приёма таких процедур должен быть «днём отдыха». В один день целесообразно назначать одну процедуру общего воздействия, и только у пациентов с высокими адаптивными свойствами сердечно-сосудистой системы, находящимися в стадии ремиссии, допустимо использование двух процедур генерализованного влияния при условии достаточного (4-6 часового) перерыва между ними. Местное воздействие физическим фактором целесообразно назначать непосредственно перед общим (для усиления очаговой реакции) или через 2-3 часа после процедур общего воздействия, требующих отдыха и восстановления. Общие светолечебные

процедуры предшествуют водным процедурам, местные – проводятся после них.

В утренние часы человек оптимально реагирует на холодовые процедуры, во второй половине дня – на тепловые. Учитывая повышенную активность симпатической нервной системы в утренние часы и нарастающую активность парасимпатической системы в вечерние часы – тонизирующий массаж предпочтительно проводить в первой половине дня, седатирующий – во второй. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий, основанная на биоритмологическом подходе, особенно важна при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, так как внутренними часами организма регулируются и реакции на физиотерапевтические и другие воздействия, в частности, на гидротерапию [37; 38].

По данным Феррарио В. Ф. и соавт. (1984), назначение местных грязевых аппликаций и последующих минеральных ванн у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при проведении процедур в 6.40 мин. показало нарушение циркадных ритмов оральной температуры (с заменой на 12-часовые), чего не наблюдалось при физиолечении, проводимом в 10.40 мин.

Грязелечение и бальнеотерапия у пациентов курорта проводятся в комплексе с климато-двигательным режимом. По данным Е.И.Сорокиной (1989), дозированная ходьба проводится в комплексе назначаемых физиопроцедур с 11.00 до 13.00 час. (в тёплые дни она может проводиться с 7.30 до 9.00 час.), во вторую половину дня рекомендуемое время – 17.00 до 18.00 час. При этом в условиях жаркого субкомфорта 2/3 рекомендуемых нагрузок приходится на утренние часы, 1/3 – на вечерние.

При планировании курса скандинавской ходьбы у подростков необходимо учитывать тип исходного вегетативного тонуса и правильно выбирать время проведения занятий: при ваготонии их следует проводить в вечернее время, при симпатикотонии — в утренние часы [39]. Занятия скандинавской ходьбой в фиксированное время у детей с дефектом межжелудочковой перегородки (с хирургической коррекцией у 25, без коррекции у 20 детей) проводились 3 раза в неделю в течение 12 недель, продолжительность занятий постепенно увеличивалась с 15 до 30-40 минут. Скандинавская ходьба у детей в возрасте от 8 до 18 лет с дефектом межжелудочковой перегородки проявила себя как эффективный метод физической реабилитации [40].

Массаж и электрофорез лекарственных средств лучше применять в разные дни, при их проведении в один день электрофорез следует назначать через 30-60 мин. после массажа или за 2-3 часа перед ним. Массаж должен предше-

ствовать ультразвуку и фонофорезу лекарственных средств. При наличии болевых синдромов перед воздействием диадинамическими (ДДТ) или синусоидально модулированными токами (СМТ) проводится как предшествующая процедура «согревающий» массаж в виде поглаживания и глубокого нежного разминания; при тугоподвижности суставов проводится массаж, затем – лечебная гимнастика. Благоприятное действие оказывает массаж после процедур электростимуляции. При необходимости использования в один день массажа и методов высокочастотной физиотерапии (УВЧ, микроволновой терапии) – массаж проводится через 2-3 часа после неё. Лечебный массаж можно назначать до процедуры электрофореза или через 2 часа после него. При гальванизации по глазнично-затылочной методике или области шейных симпатических узлов массаж можно назначать до и после физиопроцедуры с любыми интервалами, как и при комбинировании массажа с аэрозольтерапией и аэроионизацией.

Пресные и минеральные ванны можно применять в один день с массажем, при этом массаж назначается за 30 мин. до водной процедуры или спустя 1-2 часа после неё. При сочетании в комплексе лечения лечебных ванн и электролечения – массаж рекомендуется назначать в один день с ваннами. При комбинации с сауной массаж проводится сразу после выхода из парного отделения. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы рекомендуется проведение массажа, затем через 30-60 мин. – лечебной гимнастики и через 60-90 мин. – бальнеотерапии. При комбинировании лечебной гимнастики с теплотечением или светолечением занятия ЛФК проводятся или до, или после грязелечения (в зависимости от лечебных целей) и светолечения [37; 38].

Бальнеотерапия проводится через 1-1,5 часа после лечебной гимнастики с последующим отдыхом после ванн в течение 1-2 часов. У пациентов кардиологического профиля йодобромные и углекислые ванны в интервале 11-12 час, вызывают более благоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, чем при приеме ванн в утренние часы (9.30-10 час.). И. Е. Оранским и В. С. Улашиком (1980) были отмечены более благоприятные ответные реакции у пациентов с ИБС при приеме йодобромных ванн после 12 час. С целью улучшения вегетативной регуляции работы сердца непосредственно перед лечебной гимнастикой можно назначать гальванизацию воротниковой области и методики применения переменного магнитного поля (ПеМП). Снижение симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему после электротерапевтических процедур способствует экономизации метаболического обеспечения работы сердца. Утренние

часы – оптимальное время для гальванофореза лекарственных средств, электрофореза гепарина, действия дециметровой терапии на область надпочечников.

У пациентов с церебральным атеросклерозом после приема йодобромных ванн в интервале 9.00-9.30 час., отмечено улучшение в 72,0%, в интервале 13.00-13.30 – в 84,0%, в 16.00-16.30 час. – в 88,0% [2]. У взрослых пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца отмечены изменения биологических ритмов (со значительным сдвигом акрофазы), вследствие чего бальнеотерапия рекомендована им во вторую половину дня. Лечебная физическая культура (ЛФК), проводимая преимущественно в первую половину дня, и пелоидотерапия сакской лечебной грязью оказывают преимущественно положительное статистически значимое влияние на динамику выявленных синдромов у пациентов с гипертонической болезнью. ЛФК и солнечные ванны (получаемые преимущественно в первую половину дня) оказывают преимущественно положительное статистически значимое влияние у пациентов с церебральным атеросклерозом [41].

У пациентов с дисфункциями жёлчного пузыря предложен комплекс назначений физиотерапии с назначением лазеротерапии после процедуры гальванизации области жёлчного пузыря (с 12 до 13 час.) на фоне хлоридных натриевых ванн (проводимых с 14 до 15 час.) и с чередованием лазеротерапии с КВЧ на область правого подреберья и грудины. По данным использования биоритмологических подходов в грязелечении детей с холециститом (Ю. В. Кочергин, 2006), у больных хроническим холециститом для повышения эффективности лечебного комплекса, включавшего проведение поперечной гальванизации области эпигастрия, КВЧ и хлоридных натриевых ванн – предложено учитывать восходящую фазу ритма жёлчного пузыря. Ранее у детей с хроническим холециститом наиболее адекватная реакция физиологических систем отмечена при назначении грязевых аппликаций в период снижения активности симпатического звена и начала активации парасимпатического (12.00 - 13.30 час.) – с эффективностью $82 \pm 7\%$. При грязелечении в утренние часы (9.00 - 9.30 час.) эффективность составила $50 \pm 10\%$ [42; 43].

Исследования циркадных ритмов показателей экскреторной функции поджелудочной железы и реогепаатографии указывают на определенный ритм её активности с акрофазами, приходящими на 8-11 и 13-15 часов, что может являться ориентиром назначения процедур при хроническом панкреатите и позволяет повысить непосредственные результаты лечения на 11,4-18,3%. Отчетливым хронотерапевтическим эффектом

при хроническом панкреатите обладает ПемП, которое применяется в послеобеденные часы – и интерференцтерапия по методике электросна, для которой временем наибольшего благоприятствования являются утренние часы [44].

Определённую привязку к приёму пищи – и ко времени дня – имеет внутренний приём питьевой минеральной воды: например, при гиперкинетической функции жёлчного пузыря гидрокарбонатно-хлоридные воды применяют в тёплом виде за 40-45 минут до еды, при гипокинетической функции – те же воды комнатной температуры принимают за 60-90 минут до еды, 3 раза в день. Так, при дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии гидрокарбонатную магниевую-кальциевую воду Крыма с повышенным содержанием органических веществ «Савлук-Су» применяют в тёплом виде за 60-90 минут до еды, 5-6 раз в день [45].

Циркадность играет роль в восстановлении клеток кожи. Наиболее интенсивно восстановление происходит ранним утром: запускает этот процесс энзим 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1), синтез которого обеспечивают особые циркадные гены, просыпающиеся в фазе глубокого сна [46].

По данным Н. А. Агаджаняна, Д. Г. Губина, нарушение биоритмики организма имеет механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Известно, что лучшее время для электросна (с частотой 10-100 Гц) – 12.30-13 часов. Электросон вызывает повышение продукции эндорфинов, которые имеют свой суточный ритм. Для синхронизации биоэлектрической активности мозга и нормализации сна необходим индивидуальный подбор частоты сигнала: навязывание ритма происходит лишь тогда, когда внешний импульс совпадает с соответствующей фазой собственного ритма мозга, иначе возможен парадоксальный эффект. Применение электросна в неадекватное время (в 16-19 часов) может нарушить этот ритм и вызвать нежелательные последствия: невротизацию, нарушение сна. Электросон должен проводиться с интервалом в 1-1,5 часа после занятий ЛФК.

В большинстве случаев процедуры лазеротерапии рекомендуется проводить ежедневно в первой половине дня. Биосинхронизация временных параметров воздействия лазерного излучения с индивидуальными эндогенными биоритмами пациента – один из самых перспективных способов повышения её эффективности. По данным С. В. Москвина (2014), наилучшие результаты лечения многих заболеваний достигаются именно в режиме биоритмов, при этом чаще всего используют импульсные инфракрасные лазеры с частотой 1500–10 000 Гц, с

экспозицией 5 мин. Курс состоит из 5-7 и более процедур, проводится 2-3 раза в году, оптимальное время процедур: 9-11 час. После процедуры лазеропунктуры в течение примерно 1 часа возможны колебания артериального давления, вследствие чего пациентам необходим отдых в течение 30-60 мин. Процедуры общего воздействия (ванны, массаж при большой площади воздействия) проводят за 2-3 часа до лазеротерапии [47].

Учитывая литературные данные, целесообразно (прежде всего для детей) назначение процедур общего воздействия (ванны, грязелечение при аппликациях более чем на четверть тела, электросон, а также транскраниальные методики, электротерапия по методике электросна) – через день. Примерным оптимальным вариантом назначения физиолечения пациентам курорта в первую и вторую половину дня является следующий (таблица 1).

В тёплые месяцы года при назначении климатолечения в первую половину дня примерный вариант назначений физических факторов может быть следующим (таблица 2).

Вариации суточных ритмов по опроснику Хорна-Остберга связывают с определённым хронотипом человека (утренним, дневным или вечерним). У пациентов с вечерним хронотипом артериальное давление ночью выше, чем днём, а с утренним типом биоритма систолическое артериальное давление днём выше, чем ночью. У больных гипертонической болезнью при вечернем хронотипе грязелечение на область суставов и сероводородные ванны лучше проводить во вторую половину дня, при утреннем хронотипе – проводить днём. При проведении у 76 детей однородных комплексов санаторно-курортного лечения в промежутке от 9 до 12 часов – коэффициент достигнутых результатов оказался наименьшим у детей вечернего хронотипа («совы»). У детей с рецидивирующим бронхитом и хроническим тонзиллитом с утренним хронотипом («жаворонки») выявлены наибольшие показатели оценки эффективности лечения. Более адекватная реакция кардиореспираторной системы и её оптимальный вегетативный контроль при нерегулярных информационных нагрузках в течение дня присущи студентам «голубям» (дневной хронотип выявлен у 56), а менее – «совам» (у 104 студентов) и «жаворонкам» (у 100 студентов). С учётом полученных данных пациентам с утренним и дневным хронотипом целесообразно проведение курортной терапии в первую половину дня в интервале 9-12 час., пациентам с вечерним хронотипом – в интервале 12-13 час. В последние годы выделяют 6 хронотипов: утренний (жаворонки); вечерний (совы); высокоактивный (активен в течение всего дня); дневной сонный тип

Таблица 1. Примерный алгоритм назначения физиолечения в условиях курорта в первую и вторую половину дня в холодные месяцы года.**Table 1. An approximate algorithm for prescribing physiotherapy in a resort in the first and second half of the day during the cold months of the year.**

Время	Вид процедуры	Вариант
9.00-9.30	Гальванизация воротниковой области или дециметровая терапия области надпочечников	То же
9.30-10.00	Лечебная гимнастика	То же
10.00-10.30	Лечебный массаж	Гидротерапия, или бальнеотерапия, или грязелечение по методикам общего воздействия
10.30-11.30	Магнитотерапия, или ультразвуковая терапия, или грязелечение по местным или рефлекторно-сегментарным методикам, или лазеротерапия	Отдых после процедуры
11.30-12.00	Ингаляционная или галоингаляционная терапия, или аэрофитотерапия	Ингаляционная или галоингаляционная терапия
12.00-13.00	Электросонотерапия	Лечебный массаж или лазеротерапия
15.00-16.30	Аэротерапия, прогулки в парке или спортивные игры, или аэроионотерапия	То же
16.30-18.00	Лечебная ходьба, скандинавская ходьба или ближний туризм	То же

Таблица 2. Примерный алгоритм назначения физиолечения в условиях курорта в первую и вторую половину дня в тёплые месяцы года.**Table 2. Approximate algorithm for prescribing physiotherapy in a resort in the first and second half of the day in the warm months of the year**

Время	Вид процедуры	Вариант
9.00-9.30	Лечебная гимнастика	То же или лечебный массаж
9.30-11.00	Климатолечение на лечебном пляже	То же – через день, в дни, свободные от назначения методов общего воздействия; в дни без таких назначений – лечебная гимнастика, ингаляционная или галоингаляционная терапия
11.00-12.00	Электролечение, или магнитотерапия, или ультразвуковая терапия, или грязелечение по местным или рефлекторно-сегментарным методикам, или лазеротерапия	Электролечение, или гидротерапия, или бальнеотерапия, или грязелечение по методикам общего воздействия – через день
12.00-13.00	Ингаляционная или галоингаляционная терапия, или лечебный массаж, или электросонотерапия	Отдых после процедуры
15.00-18.00	Прогулки вдоль моря, аэроионотерапия или климатолечение на пляже или лечебная ходьба, скандинавская ходьба, или спортивные игры, или ближний туризм	Прогулки вдоль моря, климатолечение на пляже – индивидуально, или лечебная гимнастика, или дозированная ходьба, скандинавская ходьба
12.00-13.00	Электросонотерапия	Лечебный массаж или лазеротерапия
15.00-16.30	Аэротерапия, прогулки в парке или спортивные игры, или аэроионотерапия	То же
16.30-18.00	Лечебная ходьба, скандинавская ходьба или ближний туризм	То же

(активен утром и вечером, а не днём); дневной активный тип (активен днём); умеренно-активный тип (со снижением активности в течение дня) [48-50].

В последние десятилетия активно предпринимались попытки биосинхронизации параметров физических факторов с ритмами пульса, дыхания и с показателями функциональной диагностики.

Ещё в прошлом столетии для лечения больных артериальной гипертензией был внедрён метод биосинхронизирующей диадинамотерапии [51], при заболеваниях пародонта – метод биосинхронизирующей вакуум-дарсонвализации, предложен метод воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы. Проводятся многоцентровые исследования по вопросам хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии. Сочетание методов хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии с синхронизацией физиотерапевтических воздействий и ритмов пульса и дыхания обеспечивает одновременно диагностику на ранней доклинической стадии большого числа заболеваний и контроль эффективности проводимого лечения [52; 53].

Для выявления связей в биологических и химических осцилляторных сетях, известных как сложные сети и которые являются основой циркадных ритмов, разработан метод оценки синхронизации клеток [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень мелатонина (и соотношения серотонина и мелатонина), его циркадные вариации как проявления микроритма относятся к проявлениям генотипа. Сезонные биоритмологические проявления, относящиеся к проявлениям макроритма, относятся к особенностям фенотипа и связаны с циркадианными. Учитывая инверсию продукции мелатонина у здоровых и у детей и взрослых с различными заболеваниями, отражающую состояние десинхроноза, для обеспечения индивидуального и персонализированного подхода к физиолечению и физиопрофилактике – важным диагностическим подспорьем является определение уровня мелатонина (экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина) у пациентов курорта. Пациентам с утренним и дневным хронотипом целесообразно проведение курортной терапии в первую половину дня в интервале 9-12 час., пациентам с вечерним хронотипом – у детей и взрослых в интервале 12-13 час., или у взрослых во второй половине дня. С учётом совместимости и комплексного использования физиопроцедур, с позиций синдромно-патогенетического и биоритмологического подхода предложен алгоритм назначения физиолечения пациентам курорта в

первую и вторую половину дня в холодном и тёплом периодах года.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Загускин С. Л. Интерактивный режим хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов. Клиническая медицина. 2000;8:17–22.
2. Улащик В. С. Очерки общей физиотерапии. Минск: Наука і тэхніка; 1994.
3. Быков А. Т., Чернышёв А. В., Дроздова В. И. Профилактика и лечение десинхронозов. Курортная медицина. 2018;3:4-13.
4. Илларионов В. Е. Научно-практические основы информационной медицины. Москва: URSS; 2019.
5. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more-occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. Cellular and molecular life sciences. 2008;65(13):2001-18. doi:10.1007/s00018-008-8001-x.
6. Три гена джетлага: за что дали Нобелевскую премию по физиологии и медицине 2017 года. Обзор первой премии Нобелевской недели от Indicator.Ru. 2017. URL: <https://indicator.ru/medicine/kto-poluchil-nobelevskuyu-premiyu-po-fiziologii-i-medicine-2017.htm> (Дата обращения: 29.05.2024).
7. Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. Бюллетень науки и практики. 2019;5(7):71-85. doi: 10.33619/2414-2948/44/08.
8. Чибисов С. М., Дементьев М. В., Харлицкая Е. В. Аналитическая биоритмология. Хронобиология и хрономедицина: монография. Под ред. С. М. Чибисова, С. И. Рапопорта, М. Л. Благоднарова. Москва: РУДН; 2018:434-470.
9. Губин Д. Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины. Тюменский медицинский журнал. 2019;21 (1):20-40. doi:10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40.
10. Неудахин Е. В. Хронотерапия в педиатрии – основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(6):7-14. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14.
11. Каладзе Н. Н., Швец А. В., Ревенко Н. А., Мельцева Е. М. Влияние амплипульстерапии и электросонтерапии на состояние биоритмологической гормональной активности детей с экстра-систолической аритмией на санаторно-курорт-

- ном этапе реабилитации. Вестник физиотерапии и курортологии. 2017;23(2):25-33.
12. Каладзе Н. Н., Кабатова И. Н. Эпифизарно-гипофизарная регуляция у больных ювенильным ревматоидным артритом. Вестник физиотерапии и курортологии. 2017;23(3):63-68.
13. Слободян Е. И., Каладзе Н. Н., Говдалюк А. Л., Мельцева Е. М. Гормоны адаптации больных хроническим пиелонефритом под воздействием комплексного санаторно-курортного лечения с включением нативного грязелечения. Вестник физиотерапии и курортологии. 2018;2:52-57.
14. Башкирева А. В., Башкирева Т. В., Северин А. Е., Чибисов С. М. Хронобиологический подход в исследованиях психического здоровья учащихся в современных условиях инклюзивного образования. Курортная медицина. 2018;3:102-105.
15. Датиева Ф. С., Тагаева И. Р., Березова Д. Т., Гадиева В. А., Такоева Е. А., Мерденова Л. А., Хетагурова Л. Г., Ботоева Н. К. Интегративные методы хронодиагностики и хронопрофилактики в структуре хрономониторинга уровня здоровья. Хронобиология и хрономедицина: монография. Под ред. С. М. Чибисова, С. И. Рапопорта, М. Л. Благоднарова. Москва: РУДН; 2018:676-704.
16. Соболева Е. М. Ювенильный ревматоидный артрит: современные достижения и перспективы лечения и реабилитации. Вестник физиотерапии и курортологии. 2022;4:59-66. doi:10.37279/2413-0478-2022-28-4-60-66.
17. Ашихмина Е. П., Жданова Е. В., Лебедева К. А., Назаренко Е. В. Хронобиологические критерии прогнозирования течения хронического пиелонефрита у детей. Курортная медицина. 2018;3:20-22.
18. Ревенко Н. А., Каладзе Н. Н., Алешина О. К. Взаимосвязь уровня серотонин/мелатонин как биоритмологический механизм реабилитации детей с артериальной гипертензией. Вестник физиотерапии и курортологии. 2020;2:19-25. doi:10.37279/2413-0478-2020-26-2-20-25
19. Заморский И. И. Фотопериод как основной временной интегратор. Современные вопросы биомедицины. 2018;2(3):80-92.
20. Фёдоров А. А., Оранский И. Е., Гуляев В. Ю., Чудинова О. А., Самохвалова Г. Н. Хронопатология и хронотерапия хронического панкреатита. Вопросы курортологии. 2007;1:26-29.
21. Угольников О. И., Поддубная О. А., Левицкий Е. Ф., Ляпунова И. Ю., Голосова О. Е. Разработка медицинских технологий санаторно-курортной реабилитации больных, страдающих патологией билиарной системы, с учетом особенностей окологодных биоритмов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011;4:19-21.
22. Смирнова М. И., Горбунов В. М., Волков Д. А., Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Деев А. Д., Кошляевская Я. Н., Белова Е. Н., Калинина А. М., Андреева Г. Ф., Платонова Е. В., Романчук С. В., Назарова О. А., Белова О. А., Рачкова С. А., Соколова Н. С., Кравцова Е. И., Долотовская П. В., Довгалевский П. Я., Фурман Н. В., Пучиньян Н. Ф. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. Профилактическая медицина. 2015;6:78-86.
23. Паршина С. С., Самсонов С. Н., Афанасьева Т. Н., Глухова Н. А. Сезонные гемореологические эффекты гомеопатии при нестабильной стенокардии и геомагнитная возмущенность. Психосоматические и интегративные исследования 2018;4:04-05.
24. Паршина С. С., Киричук В. Ф., Токаева Л. К. Сезонные биоритмы гемореологических показателей в 11-летнем солнечном цикле в норме и при патологии. Хронобиология и хрономедицина: монография. Под ред. С. М. Чибисова, С. И. Рапопорта, М. Л. Благоднарова. Москва: РУДН; 2018:108-134.
25. Бредихина Е. Ю., Смирнова И. Н., Левицкий Е. Ф., Барабаш Л. В. Сезонные изменения биохимических показателей крови и их динамика на фоне санаторно-курортного лечения у больных гипертонической болезнью. Курортная медицина. 2018;3:29-31.
26. Датиева Ф. С. Современные аспекты хроноадаптации и дезадаптации человека. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(6):71-78.
27. Иващенко А. С., Мизин В. И., Дудченко Л. Ш., Каладзе Н. Н., Пирогова М. Е., Беляева С. Н. Реабилитация больных бронхиальной астмой на Южном берегу Крыма в различные сезоны года. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019;1(72):47-53. doi:10.12737/article5d0ac4b57b5492.68074689.
28. Любчик В. Н. Медицинская оценка климатических условий Евпаторийского курорта: монография. Москва: Инфра-М; 2023.
29. Любчик В. Н., Курганова А. В., Озеров И. А. Сезонные различия медицинской результативности санаторно-курортного лечения детей со сколиотической болезнью. Материалы XIX Конгресса физиотерапевтов, курортологов и педиатров РК; Апрель 18-19, 2019; Евпатория. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019;2:129-130.
30. Любчик В. Н., Креслов А. И., Озеров И. А. Сравнительная балльная оценка эффективности санаторно-курортного лечения детей с болезнью

Легг-Кальве-Пертеса в весеннем и осеннем сезонах года. Материалы юбилейной научно-практ. конф. с международным участием «Акт. вопросы педиатрии, детской ортопедии и неврологии, проблемные вопросы лечения взрослых...»; Сентябрь 10-13, 2020. Евпатория. Вестник физиотерапии и курортологии. 2020;3(26):134-135.

31. Галимова А. Г., Толстихин А. Н., Кудрявцев М. Д., Колодочкин А. А. Взаимосвязь инфрадианных биологических ритмов с циркадианными и сезонными ритмами и их влияние на функциональное состояние человека. Фундаментальные аспекты психического здоровья. 2019;3:21-26.

32. Stenvers D. J., Scheer F. A. J. L., Schrauwen P. Circadian clocks and insulin resistance. *Nature reviews endocrinology*. 2019;15(2):75-89. doi: 10.1038/s41574-018-0122-1.

33. Зенина О. Ю., Макарова И. И., Игнатова Ю. П., Аксенова А. В. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Экология человека*. 2016;1:25-33.

34. Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4061. doi:10.15829/1560-4071-2020-4061.

35. Григорян С. В., Азарапетян Л. Г. Хрономедицина в кардиологии. *Хронобиология и хрономедицина: монография*. Под ред. С. М. Чибисова, С. И. Рапопорта, М. Л. Благоданова. Москва: РУДН; 2018:652-675.

36. Этюды физиотерапии и курортологии: часть восьмая. Под ред. Н. Н. Богданова. Симферополь-Ялта; 2012.

37. Хан М. А., Разумов А. Н., Корчажкина Н. Б., Погонченкова И. В. *Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

38. Пономаренко Г. Н. *Медицинская реабилитация*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021.

39. Нежкина Н. Н., Кулигин О. В., Спивак Е. М., Кизеев М. В. Персонализация программ скандинавской ходьбы в условиях медицинского центра санаторного типа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(4):42-48.

40. Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю., Ревенко Н. А. Влияние занятий скандинавской ходьбы на функциональное состояние детей с дефектом межжелудочковой перегородки. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2019;1:54-58.

41. Мизин В. И., Яновский Т. С., Ежов В. В., Царев А. Ю. Синдромно-ориентированная медицинская физиотерапевтическая реабилитация при болезнях системы кровообращения на кли-

матическом курорте. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2022;3:16-23.

42. Поддубная О. А., Угольников О. И., Левицкая Т. Е. Хронофизиотерапия больных с дисфункциями жёлчного пузыря и дисхолией на фоне психовегетативного дисбаланса. *Физиотерапия, бальнеотерапия и реабилитация*. 2014;3:12-18.

43. Поддубная О. А. Хронореабилитация больных хроническим холециститом и дисфункцией жёлчного пузыря и описторхозом. *Вопросы курортологии*. 2017;2:29-35.

44. Фёдоров А. А., Оранский И. Е., Гуляев В. Ю., Кочергин Ю. В. Циркадные ритмы и суточная оптимизация физиобальнеотерапии больных хроническим панкреатитом. *Курортная медицина*. 2018;3:94-97.

45. Любчик В. Н., Буглак Н. П., Пушкова Т. Н., Мельцева Е. М. *Лечебное применение натуральных минеральных питьевых вод Республики Крым у взрослых и детей: учебно-методические рекомендации*. Симферополь; 2016.

46. Циркадные ритмы и сбалансированное состояние кожи. 2021. URL: <https://www.femegyl.ru/press/articles/krasota-v-detalyakh/tsirkadnyeritmy-i-sbalansirovannoe-sostoyanie-kozhi/> (Дата обращения: 20.11.2023).

47. Москвин С. В. *Эффективность лазерной терапии*. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. Москва-Тверь; Издательство «Триада»; 2014.

48. Илларионов В. Е. *Теория и практика лазерной терапии: учебное руководство*. Москва: URSS; 2017.

49. Любчик В. Н., Курганова А. В., Татаурова В. П. Ближайшая результативность санаторно-курортного лечения детей с разными хронотипами («жаворонки», «голуби» и «совы»). *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016;4:29-37.

50. Бельчикова Е. Не только «совы» и «жаворонки»: 6 основных хронотипов человека. 2022. URL: <https://www.mentoday.ru/health/body/ne-tolko-sovy-i-zhavoronki-6-osnovnyh-hronotipov-cheloveka/> (Дата обращения: 29.05.2024).

51. Павленко С. И., Ведясова О. А. Динамика дыхания и variability сердечного ритма при умственной работе у студентов «жаворонков», «голубей» и «сов». *Курортная медицина*. 2018;3:60-62.

52. Слепушкин В. Д., Абазова И. С., Кишев А. Х., Цориев Г. В., Бестаев Г. Г., Осканова М. Ю., Ахильгова Л.И. Многоцентровые исследования по вопросам хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии. *Курортная медицина*. 2018;3:81-83.

53. Загускин С. Л., Веригин С. В. Персонализированная профилактическая хрономедицина: интеграция подходов западной и восточной ме-

дицины. *Пространство и Время*. 2017;1(27):234–246.

54. Рябов А. Ю. Биоуправляемая механокинезитерапия в комплексной реабилитации артрозов в условиях санатория. *Вопросы курортологии*. 2023;100(3):176.

55. In sync: how cells make connections could impact circadian rhythm. 2018. URL: <http://www.sciencedaily.com/releases/2018/08/180827180755.htm> (Access date: 20.11.2023).

REFERENCES

1. Komarov F. I., Rapoport S. I., Zaguskin S. L. Interactive mode of chronodiagnosics and bio-controlled chronophysiotherapy for certain diseases of internal organs. *Clinical Medicine*. 2000;8:17-22. (In Russ.).

2. Ulashchik V. S. Essays on general physiotherapy. Minsk: "Navuka i tehnika". 1994. (In Russ.).

3. Bykov A. T., Chernyshev A. V., Drozdova V. I. Prevention and treatment of desynchronosis. *Spa medicine*. 2018;4-12.

4. Illarionov V. E. Scientific and practical foundations of information medicine. M: URSS 2019. (In Russ.).

5. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more-occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(13):2001-2018. doi:10.1007/s00018-008-8001-x.

6. The three jetlag genes: for which they were awarded the 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. 2023. URL: <https://indicator.ru/medicine/kto-poluchil-nobelevskuyu-premiyu-po-fiziologii-i-medicine-2017.htm>. (Accessed May 29, 2024). (In Russ.).

7. Romanchuk N. P., Pyatin V. F. Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and practice*. 2019;5(7):71-85. (In Russ.).

8. Chibisov S. M., Demytyev M. V., Kharlitskaya E. V. Analytical biorhythmology. *Chronobiology and chronomedicine: monograph*. Moscow: RUDN; 2018. (In Russ.).

9. Gubin D. G. Chronodiagnosics and chronotherapy are the basis of personalized medicine. *Tyumen Medical Journal*. 2019;21(1):20-40. (In Russ.).

10. Neudakhin E. V. Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(6):7-14. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14>. (In Russ.).

11. Kaladze N. N., Shvets A. V., Revenko, Meltseva E. M. Influence of amplipulstherapy and

electrosomotherapy on the state of biorhythmological hormonal activity of children with extrasystolic arrhythmia at the sanatorium-resort stage of rehabilitation. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2017;23(2):25-33. (In Russ.).

12. Kaladze N. N., Kabatova I. N. Epiphyseal-pituitary regulation in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2017;23(3):63-68. (In Russ.).

13. Slobodyan E. I., Kaladze N. N., Govdalyuk A. L., Meltseva E. M. Hormones of adaptation of patients with chronic pyelonephritis under the influence of complex sanatorium treatment with the inclusion of native mud treatment. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2018;2:52-57. (In Russ.).

14. Bashkireva A. V., Bashkireva T. V., Severin A. E., Chibisov S. M. Chronobiological approach in the research of mental health of students in modern conditions of inclusive education. *Spa medicine*. 2018;3:102-105. (In Russ.).

15. Datieva F. S., Tagaeva I. R., Berezova D. T., Gadzhieva V. A. et al. Integrative methods of chronodiagnosics and chronoprophylaxis in the structure of chronomonitoring of the health level. *Chronobiology and chronomedicine*. Moscow: RUDN; 2018. (In Russ.).

16. Soboleva E. M. Juvenile rheumatoid arthritis: modern achievements and prospects of treatment and rehabilitation. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2022;4:59-66. (In Russ.).

17. Ashikhmina E. P., Zhdanova E. V., Lebedeva K. A., Nazarenko E. V. Chronobiological criteria for predicting the course of chronic pyelonephritis in children. *Spa medicine*. 2018;3:20-22. (In Russ.).

18. Revenko N. A., Kaladze N. N., Alyoshina O. K. The relationship of serotonin/melatonin levels as a biorhythmological mechanism of rehabilitation of children with hypertension. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2020;2:19-25. (In Russ.).

19. Zamorsky I. I. Photoperiod as the main time integrator. *Modern issues of biomedicine*. 2018;2(3):80-92. (In Russ.).

20. Fedorov A. A., Oransky I. E., Gulyaev V. Y., Chudinova O. A. et al. Chronopathology and chronotherapy of chronic pancreatitis. *Questions of balneology*. 2007;1:26-29. (In Russ.).

21. Ugolnikova O. I., Poddubnaya O. A., Levitsky E. F., Lyapunova I. Yu. et al. Development of medical technologies for sanatorium-resort rehabilitation of patients suffering from pathology of the biliary system, taking into account the peculiarities of circadian biorhythms. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2011;4:19-21. (In Russ.).

22. Smirnova M. I., Gorbunov V. M., Volkov D. A., Boytsov S. A. et al. Seasonal changes in

hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal blood pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 3. The main results of the study of 1630 patients. Preventive medicine. 2015;6:78-86. (In Russ.).

23. Parshina S. S., Samsonov S. N., Afanasyeva T. N., Glukhova N. A. Seasonal hemorheological effects of homeopathy in unstable angina pectoris and geomagnetic disturbance. Psychosomatic and Integrative Research. 2018;4(4):04-05. (In Russ.).

24. Parshina S. S., Kirichuk V. F., Tokaeva L. K. Seasonal biorhythms of hemorheological parameters in the 11-year solar cycle in normal and pathological conditions. Chronobiology and chronomedicine. Moscow: RUDN; 2018. (In Russ.).

25. Bredikhina E. Yu., Smirnova I. N., Levitsky E. F., Barabash L. V. Seasonal changes in biochemical blood parameters and their dynamics against the background of sanatorium treatment in patients with hypertension. Spa medicine. 2018;3:29-31. (In Russ.).

26. Datieva F. S. Modern aspects of human chronoadaptation and maladaptation. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2021;16(6;96):71-78. (In Russ.).

27. Ivashchenko A. S., Mizin V. I., Dudchenko L. Sh., Kaladze N. N. Rehabilitation of patients with bronchial asthma on the Southern coast of Crimea in different seasons of the year. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2019;1(72):47-53. (In Russ.).

28. Lyubchik V. N. Medical assessment of the climatic conditions of the Yevpatoria resort. Moscow: INFRA-M; 2023. (In Russ.).

29. Lyubchik V. N., Kurganova A. V., Ozerov I. A. Seasonal differences in the medical effectiveness of sanatorium-resort treatment of children with scoliotic disease. Materials of the XIX Congress of Physiotherapists, Balneologists and Pediatricians of the Republic of Kazakhstan on April 18-19, 2019. Yevpatoria. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2019;2:129-130. (In Russ.).

30. Lyubchik V. N., Kreslov A. I., Ozerov I. A. Comparative point assessment of the effectiveness of sanatorium treatment of children with Legg-Calve-Perthes disease in the spring and autumn seasons. Materials of the jubilee scientific and practical conference with international participation «Act. issues of pediatrics, pediatric orthopedics and neurology, problematic issues of adult treatment...». September 10-13, 2020; Yevpatoria. Bulletin of Physiotherapy and balneology. 2020;3(26):134-135. (In Russ.).

31. Galimova A. G., Tolstikhin A. N., Kudryavtsev M. D., Kolodochkin A. A. Interrelation of infradian biological rhythms with circadian and seasonal

rhythms and their influence on the functional state of a person. Fundamental aspects of mental health. 2019;3:21-26. (In Russ.).

32. Stenvers D. J., Scheer F. AJL., Schrauwen P. Circadian clocks and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(2):75-89.

33. Zenina O. Yu., Makarova I. I., Ignatova Yu. P., Aksenova A. V. Chronophysiology and chronopathology serdechno-sousudistoy system Apostille (Review Literary Apostille. Archaeologia man. 2016;1:25-33. (In Russ.).

34. Chaulin A. M., Duplyakova P. D., Duplyakov D. V. Circadian rhythms are repeatable. serdechn repeater troponine: mechanism and clinical relevance. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4061. (In Russ.).

35. Grigoryan S. V., Rapoport S. I., Blagonravova M. L. Chronomedicine in cardiology. Moscow: RUDN; 2018. (In Russ.).

36. Etudes of physiotherapy and balneology (part eight). Bogdanova N. N. Simferopol-Yalta; 2012. (In Russ.).

37. Khan M. A., Razumov A. N., Korchazhkina N. B., Pogonchenkova I. V. Physical and rehabilitation medicine in pediatrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).

38. Ponomarenko G. N. Medical rehabilitation. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.).

39. Nezhkina N. N., Kuligin O. V., Spivak E. M., Kizeev M. V. Personification of Scandinavian walking programs in the conditions of a sanatorium-type medical center. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education. 2021;98(4):42-48. (In Russ.).

40. Kaladze N. N., Yushchenko A. Yu., Revenko N. A. The influence of Nordic walking on the functional state of children with ventricular septal defect. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2019;1:54-58. (In Russ.).

41. Mizin V. I., Yanovsky T. S., Yezhov V. V., Tsarev A. Yu. Syndrome-oriented medical physiotherapeutic rehabilitation in diseases of the circulatory system at a climatic resort. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2022;3:16-23. (In Russ.).

42. Poddubnaya O. A., Ugolnikova O. I., Levitskaya T. E. Chronophysiotherapy of patients with gallbladder dysfunction and dyscholia against the background of psychovegetative imbalance. Physiotherapy, balneotherapy and rehabilitation. 2014;3:12-18. (In Russ.).

43. Poddubnaya O. A. Chronorehabilitation of patients with chronic cholecystitis and gall bladder dysfunction and opisthorchiasis. Questions of balneology. 2017;2:29-35. (In Russ.).

44. Fedorov A. A., Oransky I. E., Gulyaev V. Yu., Kochergin Yu. V. Circadian rhythms and daily optimization of physiobalneotherapy in patients with chronic pancreatitis. *Spa medicine*. 2018;3:94-97. (In Russ.).
45. Lyubchik V. N., Buglak N. P., Pushkova T. N., Meltseva E. M. Therapeutic use of natural mineral drinking waters of the Republic of Crimea in adults and children. Educational and methodological recommendations. Simferopol; 2016. (In Russ.).
46. Circadian rhythms and balanced skin condition. 2023. URL: <https://www.femegyl.ru/press/articles/krasota-v-detalyakh/tsirkadnye-ritmy-i-sbalansirovannoe-sostoyanie-kozhi/>. (Accessed December 09, 2023). (In Russ.).
47. Moskvina S. V. The effectiveness of laser therapy. Series "Effective laser therapy". Vol. 2. M.-Tver: LLC Publishing house "Triada"; 2014. (In Russ.).
48. Illarionov V. E. Theory and practice of laser therapy: A textbook. Ed. stereotype. Publishing house: URSS; 2017. (In Russ.).
49. Lyubchik V. N., Kurganova A. V., Tataurova V. P. The immediate effectiveness of sanatorium-resort treatment of children with different chronotypes ("larks", "pigeons" and "owls"). *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2016;4:29-37. (In Russ.).
50. Belchikova E. Not only "owls" and "fears" funnels»: 6 main human chronotypes. 2022. URL: <https://www.mentoday.ru/health/body/netolko-sovy-i-zhavoronki-6-osnovnyh-hronotipov-cheloveka/> (Accessed May 29, 2024). (In Russ.).
51. Pavlenko S. I., Vedyasova O. A. Dynamics of respiration and heart rate variability during mental work in students of "larks", "pigeons" and "owls". *Spa medicine*. 2018;3:60-62. (In Russ.).
52. Slepishkin V. D., Abazova I. S., Akishev A. H., Tsarev G. V. Multicenter studies on chronophysiology in anesthesiology and intensive care. *Spa medicine*. 2018;3:81-83. (In Russ.).
53. Zaguskin S. L., Verigin S. V. Personalized preventive chronomedicine: integration of approaches of Western and eastern medicine. *Space and Time*. 2017;1(27):234-246. (In Russ.).
54. Ryabov A. Yu. Bio-controlled mechanokinesitherapy in the complex rehabilitation of arthrosis in a sanatorium. *Questions of balneology*. 2023;100 (3,2):176. (In Russ.).
55. In sync: How cells make connections could impact circadian rhythm. 2018. URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/08/180827180755.htm>. (Accessed December 09, 2023).

СИСТЕМНЫЕ МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Медведева Е. В.^{1,2}, Губаз С. Г.¹, Быкова Е. В.², Курзанов А. Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КубГМУ), 350063, ул. Митрофана Седина 4, Краснодар, Россия

²Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, 350000, ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Курзанов Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: kurzanov@mail.ru

For correspondence: Anatoliy N. Kurzanov, MD, Professor of the department of fundamental and clinical biochemistry, Kuban state medical university, e-mail: kurzanov@mail.ru

Information about authors:

Medvedeva E. V., <http://orcid.org/0000-0002-0120-035X>

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

Bykova E. V., <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Kurzanov A. N., <http://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

РЕЗЮМЕ

Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза приводит к окислительному стрессу, который является ключевым патогенным фактором при первичной открытоугольной глаукоме. В данном обзоре рассмотрен недавний прогресс в разработке новых биомаркеров глаукомы в контексте патофизиологии заболевания. Поиск информации по теме обзора в отечественной и зарубежной литературе проведен в базах данных РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Medline/PubMed, Google Scholar. В связи с тем, что публикации, содержащие данные о биомаркерах системного окислительного стресса при глаукоме немногочисленны, глубина поиска соответствующих источников была с 2005 г. по 2024 г. Биохимическое тестирование показателей окислительно-восстановительного статуса представляет несомненный интерес для клинической офтальмологии, включая поиск и выявление потенциальных биомаркеров глаукоматозных изменений, связанных с окислительным стрессом. В настоящее время не установлено высокоинформативных молекулярных биомаркеров для диагностики глаукомы или прогнозирования прогрессирования заболевания. В этой связи в клинике сохраняется потребность в новых специфичных биомаркерах глаукомы. В обзоре представлена информация о системных биохимических маркерах окислительного стресса, исследование которых целесообразно для создания потенциальных возможностей оптимизации диагностики первичной открытоугольной глаукомы, что является важным направлением клинической биохимии и офтальмологии способствуя улучшению раннего выявления пациентов из группы риска, повышению точности диагностики и облегчая выбор наилучшего лечебного вмешательства.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, оксидативный стресс, биомаркеры

SYSTEMIC MAKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Medvedeva E. V.^{1,2}, Gubaz S. G.¹, Bykova E. V.², Kurzanov A. N.¹

¹Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

²Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Krasnodar Branch

SUMMARY

Disturbance of redox homeostasis causes oxidative stress, which is a key pathogenic factor in primary open angle glaucoma. The overview covers recent achievements in development of new biomarkers for glaucoma in the context of disease pathophysiology. A search for information on the topic of the review was carried out in the databases RSCI/Elibrary, CyberLeninka, Medline/PubMed, Google Scholar. Since publications containing data on biomarkers of systemic oxidative stress in glaucoma are few, the depth of the search for relevant sources was from 2005 to 2024. Biochemical testing of redox status values is of an interest for clinical ophthalmology, including the search and revealing of potential biomarkers for glaucomatous changes related to the oxidative stress. Currently, there are no highly informative molecular biomarkers to diagnose glaucoma or to predict disease progression. In this respect, there is an existing demand in the clinical area for new biomarkers with a higher sensitivity and specificity. The overview includes up-to-date information about the role of systemic biochemical markers for oxidative stress, research of which can create additional possibilities for optimized glaucoma diagnostics. Research on systemic biomarkers of oxidative stress in primary open angle glaucoma is an important direction in clinical biochemistry and ophthalmology, aiming at their potential clinical use in order to improve early detection of patients from the at-risk group, make diagnosis more precise and support the choice of the most appropriate therapy.

Key words: primary open angle glaucoma, oxidative stress, biomarkers

Кровь содержит различные белки, пептиды и метаболиты, секретируемые клетками разных типов, обнаружение которых в сыворотке или плазме, составляет основу тестов для скрининга и мониторинга биомаркеров различных заболеваний, что может быть использовано для ранней диагностики глаукомы, поскольку образец крови можно получить с помощью минимально инвазивной процедуры. Системный статус окислительно-восстановительного процесса (восстановления/окисления) при глаукоме стал предметом растущего интереса после выяснения роли окислительного стресса в патогенезе заболевания. На эту тему сообщалось в ряде исследований [1-4]. Существует множество механизмов, посредством которых сыворотка может служить источником биомаркеров глаукомы. Дегенерация ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) может привести к высвобождению в кровоток специфических белков, или изменениям в активации иммунных клеток [5]. Изучение сывороточных биомаркеров и их потенциальной связи с патогенезом глаукомы очень важно и перспективно.

Цель работы - анализ сведений литературы о биомаркерах окислительного стресса, присутствующих в периферической крови пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Поиск информации по теме обзора в отечественной и зарубежной литературе проведен в базах данных РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Medline/PubMed, Google Scholar. В связи с тем, что публикации, содержащие данные о биомаркерах системного окислительного стресса при глаукоме немногочисленны, глубина поиска соответствующих источников была с 2005 г. по 2024 г.

Роль окислительного стресса в развитии глаукомы.

Считается, что окислительный стресс играет значительную роль в развитии глаукомы. Однако связь между системным и местным окислительным стрессом при различных типах глаукомы до конца не оценена. Сравнение окислительно-восстановительного статуса водянистой влаги передней камеры глаза и образцов крови пациентов ПОУГ с контролем, позволило оценить взаимосвязь между системным окислительно-восстановительным гомеостазом и внутриглазным окислительным стрессом [6]. Установлено, что более низкая системная антиоксидантная способность сопровождается активацией более высоких местных антиоксидантных ферментов, что свидетельствует о локальном дисбалансе окислительно-восстановительного гомеостаза у пациентов с ПОУГ. Изучение уровня системных маркеров, окислительного стресса [3, 7, 8] показало, что молекулы сыворотки, связанные с окислительным стрессом, изменяются у пациентов с ПОУГ) [9, 10]. Низкая

экспрессия супероксиддисмутазы-1(СОД-1) была обнаружена в сыворотке пациентов с глаукомой [9]. Низкая экспрессия СОД-1, обнаруженная в крови, согласуется с зарегистрированными протеомными уровнями во внутриглазной жидкости. Таким образом СОД-1 может быть полезным системным биомаркером пациентов с ПОУГ. Также установлено [3], существенное повышение по сравнению с контролем содержания малонового диальдегида в крови и водянистой влаге у больных глаукомой. Напротив, в контрольной группе общая антиоксидантная способность была значительно выше, чем в группе с глаукомой как в крови, так и в водянистой влаге.

Учитывая потенциальную роль ауторегуляции сосудов при глаукоме, исследования уровней в сыворотке молекул, регулирующих тонус сосудов, также вызвали научный интерес. Например, показано, что уровень асимметричного диметиларгинина и симметричного диметиларгинина, изомерных производных L-аргинина, которые действуют как эндогенные ингибиторы NOS, повышен у пациентов с поздней стадией глаукомы [11]. Другое исследование показало, что уровни эндотелина-1 у больных глаукомой в среднем в 5 раз превышают соответствующую медианную физиологическую концентрацию [12]. Кроме того, содержание в плазме у пациентов с глаукомой N-концевого проатриального натрийуретического пептида было увеличено по сравнению с контролем, а уровни этого пептида в плазме и водянистой жидкости коррелировали у пациентов с глаукомой [13], что подтверждает гипотезу о том, что тестирование сыворотки может отражать патофизиологию глаз.

Прогрессирующая нейродегенерация ГКС и их аксонов, составляющих зрительный нерв, является отличительной чертой глаукомы. Установлено, что митохондриальная дисфункция играет значительную роль в нейродегенерации ГКС при глаукоме, хотя основные механизмы остаются неясными. Предполагают, что в изменениях, связанных с метаболизмом важна роль никотинамидадениндинуклеотида (НАД) [14] поскольку НАД⁺ и его восстановленная форма НАДН являются кофакторами окислительно-восстановительного метаболизма. Эти пути в конечном итоге завершаются выработкой аденозинтрифосфата (АТФ), необходимого для функционирования всех клеток. Следовательно, окислительно-восстановительное состояние НАД⁺(Н) имеет первостепенное значение для генерации энергии, необходимой для передачи потенциала действия через аксоны ГКС.

Показано, что функция митохондрий может лежать в основе как восприимчивости, так и устойчивости к развитию глаукомы [15-17]. В

различных исследованиях на людях сообщалось об усилении окислительного стресса при ПОУГ [18-20], а также было показано, что он вызывает гибель ГКС в экспериментальных исследованиях [21; 22]. Такое повышенное окислительное повреждение потенциально может привести к истощению НАД⁺ и, в конечном итоге, АТФ. Истощение НАД⁺ неизбежно приведет к нарушению митохондриального дыхания и синтеза АТФ, что приведет к энергетическому кризису и гибели клеток. Уровень НАД⁺ снижается с возрастом во многих тканях [23] и может вызывать митохондриальную дисфункцию и повреждение ядерной ДНК [24], что может усугублять нейродегенеративные состояния.

Несколько исследований на моделях человека и животных показали, что окислительно-восстановительное состояние НАД⁺/НАДН может быть полезным биомаркером для некоторых заболеваний. Митохондриальная дисфункция при ПОУГ была обнаружена во многих исследованиях на моделях лимфоцитов, лимфобластов и фибробластов человека [25-27], подчеркивая, что если уровни НАД лежат в основе такой дисфункции, то можно ожидать возможности измерить такие различия в этих клетках. Снижение функции митохондрий, имеющее место при глаукоме, позволяет рассматривать использование НАД⁺, а также соотношения НАД⁺/НАДН в качестве системных биомаркеров. Метаболическая и митохондриальная дисфункции возникают раньше глаукомной нейродегенерации [28], что делает уровни НАД⁺, а также соотношения НАД⁺/НАДН потенциальными молекулярными биомаркерами глаукомы и потенциально может использоваться в качестве системного биомаркера восприимчивости к ПОУГ [29]. Как уровни НАД⁺, так и окислительно-восстановительное состояние НАД⁺/НАДН могут оказаться полезными клиническими биомаркерами для поддержки мониторинга заболевания и ответа на лечение.

Биомаркеры периферической крови, ассоциированные с окислительным стрессом при глаукоме.

Наблюдаемые в патогенезе глаукомы изменения окислительно-восстановительного баланса, индуцировали оценку параметров системного окислительного стресса. В образцах крови больных с ПОУГ в возрасте старше 55 лет наблюдается увеличение маркеров окислительного стресса [3; 10]. В одной из первых работ по изучению системного уровня антиоксидантных ферментов была определена активность миелопероксидазы (МПО), каталазы (КАТ) и малоновый диальдегид (МДА) плазмы у больных ПОУГ и контрольной группы. Хотя существенных различий в активности КАТ и МРО не наблюдалось, уровни МДА

в плазме были значительно выше (в 2,3 раза) у пациентов с глаукомой, чем у контрольной группы [30]. У пациентов с ПОУГ наблюдался низкий уровень циркулирующего в кровотоке мощного антиоксиданта восстановленного глутатиона (GSH), что указывает на системный компромисс антиоксидантной защиты [18]. Что касается системного окислительного стресса, то снижение уровня GSH в сыворотке крови считается фактором риска у пациентов с глаукомой [18; 31].

Также было установлено, что общая антиоксидантная способность (ТАС), активность СОД и глутатионпероксидазы (ГПО) у пациентов с глаукомой были снижены, а содержание МДА, серина, трансферрина и уровни витаминов А и Е были увеличены. Это свидетельствует о системном окислении липидов и дисбалансе в системе окислительного гомеостаза в периферической крови при глаукоме [1]. Значительное снижение по сравнению с контролем наблюдалась также при количественном определении активности КАТ, СОД и ГПО в эритроцитах пациентов с ПОУГ. Также было обнаружено, что или эндогенные, или экзогенные уровни окислительного повреждения ДНК у пациентов с ПОУГ статистически выше, чем в контрольной группе [32]. С другой стороны, показано, что у пациентов с ПОУГ уровни витамина Е и С были ниже, а активность ГПО была выше по сравнению с контролем [33].

О более высоких уровнях МДА в крови пациентов с ПОУГ сообщили [7; 34]. Значительное увеличение МДА и общего окислительного статуса (TOS) наблюдалось при ПОУГ, тогда как общая и митохондриальная активность СОД была ниже по сравнению с контрольными субъектами [34]. Активность общей супероксиддисмутазы была значительно снижена у пациентов с глаукомой. Предположительно, такое снижение является следствием истощения системы антиоксидантной защиты вследствие длительного воздействия окислительного стресса. У пациентов с глаукомой наблюдался обостренный окислительный стресс, на что указывают различия TOS между группами. Если рассматривать изоферменты отдельно, то только СОД-2 (митохондриальная) продемонстрировала значительный дефицит. СОД-2 обеспечивает защиту нейронов от гибели, вызванной окислительным стрессом и эксайтотоксичностью глутамата. Анализ ферментативной активности показал, что активность СОД-2 была ниже в сыворотке у пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем [35].

Были изучены уровни окислительного маркера ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG), активность параоксоназы-1 (PON1) и уровни МДА в образцах плазмы крови у паци-

ентов с ПОУГ [7]. Параоксоназа-1 — фермент с антиоксидантными свойствами, синтезируемый в печени и присутствующий в плазме предотвращает окисление липопротеинов низкой плотности посредством метаболизма перекисей липидов [36]. Результаты исследования позволили зафиксировать статистически значимые различия по уровням МДА, уровням 8-ОНдГ и активности PON1 у пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем и констатировать, что наблюдаемое увеличение уровней МДА в плазме отрицательно коррелировали с активностью PON1 в плазме и положительно коррелировали с уровнями 8-ОНдГ в группе пациентов. Проверка гипотезы о том, что гены окислительного повреждения ДНК и эксцизионной репарации оснований PARP1 и OGG1 участвуют в патогенезе ПОУГ выявила значительную отрицательную корреляцию между уровнями экспрессии PARP1 и OGG1 с содержанием 8-ОНдГ в плазме и водянистой влаге передней камеры глаза. Также выявлена положительная корреляция между уровнями 8-ОНдГ в водянистой влаге и плазме [37], что позволило рассматривать системные уровни 8-ОНдГ в качестве предиктора локальных уровней 8-ОНдГ в глазах. Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что повреждение ДНК, вызванное окислительным стрессом, связано с ПОУГ, а повышенное окислительное повреждение ДНК при ПОУГ может быть связано со снижением экспрессии ферментов репарации ДНК пути эксцизионной репарации.

Изучение системного антиоксидантного статуса [38] показало более низкие уровни общего антиоксидантного статуса (TAS) в плазме у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой. Уровень TAS демонстрировал тенденцию к снижению с увеличением тяжести глаукомы, что проявляется в обратной значимой связи с соотношением чашка/диск, что еще раз подтверждает роль механизмов, основанных на окислительном стрессе, в патогенезе ПОУГ. Связь уровня TAS с повышенным соотношением чашечки к диску подчеркивает потенциальную роль TAS как прогностического маркера тяжести ПОУГ. Антиоксидантные изменения и повреждение ДНК у пациентов с глаукомой также выявлены при параллельном исследовании водянистой влаги и сыворотки [20]. Таким образом, исследование 8-ОНдГ плазмы в качестве потенциального биомаркера при ПОУГ [39] показало, что как средний, так и медианный уровни 8-ОНдГ значительно повышаются в когорте ПОУГ и увеличивают риск ПОУГ более чем в 4 раза. 8-ОНдГ плазмы как биомаркер имеет хорошую чувствительность (78%), но низкую специфичность (53%) и по этой

причине не является потенциальным биомаркером при ПОУГ.

Оценка системных уровней прооксидантов и антиоксидантов у пациентов с ПОУГ, псевдоэксфолиативной глаукомой (PEXG) и контрольных индивидуумов выявила значительно более низкий уровень системной антиоксидантной способности у пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем [19]. Те же авторы [40] оценили корреляцию между внутриглазным давлением (ВГД) и системными уровнями прооксидантов и антиоксидантов путем анализа крови у пациентов с глаукомой и обнаружили, что более низкие системные уровни биологического антиоксидантного потенциала были связаны с более высокими значениями ВГД у пациентов с глаукомой и контрольной группой, а также с худшими дефектами поля зрения при ПОУГ [41]. В проспективном исследовании, проведенном на людях с ПОУГ, глазной гипертензией (ОГТ) и контрольной группе, уровни нативного и общего тиола были значительно ниже у пациентов с ПОУГ и ОГТ, чем у пациентов контрольной группы [42]. Таким же образом у пациентов с ПОУГ уровни общего тиола и нативного тиола были значительно ниже в группе пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой [43]. Определение системного уровня циркулирующего глутатиона в его восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) формах у пациентов с ПОУГ и глаукомой нормального напряжения НТГ выявило значительно более низкие уровни GSH, но неизменные уровни GSSG в крови по сравнению с контрольной группой. Кроме того, был обнаружен более низкий редокс-индекс, но только у пациентов с ПОУГ, по сравнению с контролем [31]. Это исследование впервые демонстрирует, что пациенты с ПОУГ демонстрируют более низкие уровни GSH, чем контрольная группа того же возраста.

По данным метаанализа [2] продемонстрировано увеличение оксидативного стресса как в сыворотке, так и в водянистой влаге передней камеры глаза пациентов с хронической глаукомой. Сделан вывод, что МДА является лучшим биомаркером системного окислительного стресса, а локальное увеличение антиоксидантных маркеров выполняет защитную роль в борьбе с окислительным стрессом. В другом метаанализе [44] анализировалась связь окислительного стрессового статуса с открытоугольной глаукомой и эксфолиативной глаукомой. Этот метаанализ показал, что у пациентов с ПОУГ наблюдался более низкий общий антиоксидантный статус в крови и более высокие уровни СОД, ГПО и КАТ в водянистой влаге.

Исследование состояния антиоксидантного статуса у пациентов с прогрессирующим течени-

ем глаукомы (1-я группа) и со стабилизированным течением (2-я группа) заболевания показало, что общее количество пероксидов в сыворотке крови у пациентов 1-й группы существенно превышало возрастную норму и их содержание у пациентов 2-й группы [45]. У пациентов 1-й группы отмечался наиболее низкий системный уровень показателей АОС и отмечалось увеличение выявления высокого уровня ОС. Анализ уровня АОС и ОС в начале наблюдения и через 24 месяца подтвердил увеличение ОС и снижение АОС в обеих группах, однако у пациентов 1-й группы эти изменения были наиболее выраженными. Те же авторы [46] зафиксировали дисбаланс между ОС и АОС организма и накопление продуктов ПОЛ при прогрессирующем течении ПОУГ. Количество пероксидов в сыворотке пациентов с ПОУГ соответствовало высокому уровню ОС, а уровень АОС сыворотки в этой группе был значительно ниже возрастной нормы. У пациентов со стабилизированным течением ПОУГ эти показатели были в границах возрастной нормы. Установлено, что уровень важного антиоксиданта мочевой кислоты (МК) в крови, был значительно ниже у пациентов с ПОУГ [47], чем у контрольной группы. Установлено, что у пациентов с ПОУГ наблюдались значительно более низкие уровни среднего уровня МК в сыворотке, чем у здоровых людей из контрольной группы [48]. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой ПОУГ средние уровни МК в сыворотке были ниже, чем у пациентов с легкой ПОУГ. Результаты показывают, что у пациентов с ПОУГ уровень МК в сыворотке может снижаться и коррелировать с ухудшением параметров поля зрения. Эти результаты свидетельствуют о том, что оценка окислительного стресса может помочь в понимании патогенеза ПОУГ, а уровень МК в крови может рассматриваться в качестве системного биомаркера глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение редокс-гомеостаза приводит к окислительному стрессу, который является ключевым патогенным фактором при некоторых заболеваниях глаз, включая ПОУГ, как подчеркивается в этом обзоре. Несмотря на очевидные доказательства выдающейся роли окислительного стресса в развитии и прогрессировании ПОУГ, сложность патогенеза затрудняет идентификацию точных биомаркеров этого заболевания. Выявление новых молекулярных маркеров глаукомы с более высокой чувствительностью и специфичностью может улучшить ее раннюю диагностику и прогнозирование развития заболевания, а также способствовать разработке новых терапевтических подходов. Существующие представления о патогенезе ПОУГ свидетельствуют о взаимосвязи

локальных глазных и системных реакций на оксидативный стресс. Это является основанием для поиска и открытия биомаркеров глаукомы, как в слезной жидкости и водянистой влаге передней камеры глаза, так и в периферической крови, специфичность которых для широкой клинической практики может потребовать использование диагностических панелей или более мультиплексированных молекулярных зондов. Существует острая потребность в информативных и безопасных системных биомаркерах оксидативного стресса, которые можно было бы легко измерить, воспроизвести и которые были бы практически полезны. Хотя в настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании перспектив и возможностей локальных и системных биомаркеров окислительного стресса, на сегодняшний день ни один из предложенных молекулярных кандидатов - биомаркеров глаукомы не прошел валидацию в больших когортах. Поэтому необходимы новые исследования, чтобы транслировать кандидатные биомаркеры глаукомы в клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Engin K. N., Yemişci B., Yiğit U., Ağaçhan A., Coşkun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol Vis.* 2010;16:1260-71.
- Benoist d'Azy C., Pereira B., Chiambaretta F., Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0166915. doi:10.1371/journal.pone.0166915.
- Быков И.М., Мелконян К.И., Алексеенко Е.А., Попов К.А. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2 типа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015;3-4:531-534.
- Mousa A., Kondkar A.A., Al-Obeidan S.A., Azad T.A., Sultan T., Osman E., Abu-Amero K.K. Association of total antioxidants level with glaucoma type and severity. *Saudi Med J.* 2015; 36(6):671-7. doi:10.15537/smj.2015.6.10697.
- Chen H., Cho K. S., Vu T. H. K., Shen C. H., Kaur M., Chen G., Mathew R., McHam M.L., Fazelat A., Lashkari K., Au N.P.B., Tse J.K.Y., Li Y., Yu H., Yang L., Stein-Streilein J., Ma C.H.E, Woolf C.J., Whary M.T., Jager M.J., Fox J.G., Chen J., Chen D.F. Commensal microflora-induced T cell responses

- mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun.* 2018; 9(1):3209. doi:10.1038/s41467-018-05681-9.
6. Takayanagi Y., Takai Y., Kaidzu S., Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1305. doi: 10.3390/antiox9121305.
7. Mumcu U.Y., Kocer I., Ates O., Alp H.H. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(10):1518-20. doi:10.18240/ijo.2016.10.24.
8. Erdurmuş M., Yağcı R., Atış Ö., Karadağ R., Akbaş A., Hepşen I.F. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011;36(8):713-8. doi:10.3109/02713683.2011.584370.
9. Canizales L., Rodriguez L., Rivera C., Martinez A., Mendez F., Castillo A. Low-level expression of SOD1 in peripheral blood samples of patients diagnosed with primary open-angle glaucoma. *Biomark Med.* 2016;10(12):1218-1223. doi:10.2217/bmm-2016-0167.
10. Hondur G., Göktas E., Yang X., Al-Aswad L., Auran J. D., Blumberg D. M., Cioffi G. A., Liebmann J. M., Suh L. H., Trief D., Tezel G. Oxidative Stress-Related Molecular Biomarker Candidates for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(10):4078-4088. doi: 10.1167/iovs.17-22242.
11. Javadiyan S., Burdon K.P., Whiting M. J., Abhary S., Straga T., Hewitt A. W., Mills R.A., Craig J.E. Elevation of serum asymmetrical and symmetrical dimethylarginine in patients with advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):1923-7. doi:10.1167/iovs.11-8420.
12. Малишевская Т. Н., Долгова И. Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(5):67-73.
13. Baumane K., Ranka R., Laganovska G. Association of NT-proANP Level in Plasma and Humor Aqueous with Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2017;42(2):233-236. doi: 10.1080/02713683.2016.1180397.
14. Yépez V. A., Kremer L. S., Iuso A., Gusic M., Kopajtich R., Koňáriková E., Nadel A., Wachutka L., Prokisch H., Gagneur J. OCR-Stats: Robust estimation and statistical testing of mitochondrial respiration activities using Seahorse XF Analyzer. *PLoS One.* 2018;13(7): e0199938. doi:10.1371/journal.pone.0199938.
15. Lascaratos G., Chau K.Y., Zhu H., Gkotsi D., King R., Gout I., Kamal D., Luthert P.J., Schapira A.H.V., Garway-Heath D.F. Resistance to the most common optic neuropathy is associated with systemic mitochondrial efficiency. *Neurobiol Dis.* 2015;82:78-85. doi: 10.1016/j.nbd.2015.05.012.
16. Мелконьянц Т. Г., Быков И. М., Попов К. А., Грушевская Ю. В., Сторожук А. П. Эффективность антиоксидантной коррекции у больных с хронической воспалительной болезнью матки и метаболическим синдромом. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(4): 535-538. doi:10.14300/mnnc.2020.15126.
17. Khawaja A. P., Cooke Bailey J. N., Kang J. H., Allingham R. R., Hauser M.A., Brilliant M., Budenz D. L., Christen W. G., Fingert J., Gaasterland D., Gaasterland T., Kraft P., Lee R. K., Lichter P. R., Liu Y., Medeiros F., Moroi S.E., Richards J.E., Realini T., Ritch R., Schuman J.S., Scott W. K., Singh K., Sit A. J., Vollrath D., Wollstein G., Zack D. J., Zhang K., Pericak-Vance M., Weinreb R. N., Haines J. L., Pasquale L. R., Wiggs J. L. Assessing the Association of Mitochondrial Genetic Variation With Primary Open-Angle Glaucoma Using Gene-Set Analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):5046-52. doi:10.1167/iovs.16-20017.
18. Gherghel D., Griffiths H. R., Hilton E. J., Cunliffe I. A., Hosking S. L. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):877-83. doi:10.1167/iovs.04-0777.
19. Tanito M., Kaidzu S., Takai Y., Ohira A. Status of systemic oxidative stresses in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *PLoS One.* 2012;7(11): e49680. doi:10.1371/journal.pone.0049680.
20. Sorkhabi R., Ghorbanihaghjo A., Javadzadeh A., Rashtchizadeh N., Moharrery M. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol Vis.* 2011 Jan 7;17: 41-6.
21. Himori N., Yamamoto K., Maruyama K., Ryu M., Taguchi K., Yamamoto M., Nakazawa T. Critical role of Nrf2 in oxidative stress-induced retinal ganglion cell death. *J Neurochem.* 2013; 127(5): 669-80. doi:10.1111/jnc.12325.
22. Yokoyama Y., Maruyama K., Yamamoto K., Omodaka K., Yasuda M., Himori N., Ryu M., Nishiguchi K. M., Nakazawa T. The role of calpain in an in vivo model of oxidative stress-induced retinal ganglion cell damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;451(4):510-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.009.
23. Chini C. C. S., Tarragó M. G., Chini E. N. NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 455: 62-74. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.003.

24. Fang E.F., Scheibye-Knudsen M., Chua K.F., Mattson M.P., Croteau D.L., Bohr V.A. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(5): 308-21. doi:10.1038/nrm.2016.14.
25. Popov K., Bykova N., Shvets O., Kochkonian T., Bykov I., Sulashvili N. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases. *Georgian Medical News.* 2021;311:68-73.
26. Van Bergen N. J., Crowston J. G., Craig J. E., Burdon K. P., Kearns L. S., Sharma S., Hewitt A. W., Mackey D. A., Trounce I. A. Measurement of Systemic Mitochondrial Function in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma and Leber Hereditary Optic Neuropathy. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140919. doi:10.1371/journal.pone.0140919.
27. Lee S., Sheck L., Crowston J. G., Van Bergen N. J., O'Neill E. C., O'Hare F., Kong Y. X., Chrysostomou V., Vincent A. L., Trounce I. A. Impaired complex-I-linked respiration and ATP synthesis in primary open-angle glaucoma patient lymphoblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4):2431-7. doi:10.1167/iovs.12-9596.
28. Williams P. A., Harder J. M., Foxworth N. E., Cochran K. E., Philip V. M., Porciatti V., Smithies O., John S. W. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science.* 2017;355(6326):756-760. doi:10.1126/science.aal0092.
29. Petriti B., Williams P. A., Lascaratos G., Chau K. Y., Garway-Heath D. F. Neuroprotection in Glaucoma: NAD⁺/NADH Redox State as a Potential Biomarker and Therapeutic Target. *Cells.* 2021; 10(6): 1402. doi:10.3390/cells10061402.
30. Yildirim O., Ateş N. A., Ercan B., Muşlu N., Unlü A., Tamer L., Atik U., Kanik A. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2005;19(5):580-3. doi: 10.1038/sj.eye.6701565.
31. Gherghel D., Mroczkowska S., Qin L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-open angle or normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(5): 3333-9. doi: 10.1167/iovs.12-11256.
32. Majsterek I., Malinowska K., Stanczyk M., Kowalski M., Blaszczyk J., Kurowska A. K., Kaminska A., Szaflik J., Szaflik J. P. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Exp Mol Pathol.* 2011;90(2):231-7. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.01.001.
33. Zanon-Moreno V., Asensio-Marquez E.M., Ciancotti-Oliver L., Garcia-Medina J.J., Sanz P., Ortega-Azorin C., Pinazo-Duran M. D., Ordovás J. M., Corella D. Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol Vis.* 2013;19:231-42.
34. Rokicki W., Zalejska-Fiolka J., Pojda-Wilczek D., Hampel A., Majewski W., Ogultekin S., Mrukwa-Kominek E. Differences in serum oxidative status between glaucomatous and nonglaucomatous cataract patients. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):13. doi:10.1186/s12886-017-0409-3.
35. Fukui M., Zhu B. T. Mitochondrial superoxide dismutase SOD2, but not cytosolic SOD1, plays a critical role in protection against glutamate-induced oxidative stress and cell death in HT22 neuronal cells. *Free Radic Biol Med.* 2010 Mar 15;48(6):821-30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.024.
36. Ates O., Alp H. H., Caner I., Yildirim A., Tastekin A., Kocer I., Baykal O. Oxidative DNA damage in retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(1):80-5. doi: 10.1177/112067210901900112.
37. Mohanty K., Dada R., Dada T. Oxidative DNA damage and reduced expression of DNA repair genes: Role in primary open angle glaucoma (POAG). *Ophthalmic Genet.* 2017; 38(5): 446-450. doi: 10.1080/13816810.2016.1261904.
38. Abu-Amero K. K., Kondkar A. A., Mousa A., Osman E. A., Al-Obeidan S. A. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 2013;38(9):959-64. doi:10.3109/02713683.2013.794246.
39. Kondkar A. A., Azad T. A., Sultan T., Osman E. A., Almobarak F. A., Al-Obeidan S. A. Elevated Plasma Level of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Is Associated with Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol.* 2020;2020:6571413. doi:10.1155/2020/6571413.
40. Tanito M., Kaidzu S., Takai Y., Ohira A. Correlation between Systemic Oxidative Stress and Intraocular Pressure Level. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133582. doi: 10.1371/journal.pone.0133582.
41. Tanito M., Kaidzu S., Takai Y., Ohira A. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2016;6:25792. doi:10.1038/srep25792.
42. Gulpamuk B., Elgin U., Sen E., Yilmazbas P., Neselioglu S., Erel O. Evaluation of dynamic thiol-disulfide homeostasis in glaucoma patients and the correlation with retinal nerve fiber layer analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(4):690-699. doi:10.1177/1120672119839582.
43. Karakurt Y., Mertoglu C., Gok G., Ucak T., Tasli N., Icel E., Erel O. Thiol-Disulfide Homeostasis and Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr*

- Eye Res. 2019;44(8):896-900. doi:10.1080/02713683.2019.1594925.
44. Tang B., Li S., Cao W., Sun X. The Association of Oxidative Stress Status with Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2019;2019:1803619. doi:10.1155/2019/1803619.
45. Малишевская Т. Н., Киселева Т. Н., Филиппова Ю. Е., Зайцев М. С., Власова А. С., Немцова И. В., Луговкина К. В. Антиоксидантный статус и липидный обмен у больных с различными формами прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология в России.* 2020;17(4):761-770. doi:10.18008/1816-5095-2020-4-761-770.
46. Филиппова Ю. Е., Малишевская Т. Н., Коломейчук С. Н., Губин Д. Г., Власова А. С. Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов. *Российский офтальмологический журнал.* 2022;15(1):78-88. doi:10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88.
47. Li S., Shao M., Li D., Tang B., Cao W., Sun X. Association of serum uric acid levels with primary open-angle glaucoma: a 5-year case-control study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(3):e356-e363. doi:10.1111/aos.13789.
48. Serra R., Coscas F., Pinna A., Peri M., Zucca I., Sellam A., Giancipoli E., Boscia F. Detection of serum uric acid in primary open angle glaucoma: A pilot study. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1857-61. doi:10.1177/1120672120944012.
- REFERENCES**
- Engin K. N., Yemişçi B., Yiğit U., Ağaçhan A., Coşkun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol Vis.* 2010;16:1260-71.
 - Benoist d'Azy C., Pereira B., Chiambaretta F., Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0166915. doi:10.1371/journal.pone.0166915.
 - Bykov I.M., Melkonyan K.I., Alekseenko E.A., Popov K.A. Prospects noninvasive diagnosis of free radical oxidation defects and antioxidant protection in type 2 diabetes. *International journal of applied and fundamental research.* 2015;3-4:531-534. (In Russ.).
 - Mousa A., Kondkar A.A., Al-Obeidan S.A., Azad T.A., Sultan T., Osman E., Abu-Amro K.K. Association of total antioxidants level with glaucoma type and severity. *Saudi Med J.* 2015; 36(6):671-7. doi:10.15537/smj.2015.6.10697.
 - Chen H., Cho K. S., Vu T. H. K., Shen C. H., Kaur M., Chen G., Mathew R., McHam M.L., Fazelat A., Lashkari K., Au N.P.B., Tse J.K.Y., Li Y., Yu H., Yang L., Stein-Streilein J., Ma C.H.E, Woolf C.J., Whary M.T., Jager M.J., Fox J.G., Chen J., Chen D.F. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun.* 2018; 9(1):3209. doi:10.1038/s41467-018-05681-9.
 - Takayanagi Y., Takai Y., Kaidzu S., Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1305. doi: 10.3390/antiox9121305.
 - Mumcu U.Y., Kocer I., Ates O., Alp H.H. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(10):1518-20. doi:10.18240/ijo.2016.10.24.
 - Erdurmuş M., Yağcı R., Atış Ö., Karadağ R., Akbaş A., Hepşen I.F. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011;36(8):713-8. doi:10.3109/02713683.2011.584370.
 - Canizales L., Rodriguez L., Rivera C., Martinez A., Mendez F., Castillo A. Low-level expression of SOD1 in peripheral blood samples of patients diagnosed with primary open-angle glaucoma. *Biomark Med.* 2016;10(12):1218-1223. doi:10.2217/bmm-2016-0167.
 - Hondur G., Göktas E., Yang X., Al-Aswad L., Auran J. D., Blumberg D. M., Cioffi G. A., Liebmann J. M., Suh L. H., Trief D., Tezel G. Oxidative Stress-Related Molecular Biomarker Candidates for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(10):4078-4088. doi: 10.1167/iovs.17-22242.
 - Javadiyan S., Burdon K.P., Whiting M. J., Abhary S., Straga T., Hewitt A. W., Mills R.A., Craig J.E. Elevation of serum asymmetrical and symmetrical dimethylarginine in patients with advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):1923-7. doi:10.1167/iovs.11-8420.
 - Malishevskaja T. N., Dolgova I. G. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology.* 2014;130(5): 67-73. (In Russ.).
 - Baumane K., Ranka R., Laganovska G. Association of NT-proANP Level in Plasma and Humor Aqueous with Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2017;42(2):233-236. doi: 10.1080/02713683.2016.1180397.

14. Yépez V. A., Kremer L. S., Iuso A., Gusic M., Kopajtich R., Koňáriková E., Nadel A., Wachutka L., Prokisch H., Gagneur J. OCR-Stats: Robust estimation and statistical testing of mitochondrial respiration activities using Seahorse XF Analyzer. *PLoS One*. 2018;13(7): e0199938. doi:10.1371/journal.pone.0199938.
15. Lascaratos G., Chau K.Y., Zhu H., Gkotsi D., King R., Gout I., Kamal D., Luthert P.J., Schapira A.H.V., Garway-Heath D.F. Resistance to the most common optic neuropathy is associated with systemic mitochondrial efficiency. *Neurobiol Dis*. 2015;82:78-85. doi: 10.1016/j.nbd.2015.05.012.
16. Melkonians T. G., Bykov I. M., Popov K. A., Grushevskaya Yu. V., Storozhuk A. P. Effectiveness of antioxidant correction in patients with chronic inflammatory uterine disease and metabolic syndrome. *Medical Bulletin of the of North Caucasus*. 2020;15(4):535-538. (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2020.15126.
17. Khawaja A. P., Cooke Bailey J. N., Kang J. H., Allingham R. R., Hauser M.A., Brilliant M., Budenz D. L., Christen W. G., Fingert J., Gaasterland D., Gaasterland T., Kraft P., Lee R. K., Lichter P. R., Liu Y., Medeiros F., Moroi S.E., Richards J.E., Realini T., Ritch R., Schuman J.S., Scott W. K., Singh K., Sit A. J., Vollrath D., Wollstein G., Zack D. J., Zhang K., Pericak-Vance M., Weinreb R. N., Haines J. L., Pasquale L. R., Wiggs J. L. Assessing the Association of Mitochondrial Genetic Variation With Primary Open-Angle Glaucoma Using Gene-Set Analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(11):5046-52. doi:10.1167/iovs.16-20017.
18. Gherghel D., Griffiths H. R., Hilton E. J., Cunliffe I. A., Hosking S. L. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):877-83. doi:10.1167/iovs.04-0777.
19. Tanito M., Kaidzu S., Takai Y., Ohira A. Status of systemic oxidative stresses in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *PLoS One*. 2012;7(11): e49680. doi:10.1371/journal.pone.0049680.
20. Sorkhabi R., Ghorbanihaghjo A., Javadzadeh A., Rashtchizadeh N., Moharrery M. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol Vis*. 2011 Jan 7;17: 41-6.
21. Himori N., Yamamoto K., Maruyama K., Ryu M., Taguchi K., Yamamoto M., Nakazawa T. Critical role of Nrf2 in oxidative stress-induced retinal ganglion cell death. *J Neurochem*. 2013; 127(5): 669-80. doi:10.1111/jnc.12325.
22. Yokoyama Y., Maruyama K., Yamamoto K., Omodaka K., Yasuda M., Himori N., Ryu M., Nishiguchi K. M., Nakazawa T. The role of calpain in an in vivo model of oxidative stress-induced retinal ganglion cell damage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;451(4):510-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.009.
23. Chini C. C. S., Tarragó M. G., Chini E. N. NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 455: 62-74. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.003.
24. Fang E.F., Scheibye-Knudsen M., Chua K.F., Mattson M.P., Croteau D.L., Bohr V.A. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(5): 308-21. doi:10.1038/nrm.2016.14.
25. Popov K., Bykova N., Shvets O., Kochkonian T., Bykov I., Sulashvili N. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases. *Georgian Medical News*. 2021;311:68-73.
26. Van Bergen N. J., Crowston J. G., Craig J. E., Burdon K. P., Kearns L. S., Sharma S., Hewitt A. W., Mackey D. A., Trounce I. A. Measurement of Systemic Mitochondrial Function in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma and Leber Hereditary Optic Neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140919. doi:10.1371/journal.pone.0140919.
27. Lee S., Sheck L., Crowston J. G., Van Bergen N. J., O'Neill E. C., O'Hare F., Kong Y. X., Chrysostomou V., Vincent A. L., Trounce I. A. Impaired complex-I-linked respiration and ATP synthesis in primary open-angle glaucoma patient lymphoblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4):2431-7. doi:10.1167/iovs.12-9596.
28. Williams P. A., Harder J. M., Foxworth N. E., Cochran K. E., Philip V. M., Porciatti V., Smithies O., John S. W. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*. 2017;355(6326):756-760. doi:10.1126/science.aal0092.
29. Petriti B., Williams P. A., Lascaratos G., Chau K. Y., Garway-Heath D. F. Neuroprotection in Glaucoma: NAD⁺/NADH Redox State as a Potential Biomarker and Therapeutic Target. *Cells*. 2021; 10(6): 1402. doi:10.3390/cells10061402.
30. Yildirim O., Ateş N. A., Ercan B., Muşlu N., Unlü A., Tamer L., Atik U., Kanik A. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2005;19(5):580-3. doi: 10.1038/sj.eye.6701565.
31. Gherghel D., Mroczkowska S., Qin L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-open angle or normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(5): 3333-9. doi: 10.1167/iovs.12-11256.
32. Majsterek I., Malinowska K., Stanczyk M., Kowalski M., Blaszczyk J., Kurowska A. K., Kaminska A., Szaflik J., Szaflik J. P. Evaluation of oxidative stress markers in

- pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Exp Mol Pathol.* 2011;90(2):231-7. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.01.001.
33. Zanon-Moreno V., Asensio-Marquez E.M., Ciancotti-Oliver L., Garcia-Medina J.J., Sanz P., Ortega-Azorin C., Pinazo-Duran M. D., Ordovás J. M., Corella D. Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol Vis.* 2013;19:231-42.
34. Rokicki W., Zalejska-Fiolka J., Pojda-Wilczek D., Hampel A., Majewski W., Ogultekin S., Mrukwa-Kominek E. Differences in serum oxidative status between glaucomatous and nonglaucomatous cataract patients. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):13. doi:10.1186/s12886-017-0409-3.
35. Fukui M., Zhu B.T. Mitochondrial superoxide dismutase SOD2, but not cytosolic SOD1, plays a critical role in protection against glutamate-induced oxidative stress and cell death in HT22 neuronal cells. *Free Radic Biol Med.* 2010 Mar 15;48(6):821-30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.024.
36. Ates O., Alp H. H., Caner I., Yildirim A., Tastekin A., Kocer I., Baykal O. Oxidative DNA damage in retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(1):80-5. doi: 10.1177/112067210901900112.
37. Mohanty K., Dada R., Dada T. Oxidative DNA damage and reduced expression of DNA repair genes: Role in primary open angle glaucoma (POAG). *Ophthalmic Genet.* 2017; 38(5): 446-450. doi: 10.1080/13816810.2016.1261904.
38. Abu-Amero K. K., Kondkar A. A., Mousa A., Osman E. A., Al-Obeidan S. A. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 2013;38(9):959-64. doi:10.3109/02713683.2013.794246.
39. Kondkar A. A., Azad T. A., Sultan T., Osman E. A., Almobarak F. A., Al-Obeidan S. A. Elevated Plasma Level of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Is Associated with Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol.* 2020;2020:6571413. doi:10.1155/2020/6571413.
40. Tanito M., Kaidzu S., Takai Y., Ohira A. Correlation between Systemic Oxidative Stress and Intraocular Pressure Level. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133582. doi: 10.1371/journal.pone.0133582.
41. Tanito M., Kaidzu S., Takai Y., Ohira A. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2016;6:25792. doi:10.1038/srep25792.
42. Gulpamuk B., Elgin U., Sen E., Yilmazbas P., Neselioglu S., Erel O. Evaluation of dynamic thiol-disulfide homeostasis in glaucoma patients and the correlation with retinal nerve fiber layer analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(4):690-699. doi:10.1177/1120672119839582.
43. Karakurt Y., Mertoglu C., Gok G., Ucak T., Tasli N., Icel E., Erel O. Thiol-Disulfide Homeostasis and Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2019;44(8):896-900. doi:10.1080/02713683.2019.1594925.
44. Tang B., Li S., Cao W., Sun X. The Association of Oxidative Stress Status with Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2019;2019:1803619. doi:10.1155/2019/1803619.
45. Malishevskaya T. N., Kiseleva T. N., Filippova Yu. E., Zaitsev M. S., Vlasova A. S., Nemtsova I. V., Lugovkina K. V. Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(4):761-770. (In Russ.). doi:10.18008/1816-5095-2020-4-761-770.
46. Filippova Yu. E., Malishevskaya T. N., Kolomeichuk S. N., Gubin D. G., Vlasova A. S. The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different POAG course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock. *Russian Ophthalmological Journal.* 2022;15(1):78-88. (In Russ.). doi:10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88.
47. Li S., Shao M., Li D., Tang B., Cao W., Sun X. Association of serum uric acid levels with primary open-angle glaucoma: a 5-year case-control study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(3):e356-e363. doi:10.1111/aos.13789.
48. Serra R., Coscas F., Pinna A., Peri M., Zucca I., Sellam A., Giancipoli E., Boscia F. Detection of serum uric acid in primary open angle glaucoma: A pilot study. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1857-61. doi:10.1177/1120672120944012.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Писарев А. А.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Писарев Анатолий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

For correspondence: Anatolij A. Pisarev, PhD, Ass. prof. of Basic and Clinical Pharmacology Department, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

Information about author:

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

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена лекарственно-индуцированному поражению печени (ЛИПП). Данный патологический процесс в организме человека характеризуется морфологическими, функциональными нарушениями в печени, которые могут быть вызваны широким перечнем фармакологических препаратов. Цель – обзор соответствующей литературы и практических рекомендаций, посвященных лекарственно-индуцированному поражению печени. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed, CyberLeninka и открытом доступе сети Интернет по следующим ключевым словам: фармакология, лекарственные вещества, поражение печени. Хронологические границы поиска: 2010-2023 годы. ЛИПП в настоящее время является состоянием, которое поздно диагностируется, что приводит к неблагоприятному течению, способствует развитию тяжелых форм поражения печени, сказывается на эффективности лечения. Этот обзор литературы, а также согласованные рекомендации могут помочь оптимизировать медицинскую помощь пациентам с ЛИПП, стимулировать продуктивное сотрудничество между заинтересованными сторонами для достижения более полного понимания проблемы. Отмечено, что пациенты с ЛПП зачастую имеют сопутствующие заболевания, получают полимедикаментозную терапию, что следует учитывать при назначении препаратов риска, основная часть из которых приведена в таблице с указанием механизмов развития гепатотропных эффектов. В статье приводятся лекарственные препараты, синдромологическая характеристика поражений печени в зависимости от состояния организма, действия конкретного лекарственного средства или их комбинаций, приведены подходы к диагностике, терапии. Понимание и использование подходов к своевременной диагностике ЛИПП, антидотной и гепатопротекторной терапии, готовность к коррекции полиорганных осложнений, являются актуальными направлениями решения данной проблемы, и обеспечат снижение уровня смертности пациентов с ЛИПП.

Ключевые слова: фармакология, лекарственные вещества, поражение печени.

DRUG-INDUCED LIVER INJURY

Pisarev A. A.

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

SUMMARY

The article is devoted to drug-induced liver injury (DILI). This pathological process is characterized by morphological and functional disorders in the liver, which can be caused by a wide range of pharmacological substances. The purpose is to review the relevant literature and practical recommendations on drug-induced liver damage. The literature search was carried out in Russian and English in the databases eLibrary, PubMed, CyberLeninka and open access on the Internet using the following key words: pharmacology, drugs, liver injury. Chronological search boundaries: 2010-2023. DILI is associated with delayed hepatocellular injury, which leads to an unfavorable duration, contributes to the development of severe forms of liver damage, and affects the effectiveness of treatment. This literature review, as well as consensus recommendations, can help optimize care for patients with DILI, encouraging productive collaboration among stakeholders to achieve a more complete understanding of the problem. It is noted that patients with DILI often have concomitant diseases and receive multidrug therapy, which should be taken into account when prescribing risk drugs, the main part of which are shown in the table indicating the mechanisms of development of hepatotropic effects. The article provides medications, syndromological characteristics of liver lesions depending on the state of the body, the action of a specific drug or their combinations, and approaches to diagnosis and therapy. Understanding and using approaches to timely diagnosis of DILI, antidote and hepatoprotective therapy, readiness to correct multiple organ complications are relevant directions for solving this problem, and will ensure a reduction in the mortality rate of patients with DILI.

Key words: pharmacology, drugs, liver injury.

Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) (англ. drug-induced liver injury) – патологический процесс, характеризующийся повреждением органа, изменением его функциональной активности, вызванной любыми группами фармакологически активных препаратов (как рецептурных, так и безрецептурных), в том числе фитопрепаратами, биологически активными добавками (БАД) к пище, и развившийся от 5-7 до 90 дней от момента начала приема [1].

По статистике ЛИПП располагаются на третьем месте в структуре гепатитов различной этиологии, после вирусных и алкогольных. ЛИПП составляет ориентировочно 10-11% (от 0,2 до 20%) в общей структуре всех побочных эффектов лекарственных средств (ЛС). Частота госпитализации пациента по причине лекарственно-индуцированного поражения печени составляет 2-6% от всех случаев ЛИПП. На госпитальном этапе оказания специализированной помощи данная категория пациентов составляет примерно 0,8-1,5% в общей структуре пациентов. При этом следует отметить, что уровень летальности при ЛИПП составляет 7,5-12%. Более половины случаев возникновения и развития медикаментозного повреждения печени приходится на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибактериальные и противоэпилептические средства [1-3].

При этом истинная распространенность ЛИПП остается и, видимо, останется неизвестной, что обусловлено как объективными, так и субъективными причинами. К причинам недостаточной регистрации случаев пациентов с ЛИПП, которые можно выделить в ряде стран и в Российской Федерации (РФ), можно отнести: высокий уровень продаж безрецептурных препаратов, сложность диагностики (в 90% случаев при ЛИПП легкой степени можно установить только лабораторные сдвиги в отсутствие клинической симптоматики), некорректное понимание и описание причин поражения печени специалистами системы здравоохранения; отсутствие специфических лабораторных признаков ЛИПП; отсроченное и позднее развитие ЛИПП. К факторам низкой выявляемости следует также отнести нежелание пациента сообщать о приеме ряда ЛС, таких как антидепрессанты, антипсихотики и др., нежелание медицинского персонала документировать данное состояние, неверность трактовки сложных симптомокомплексов [1; 2; 4].

Гепатотоксичность, возникающая на фоне динамически растущего ассортимента фармакологических препаратов, представляет собой актуальную проблему глобального здравоохранения, одну из ведущих причин развития острого печеночного повреждения во многих странах. На

пример, в США встречаемость ЛИПП составляет 1-19 случаев на 100 000 населения в год; однако, в стране ежегодно выполняется около 2 000 трансплантаций печени [5]. Чуть лучше ситуация обстоит в Европе. Так, в ряде специализированных информационных ресурсов частота лекарственно-индуцированного поражения печени колеблется от 3-6%. В структуре пациентов, которые госпитализируются с заболеваниями печени, во всем мире 2-5% – пациенты с холестазом, желтухой, вызванной приемом лекарственных препаратов, 10% – с лекарственным гепатитом [6; 7]. В течение последних 10 лет наблюдается рост случаев ЛИПП в странах Азии и Африки, что, вероятно, может быть связано с распространенностью использования средств снижения массы тела, препаратов, используемых в нетрадиционной медицине [8-10]. Следует отметить, что во всем мире в последнее время отмечается увеличение частоты медикаментозного повреждения печени, в том числе ввиду бесконтрольного использования лекарственных растительных препаратов и БАД. Биологически активные добавки являются потенциальным источником возникновения ЛИПП, поскольку для их регистрации не нужны доклинические и клинические испытания эффективности и безопасности, в т.ч. токсикологические [4].

При этом, несмотря на документированный рост частоты ЛИПП, следует четко понимать, что объективные статистически достоверные данные, по-видимому, остаются неизвестными [11]. В реальной клинической практике ЛИПП, по-прежнему, верифицируются редко.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) начала регистрировать побочные реакции ЛС с 1968 года, что позволило повысить выявляемость ЛИПП к середине 1990 годов [12]. В РФ острые лекарственные поражения печени регистрируются у 2,8% у пациентов, поступивших на госпитальный этап оказания специализированной медицинской помощи. Регистрация и учёт случаев, связанных с ЛИПП, в нашей стране осуществляется врачами клиническими фармакологами и Росздравнадзором совместно с медицинским информационно-аналитическим центром Министерства Здравоохранения [13]. Помимо базы данных ВОЗ, в США, например, учет вышеуказанных случаев с 2003 года ведет FDA (Food & Drug Administration), создана специализированная база данных по ЛИПП – Drug Induced Liver Injury Network (<https://diln.org/>). В 2012 году в США был запущен портал LiverTox, включающий информацию о более чем 700 лекарственных средствах с установленными гепатотоксическими реакциями. Аналогичная база данных функционирует в ряде стран Европы. В 2014 году Китай также запустил онлайн-ресурс

НераТох, имеющий в своем распоряжении данные о более чем 400 ЛС, способных вызывать ЛИПП (<http://www.hepatox.org/>). В нашей стране также существует насущная необходимость привлечения внимания медицинской общественности к проблеме ЛИПП, использования цифровых инструментов для регистрации и документирования новых случаев.

Классификация механизмов развития ЛИПП включает следующие варианты [14]:

- токсическое поражение печени;
- идиосинкразия;
- а) аллергические реакции;

- б) метаболический тип;
- иммунопатологическое поражение печени;
- реакции апоптоза.

Токсическое поражение печени лекарственными средствами является дозозависимым и зависит как от величины однократной дозы, так и от кумулятивной дозы. Истинное токсическое лекарственное поражение печени происходит по причине повреждающего действия токсиканта (таблица), а также несоответствия содержания токсических веществ в биосредах и возможностей организма по их элиминации [13].

**Таблица. Лекарственные средства с высоким риском развития ЛИПП.
Table. Medicines with a high risk of developing DILI.**

Противомикробные лекарственные препараты	
ЛС	Гепатотропные эффекты
амоксциллин + клавулановая кислота	риск развития холестатического / гепатоцеллюлярного лекарственного поражения печени/гепатит
изониазид	острое гепатоцеллюлярное лекарственное поражение печени/гепатит
ко-тримоксазол	холестатическое / гепатоцеллюлярное лекарственное поражение печени/гепатит с иммуноаллергическими явлениями
моксифлоксацин	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТП
кларитромицин	холестатическое/гепатоцеллюлярное лекарственное поражение печени/гепатит
джозамицин	печеночная недостаточность, желтуха
тетрациклин, клиндамицин	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ
Противогрибковые лекарственные препараты	
флуконазол	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина; холестаза, желтуха, гепатоцеллюлярный некроз
вориконазол	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТП
Противовирусные лекарственные средства	
атазанавир	явления холестаза, желтуха
дарунавир	повышенный уровень АЛТ, АСТ, стеатоз
Противоопухолевые лекарственные средства	
циклоспорин	повышенное содержание АЛТ, АСТ, билирубина
меркаптопурин	гепатотоксичность, внутрипеченочный холестаз
доцетаксел	повышенное содержание АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина
Антигистаминные лекарственные средства	
дезлоратадин	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, билирубина
Гиполипидемические лекарственные средства	
статины, фибраты	повышенное содержание АЛТ, АСТ
Иммуномодулирующие лекарственные средства, иммунодепрессанты	
препараты интерферонов	гепатоцеллюлярный тип лекарственного поражения печени

Продолжение таблицы

азатиоприн	холестатическое / гепатоцеллюлярное лекарственное поражение печени/гепатит с явлениями портальной гипертензии
Противоэпилептические лекарственные средства	
карбамазепин	гепатоцеллюлярный, смешанный, холестатический тип лекарственного поражения печени с явлениями иммуноаллергических реакций, развитие специфического синдрома гиперчувствительности к противоэпилептическим препаратам
ламотриджин	гепатоцеллюлярный тип лекарственного поражения печени с явлениями иммуноаллергических реакций, развитие специфического синдрома гиперчувствительности к противоэпилептическим препаратам
вальпроевая кислота	повышение содержания билирубина, АЛТ, АСТ, развитие явлений печеночной недостаточности, нарушение показателей гемостаза - снижение уровня фибриногена, факторов свертывания
НПВП, анальгетики	
парацетамол	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, явления печеночной недостаточности, некроз гепатоцитов; явления гепатотоксичности наблюдаются при одномоментном приеме per os 10 г и более, риск развития значительно повышается при совместном приеме алкоголя
ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, целекоксиб, нимесулид	лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, явления печеночной недостаточности, токсического гепатита
ацетилсалициловая кислота	синдром Рейе – развивается редко, лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, ЩФ
Антигипертензивные лекарственные средства	
атенолол/метопролол, энalapрил, метилдопа, дилтиазем, верапамил	гепатоцеллюлярный / холестатический тип лекарственного поражения печени, явления печеночной недостаточности, транзиторное лабораторное выявление повышенной активности АЛТ, АСТ, ЩФ
Лекарственные средства других групп	
анаболические стероиды	холестатический тип лекарственного поражения печени
сульфасалазин	гепатоцеллюлярный, смешанный, холестатический тип ЛИПП с явлениями иммуноаллергических реакций

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

Повреждение гепатоцитов при аллергическом типе лекарственного поражения печени происходит при повторном применении ЛС, например, спустя две-три недели после отмены или перерыва в приеме препарата (наиболее часто – НПВП, антиаритмические средства, такие как амиодарон, препараты для антибактериальной терапии, сульфаниламиды, средства для ингаляционной анестезии – голотан). ЛС или его метаболит, которые образуют взаимосвязь с белками клеточных структур, вызывают воспалительную реакцию в паренхиме печени, которая, в особенно тяжелых ситуациях, может трансформироваться в синдром системной воспалительной реакции, который реализуется через цитокиновый шторм с повышенным высвобождением таких цитокинов,

как интерлейкин 1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [16].

Идиосинкразические побочные реакции на лекарства непредсказуемы и, как полагают, имеют генетическую этиологию. Фармакогенетический механизм развития идиосинкразического ЛИПП обусловлен отсутствием или снижением активности печеночных ферментов, которые участвуют в реакциях I и II типа биотрансформации ЛС (цитохром P-450, N-ацетилтрансфераза, глутатион-редуктаза). Из-за генетических ассоциаций образовавшиеся токсичные метаболиты не инактивируются, тем самым оказывая гепатотоксическое действие [16; 17].

Аутоиммунное ЛИПП инициируется посредством неуправляемой продукции IgG, направ-

ленной на повреждение мембраны гепатоцитов (может быть спровоцировано интерферонами, метформином, диклофенаком, индометацином, статинами и др.). Возможна также инициация Т-клеточного иммунитета, которая происходит при участии CD4+, CD8+ лимфоцитов и натуральных киллеров [18]. Апоптоз реализуется посредством неоантигенов, которые образуются после поражения тканей печени самим ЛС, будут служить фактором запуска цитотоксического звена иммунного ответа.

Следует отметить факторы риска развития ЛИПП, связанные с пациентом, к которым относятся отягощенный лекарственный анамнез, генотипически обусловленная сниженная ферментная активность, возрастная категория (<3 и >50 лет), пол (например, у мужчин чаще возникает ЛИПП на комбинацию амоксициллин+клавулановая кислота), сопутствующая патология печени, нарко- и алкогольная зависимость [19].

Наряду с вышеуказанными особенностями, имеют важное значение факторы риска развития ЛИПП, связанные с ЛС: высокий уровень печеночного клиренса, дозозависимость (например, для парацетамола >15 г, амоксиклав >750 г), длительность применения (диклофенак >90 дней, сульфасалазин >30 дней), полипрагмазия [19].

Выделяют следующие основные типы ЛИПП: цитотоксическое (гепатоцеллюлярное), холестатическое, васкулярное, смешанное, неопластическое, стеатогепатит, псевдохолелитиаз [15].

Обращают на себя внимание факторы, предрасполагающие к идиосинкразическому типу ЛИПП, связанные с соматическим статусом пациента или с особенностями применения лекарственного средства, факторы внешней среды [16].

Факторы, ассоциированные с соматическим статусом пациента: возраст, пол, анамнестические данные по лекарственным реакциям наличие беременности, сопутствующие заболевания (кахексия, ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания печени, хроническая почечная недостаточность, наличие у пациента ВИЧ [19].

К факторам, ассоциированным с особенностями применения препаратов, можно отнести дозозависимость. Так, описаны ЛС, концентрация которых в периферической крови напрямую связана с гепатотоксичностью – парацетамол, ацетилсалициловая кислота. Идиосинкразические реакции, частично связанные с дозировкой, могут возникать при приеме антибиотиков тетрациклинового ряда. Доза, кратность приёма, длительность применения также могут быть сопоставлены с риском развития фиброза печени при назначении метотрексата, витамина А [20].

Учитывая разнообразие механизмов биотрансформации лекарственных средств, следует пони-

мать, что патогенетические особенности ЛИПП в различных случаях могут значительно отличаться [21; 22]. Так, гепатотоксичность ассоциирована с реакциями окисления, гидроксилирования, нарушениями ферментной активности цитохромов P 450 [23]. Дефекты конъюгации метаболитов ЛС с глутатионом, сульфатом, глюкуроном связаны с нарушениями образования нетоксичных гидрофильных соединений и их последующей элиминации. Блокада цепи дыхательных ферментов приводит к снижению синтеза АТФ, нарушению метаболизма жирных кислот и возникновению различных вариантов стеатоза [24].

Вариабельность клинической манифестации ЛИПП разнообразна – от незначительного повышения уровня активности печеночных ферментов без явной клинической симптоматики, до развития острого повреждения печени, цирроза, крайне тяжелого общего состояния, и зависит от конкретных типов ЛИПП (холестатическое, гепатоцеллюлярное, смешанное поражение) [25]. Лабораторная динамика сдвигов показателей печени может указывать на гепатоцеллюлярное поражение печени при увеличении содержания АЛТ, АСТ в качестве ведущего симптома, либо о холестатическом поражении при увеличении содержания ЩФ с явлениями гипербилирубинемии (либо без повышения уровня билирубина). Характерным может быть наличие выраженного болевого синдрома в абдоминальной области, гипертермии, желтушности кожных покровов и видимых слизистых, увеличение в объеме желчного пузыря. К ЛИПП, вызывающим вышеуказанную симптоматику, чаще относятся поражения, вызванные противоопухолевыми ЛС, антидепрессантами, антиаритмическими ЛС [26-28].

Клинически выделяют три степени тяжести течения ЛИПП – легкая, средней степени и тяжелая [29]. Легкое ЛИПП характеризуется следующими параметрами: повышением активности АЛТ и/или ЩФ, общего билирубина менее 42 мкмоль/л и международного нормализованного отношения (МНО) менее 1,5. ЛИПП средней степени тяжести регистрируется при более высоких значениях АЛТ, ЩФ, билирубина, МНО, в случаях, когда пациент нуждается в госпитализации в связи с ЛИПП (в том числе повторной, или переводе с амбулаторного на стационарный этап оказания помощи). Тяжелое ЛИПП регистрируется при еще более значительных показателях активности трансаминаз, ЩФ, при значении билирубина выше 42 мкмоль/л, а также при наличии печеночной недостаточности, асцита, энцефалопатии, либо в случае полиорганной дисфункции ввиду ЛИПП – печеночно-почечной или дыхательной недостаточности [21; 30; 31]. В крайне тяжелых случаях, при не проведенной своевре-

менно трансплантации печени при неэффективности экстракорпоральных методов детоксикации – альбуминовом диализе, плазмоадсорбции (с применением молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы (МАРС), экстракорпоральной фракционированной сепарации плазмы и ее адсорбции), возможен летальный исход [32].

Основными направлениями дифференциальной диагностики ЛИПП являются: исключение других причин поражения печени, детальное описание приема ЛС, временное соотношение времени начала фармакотерапии и появления симптомов поражения печени, клинические, лабораторные, морфологические данные, анализ факторов риска, регресс симптомов после отмены «подозреваемого» ЛС, возникновение симптомов после повторного назначения «подозреваемого» ЛС [33]. Таким образом, ЛИПП может быть установлен на основании данных «лекарственного» анамнеза, клинических проявлений поражения печени, оценки лабораторных данных в динамике, дифференциальной диагностики иных заболеваний печени. По показаниям может быть выполнено гистологическое исследование биоптата печени [34].

Для полноценной дифференциальной диагностики у пациентов с подозрением на ЛИПП рекомендовано при гепатоцеллюлярном или смешанном ЛИПП определение маркеров гепатитов А, В, С, Е; у пациентов с подозрением на аутоиммунный гепатит или смешанное ЛИПП – содержания антител IgG в периферической крови; содержания антител к гладкой мускулатуре [35]; показано исключение острой инфекции, вызванной вирусами, наследственной патологии, врожденных аномалий развития органов ЖКТ и др.

Пациентам с подозрением на лекарственный холестаз во всех случаях рекомендовано функциональное исследование органов брюшной полости с целью исключения патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов. Использование эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии следует ограничить (акцент должен быть на УЗИ, КТ, МРТ) [36]. В случаях аутоиммунного гепатита, при сохраняющемся повышенном уровне активности ферментов, при прогрессировании печеночной дисфункции, при наличии признаков ухудшения функциональной активности печени на фоне отмены подозреваемого ЛС с целью верификации диагноза рекомендовано выполнение биопсии печени с последующим гистологическим исследованием [35,36].

Организация оказания медицинской помощи при выявлении ЛИПП. Подходы к терапии лекарственных поражений печени.

Пациенты с ЛИПП легкой и средней степени тяжести могут получать медицинскую помощь

в амбулаторных условиях. Пациенты с тяжелой степенью течения (с признаками печеночно-клеточной недостаточности, гиповолемией, кровотечениями, печеночной энцефалопатией) должны быть госпитализированы на стационарный этап оказания специализированной медицинской помощи. Обо всех подобных случаях ЛИПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени, поскольку своевременное лечение улучшает прогноз в 40% случаев [20; 32].

При подозрении на ЛИПП с быстрым нарастанием содержания печеночных ферментов, при явлениях печеночно-клеточной недостаточности, прежде всего, необходима экстренная отмена подозреваемого ЛС [20].

Наряду с отменой ЛС, при ЛИПП, вызванных различными лекарственными препаратами, возможно назначение терапии для коррекции состояния, уменьшения проявления симптомов, сокращения сроков восстановления функции печени [20]. Так, для лечения острого и хронического отравления вальпроевой кислотой рекомендуется назначение левокарнитина в дозе от 100 мг/кг каждые 6 часов, максимальная суточная доза 3000мг/сут. При ЛИПП, связанном с приемом антипсихотических ЛС, противотуберкулезных препаратов рекомендован экстракт плодов расторопши пятнистой [20; 32]. У онкогематологических пациентов, у лиц, находящихся на иммуносупрессивной терапии препаратом выбора при ЛИПП является адеметионин, который назначается в 2 этапа: 800 мг/сут в течение 14 дней; затем 800-1600 мг per os в сутки в течение 28 дней [26].

При наличии у пациента печеночной энцефалопатии рекомендован орнитин, который обладает выраженным детоксикационным эффектом, восстанавливает ферментативную активность гепатоцитов, нормализуя уровень аммиака в организме [37]. Орнитин применяют внутрь и внутривенно капельно. Парентеральное назначение обосновано при нарастании явлений печеночной энцефалопатии, может быть рекомендован для восстановления белкового обмена при парентеральной нутритивной поддержке у пациентов в тяжелом состоянии, поскольку снижает выраженность кахексии, ослабляет явления диспепсии, болевого синдрома. Доказана эффективность при его применении у пациентов с ЛИПП, вызванными отравлением снотворными и седативными ЛС [1; 20; 21].

В составе комплексной фармакотерапии у пациентов с ЛИПП, вызванного приемом метотрексата, флутамида, циклоспорина, микофеноловой кислоты, при развитии холестатического, смешанного варианта поражения печени назначается урсодезоксихолиевая кислота в дозе 13-15 мг/кг/сут 2-3 приема, которую разрешено применять

длительно, до исчезновения клинических проявлений. Также в составе комплексной терапии при ЛИПП рекомендованы фосфолипиды: 50 мг каждые 6 часов на протяжении 14 дней, у беременных – в/в 5 мл 7-10 дней, в дальнейшем – per os 300 мг по 2 капс/день на протяжении 14-21 дня [1; 2; 21].

Ремаксол, в составе которого иозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота, рекомендован для инфузий пациентам с ЛИПП, получающим противоопухолевую терапию, в виде доцетаксела, эрлотиниба, гемцитабина, иматиниба и др. Препарат применяется в виде раствора для инфузий 400 мл в/в капельно 1р/сут 4-5 дней [38].

При подозрении на аутоиммунный фенотип ЛИПП рекомендованы глюкокортикостероиды (ГКС). При указанном варианте поражения печени дифференциальную диагностику с истинным ЛИПП возможно провести посредством регистрации ответа на терапию ГКС [20; 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственно-индуцированное поражение печени на протяжении долгого времени остается актуальной междисциплинарной проблемой системы здравоохранения. В диагностику и лечение данного патологического состояния вовлекаются специалисты различных специальностей: врач-клинические фармакологи, врачи общей практики, гастроэнтерологи, гепатологи, специалисты в области интенсивной терапии и др. Актуальными направлениями решения данной проблемы являются: повышение уровня осведомленности со стороны пациентов о возможных нежелательных лекарственных реакциях и побочном действии ЛС со стороны печени, повышение уровня квалификации медицинского персонала, понимание и использование подходов к своевременной диагностике, «таргетной» (антидотной, при возможности) терапии, готовность к коррекции потенциальных мультиорганных осложнений, критических состояний и, как следствие, снижения уровня заболеваемости и смертности пациентов с данной патологией.

Конфликт интересов. Автор заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации «Отравление противосудорожными, снотворными, седативными и противопаркинсоническими средствами». Москва НПТЦ ФМБА России; 2018.

2. Федеральные клинические рекомендации «Отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему». Москва НПТЦ ФМБА России; 2018.

3. Faraji N., Goli R., Mohsennezhad P., Mohammadpour Y., Parizad N. NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) Induced Stevens Johnson Syndrome in a 50-year-old woman: A case study. *Toxicology Reports*. 2024;12:289-291. doi:10.1016/j.toxrep.

4. Клинические рекомендации: Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Министерство здравоохранения РФ, Москва; 11.11.2022. URL: http://disuria.ru/_ld/12/1223_kr22K71MZ.pdf?ysclid=1wrstbcnrc136926312. (Дата обращения: 11.11.2023).

5. Lisi D. M. Drug-Induced Liver Injury: An Overview. *US Pharm*. 2016;41(12):30-34.

6. Björnsson E.S., Stephens C., Atallah E., Robles-Diaz M. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. *The Prospective European DILI Registry*. *Liver Int*. 2023;43(1):115-126. doi:10.1111/liv.15378.

7. Imke Ortland, Mahtabalsadat Mirjalili, Gerd A Kullak-Ublick, Payam Peymani. Drug-induced liver injury in Switzerland: an analysis of drug-related hepatic disorders in the WHO pharmacovigilance from 2010 to 2020 database VigiBase. *Swiss Med Wkly*. 2021 May 12;151:w20503. doi: 10.4414/smw.2021.20503. eCollection 2021 May 10.

8. Xiaoyun Li, Jieting Tang, Yimin Mao. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022 Aug;42(9):1999-2014. doi:10.1111/liv.15262.

9. Devarbhavi H., Tarun J., Kumar N.S. et al. The Indian Network of Drug-Induced Liver Injury: Etiology, Clinical Features, Outcome and Prognostic Markers in 1288 Patients. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 May-Jun;11(3):288-298. doi:10.1016/j.jceh.2020.11.002.

10. Shen T, Liu Y., Shang J. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2230-2241.e11. doi:10.1053/j.gastro.2019.02.002.

11. Liang D., Guan Y., Zhu J., Wu J. Global research trends of drug-induced liver injury (DILI) in the past two decades: a bibliometric and visualized study. *Ann Palliat Med* 2021;10(8):8651-8664. doi:10.21037/apm-21-981.

12. Björnsson E., Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis*. 2006;38:33-38.

13. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов К. Л. Райхельсон, Л. К.

- Пальгова, Э. А. Кондрашина, Н. В. Марченко, А. Ю. Барановский. СПб.; 2017.
14. Weinstein W.M., Hawkey C. J., Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Elsevier Mosby; 2005.
15. Allison R., Guraka A., Shawa I. T., Tripathi G., Moritz W., Kermanizadeh A. Drug Induced Liver Injury – a 2023 Update. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 26. 2023;8:442–67. doi:10.1080/10937404.2023.2261848.
16. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol.* 2019;10:730.
17. Njoku D.B. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr 22;15(4):6990-7003.
18. Teschke R, Danan G. Molecular Research on Drug Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1).
19. Francis P., Navarro V.J. Drug-Induced Hepatotoxicity. [Updated 2022 Nov 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>. (Дата обращения: 20.02.2024).
20. Katarey D., Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016;16(Suppl 6):s104-s109.
21. Fisher K., Vuppalanchi R., Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(7):876-87.
22. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени. *Медицинское обозрение.* 2018;7(1):7-12.
23. Teschke R., Danan G. Idiosyncratic drug induced liver injury, cytochrome P450, metabolic risk factors and lipophilicity: Highlights and controversies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3441. doi:10.3390/ijms22073441.
24. Zhao M., Jingsong M. Li., Zhang B., Jiang X., Zhao C., Huai L., Shen N., Zhang L., Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:1280. doi:10.3390/ijms222312808.
25. Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89(3):327-334.
26. Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли.* Москва. 2020;10(3s2-2):52-65.
27. Faraji N., Goli R., Mohsennezhad P., Mohammadpour Y., Parizad N. NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) Induced Stevens Johnson Syndrome in a 50-year-old woman: A case study. *Toxicology Reports.* 2024 Feb 28;12:289-291. doi:10.1016/j.toxrep.
28. Sahoo S., Mishra E., Premkumar M. Antidepressants in People With Chronic Liver Disease and Depression: When Are They Warranted and How to Choose the Suitable One? *Journal Of Clinical and Experimental Hepatology.* 2024 Jul-Aug;14(4):101390. doi:10.1016/j.jceh.2024.101390.
29. Yue-cheng Y., Yi-min M. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017;11:221-241. doi:10.1007/s12072-017-9793-2.
30. Real M., Barnhill M.S., Higley C., Rosenberg J., Lewis J.H. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf.* 2019;42(3):365-387.
31. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med.* 2016;28:9-16. doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.017.
32. Tujios S.R., Lee W.M. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int.* 2018;38(1):6-14.
33. Robles-Díaz M., Medina-Caliz I., Stephens C., Andrade R.J., Lucena M.I. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Front Pharmacol.* 2016;7:267.
34. Stine J. G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: A systematic review. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;10 (4):517–36. doi:10.1586/17474124.2016.1127756.
35. Weber S. Drug-induced autoimmune-like liver injury *Innere Medizin (Heidelb).* 2024 Apr;65(4):334-339. doi:10.1007/s00108-024-01669-4.
36. Ahmad J., Rossi S, Rodgers S.K., Ghabril M., Fontana J., Stolz A. Sclerosing Cholangitis-Like Changes on Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Drug Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(4):789-790.
37. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени. *ПМ.* 2014. №1 (77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennyeporazheniya-pecheni-2> (дата обращения: 15.02.2024).
38. Тарасова Л. В., Арямкина О. Л., Волкова Т. В. Опыт лечения лекарственного поражения печени. *РМЖ.* 2020;11:35-38.

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines “Poisoning with anticonvulsants, hypnotics, sedatives and antiparkinsonian drugs”, Moscow Scientific and Technical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 2018. (In Russ.).
2. Federal clinical guidelines “Poisoning with drugs acting primarily on the cardiovascular system”, Moscow Scientific and Technical Center

of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 2018. (In Russ.).

3. Faraji N., Goli R., Mohsennezhad P., Mohammadpour Y., Parizad N. NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) Induced Stevens Johnson Syndrome in a 50-year-old woman: A case study. *Toxicology Reports*. 2024;12:289-291. doi:10.1016/j.toxrep.

4. Clinical recommendations: Drug-induced liver damage (DILI) in adults. Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. URL: http://disuria.ru/_ld/12/1223_kr22K71MZ.pdf?ysclid=lw_rstbenrc136926312. (Date of access: 11/11/2023). (In Russ.).

5. Lisi D. M. Drug-Induced Liver Injury: An Overview. *US Pharm*. 2016;41(12):30-34.

6. Björnsson E.S., Stephens C., Atallah E., Robles-Diaz M. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. *The Prospective European DILI Registry*. *Liver Int*. 2023;43(1):115-126. doi:10.1111/liv.15378.

7. Imke Ortland, Mahtabalsadat Mirjalili, Gerd A Kullak-Ublick, Payam Peymani. Drug-induced liver injury in Switzerland: an analysis of drug-related hepatic disorders in the WHO pharmacovigilance from 2010 to 2020 database VigiBase. *Swiss Med Wkly*. 2021 May 12;151:w20503. doi: 10.4414/smw.2021.20503. eCollection 2021 May 10.

8. Xiaoyun Li, Jieting Tang, Yimin Mao. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022 Aug;42(9):1999-2014. doi:10.1111/liv.15262.

9. Devarbhavi H., Tarun J., Kumar N.S. et al. The Indian Network of Drug-Induced Liver Injury: Etiology, Clinical Features, Outcome and Prognostic Markers in 1288 Patients. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 May-Jun;11(3):288-298. doi:10.1016/j.jceh.2020.11.002.

10. Shen T, Liu Y., Shang J. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2230-2241.e11. doi:10.1053/j.gastro.2019.02.002.

11. Liang D., Guan Y., Zhu J., Wu J. Global research trends of drug-induced liver injury (DILI) in the past two decades: a bibliometric and visualized study. *Ann Palliat Med* 2021;10(8):8651-8664. doi:10.21037/apm-21-981.

12. Björnsson E., Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis*. 2006;38:33-38.

13. Drug-induced liver damage. Clinical recommendations for doctors. St. Petersburg Society of Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Raikhelson K. L., Palgova L. K., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., A. Yu. Baranovsky. St. Petersburg; 2017. (In Russ.).

14. Weinstein W.M., Hawkey C. J., Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Mosby; 2005.

15. Allison R., Guraka A., Shawa I. T., Tripathi G., Moritz W., Kermanizadeh A. Drug Induced Liver Injury – a 2023 Update. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 26, 2023;8:442–67. doi:10.1080/10937404.2023.2261848.

16. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol*. 2019;10:730.

17. Njoku D. B. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 22;15(4):6990-7003.

18. Teschke R., Danan G. Molecular Research on Drug Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1).

19. Francis P., Navarro V.J. Drug-Induced Hepatotoxicity. [Updated 2022 Nov 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>. (Accessed February 20, 2024).

20. Katarey D., Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl 6):s104-s109.

21. Fisher K., Vuppalanchi R., Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(7):876-87.

22. Polunina T. E. Drug-induced liver damage. *Russian Medical Journal. Medical Review*.2018;7(1):7-12. (In Russ.).

23. Teschke R., G. Danan. Idiosyncratic drug induced liver injury, cytochrome P450, metabolic risk factors and lipophilicity: Highlights and controversies. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(7):3441. doi:10.3390/ijms22073441.

24. Zhao M., Jingsong M. Li., Zhang B., Jiang X., Zhao C., Huai L., Shen N., Zhang L., Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:1280. doi:10.3390/ijms222312808.

25. Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*. 2015;89(3):327-334.

26. Tkachenko P. E., Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V. Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. *Malignant tumors*. Moscow. 2020;10(3s2-2):52-65. (In Russ.).

27. Faraji N., Goli R., Mohsennezhad P., Mohammadpour Y., Parizad N. NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) Induced Stevens Johnson Syndrome in a 50-year-old woman: A case study. *Toxicology Reports*. 2024 Feb 28;12:289-291. doi:10.1016/j.toxrep.

28. Sahoo S., Mishra E., Premkumar M. Antidepressants in People With Chronic Liver Disease and Depression: When Are They Warranted and How to Choose the Suitable One? *Journal Of Clinical & Experimental Hepatology*. 2024 Jul-Aug;14(4):101390. doi:10.1016/j.jceh.2024.101390.
29. Yue-cheng Y., Yi-min M. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury *Hepato Int*. 2017;11:221-241. doi:10.1007/s12072-017-9793-2.
30. Real M., Barnhill M.S., Higley C., Rosenberg J., Lewis J.H. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf*. 2019;42(3):365-387.
31. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*. 2016;28:9-16. doi:10.1016/j.ejim.2015.12.017.
32. Tujios S.R., Lee W.M. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int*. 2018;38(1):6-14.
33. Robles-Díaz M., Medina-Caliz I., Stephens C., Andrade R.J., Lucena M.I. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Front Pharmacol*. 2016;7:267.
34. Stine J. G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: A systematic review. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016;10(4):517-36. doi:10.1586/17474124.2016.1127756.
35. Weber S. Drug-induced autoimmune-like liver injury. *Innere Medizin (Heidelb)*. 2024 Apr;65(4):334-339. doi:10.1007/s00108-024-01669-4.
36. Ahmad J., Rossi S, Rodgers S.K., Ghabril M., Fontana J., Stolz A. Sclerosing Cholangitis-Like Changes on Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Drug Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):789-790.
37. Eremina E. Yu. Drug-induced liver damage. *PM*. 2014;1(77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennye-porazheniya-pecheni-2>. (Accessed February 15, 2024). (In Russ.).
38. Tarasova L. V., Aryamkina O. L., Volkova T. V. Experience in the treatment of drug-induced liver damage. *RMJ*. 2020;11:35-38. (In Russ.).

Подписано в печать 25.04.2024.

Дата выхода в свет

Ф- т 60 x 84 1/8. Печать офсетная.

Усл. п. л. 8,5. Тираж 26 экземпляров. Бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

E-mail: io_cfu@mail.ru