

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

2025, том 15, № 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 «Уильям Гарвей (англ. William Harvey; 1578-1657) — английский врач, прославившийся открытием системы кровообращения». Труд Гарвея «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus) опубликован в 1628 году во Франкфурте. В нём он впервые сформулировал теорию кровообращения, которая представляет замкнутый цикл движения крови через артерии, капилляры и вены, и привёл экспериментальные доказательства в её пользу.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7  
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт  
имени С. И. Георгиевского  
E-mail: cjecm\_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 № 2 от 27.02.2025)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:  
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО  
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

*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», 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

- Белякова А. Г., Сапегин И. Д.**  
ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ БЕЛОГО ШУМА, НЕ СОЧЕТАННОГО С ВИБРАЦИЕЙ, НА  
МОЗГОВУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И КИСЛОРОДНЫЙ БАЛАНС МОЗГА.....5
- Beliakova A. G., Sapegin I. D.**  
THE INFLUENCE OF THE EXPERIMENTAL MODEL OF WHITE NOISE, NOT COMBINED WITH  
VIBRATION ON BRAIN HEMODYNAMICS AND BRAIN OXYGEN BALANCE .....5
- Власенко С. В., Агеева Е. С., Османов Э. А., Щербинина Т. Н., Лёвин Г. В.,  
Непейново М. В.**  
ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ  
ПАРАЛИЧОМ В ПРОЦЕССЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ..... 11
- Vlasenko S. V., Ageeva E. S., Osmanov E. A., Shcherbinina T. N., Levin G. V.,  
Nepeynovo M. V.**  
DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DURING  
SANATORIUM-RESORT TREATMENT ..... 11
- Дудченко Л. Ш., Белоглазов В. А., Кумельский Е. Д., Яцков И. А.,  
Абибулаев Т. С.**  
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ/  
РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН В СОЧЕТАНИИ С  
ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19..... 18
- Dudchenko L. Sh., Beloglazov V. A., Kumelsky E. D., Yatskov I. A.,  
Abibulaev T. S.**  
DYNAMICS OF INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTOXIN-BINDING/IMPLEMENTING  
SYSTEMS WHEN USING DRY CARBON DIOXIDE BATHS IN COMBINATION WITH GRAPE  
POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WHO SUFFERED FROM COVID-19..... 18
- Захаров А. А., Лозыченко В. Г.**  
ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА НА СТРУКТУРУ СЕЛЕЗЁНКИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ВТОРОЙ НЕДЕЛЕ ГЕСТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....25
- Zakharov A. A., Lozychenko V. G.**  
THE INFLUENCE OF METHOTREXATE IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECT ON THE STRUCTURE OF RATS'  
SPLEEN AT THE SECOND WEEK OF GESTATION IN THE EXPERIMENT .....25
- Мошкин А. С., Халилов М. А., Мошкина Л. В., Первушин В. В.**  
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ  
БИФУРКАЦИИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ .....32
- Moshkin A. S., Khalilov M. A., Moshkina L. V., Pervushin V. V.**  
MORPHOMETRIC FEATURES OF VESSELS DEPENDING ON THE VARIANTS OF THE STRUCTURE OF  
THE BIFURCATION OF THE COMMON CAROTID ARTERY .....32

<b>Мулдашева Н. Г., Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Плосконос М. В., Луцева О. А., Гаджиева А. Р.</b>	
ПРИМЕНЕНИЕ ДИХЛОРАЦЕТАТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	41
<b>Muldasheva N. G., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A., Musatov O. V., Ploskonos M. V., Lutseva O. A., Gadzhieva A. R.</b>	
USE OF DICHLOROACETATE IN TRAUMATIC LIVER INJURIES IN THE EXPERIMENT .....	41
<b>Светлицкий К. С.</b>	
ВЛИЯНИЕ ДОТАЦИИ ВИТАМИНА D НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И КАЛЬЦИЙРЕГУЛИРУЮЩИЕ МАРКЕРЫ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕН У ТРЕХ ПОКОЛЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ГИПОВИТАМИНОЗА D .....	50
<b>Svetlitskiy K. S.</b>	
INFLUENCE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON BIOCHEMICAL AND CALCIUM-REGULATING MARKERS OF MINERAL METABOLISM IN THREE GENERATIONS OF LABORATORY ANIMALS WITH HYPOVITAMINOSIS D .....	50
<b>ОБЗОРЫ</b>	
<b>REVIEWS</b>	
<b>Марьяненко С. П., Белоглазов В. А., Яцков И. А.</b>	
РОЛЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЫ В РАЗВИТИИ ВЕЙПИНГ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ .....	58
<b>Maryanenko S. P., Beloglazov V. A., Yatskov I. A.</b>	
THE ROLE OF GRAM-NEGATIVE FLORA LIPOPOLYSACCHARIDE IN THE DEVELOPMENT OF VAPING-INDUCED LUNG INJURY .....	58
<b>Мяндина Г. И., Цибулевский А. Ю., Дубовая Т. К., Салюков Р. В., Попов С. В., Кульченко Н. Г., Страчук А. Г.</b>	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ .....	64
<b>Myandina G. I., Tcibulevsky A. Yu., Dubovaya T. K., Salyukov R. V., Popov S. V., Kulchenko N. G., Strachuk A. G.</b>	
MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN FABRY DISEASE .....	64

## ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ БЕЛОГО ШУМА, НЕ СОЧЕТАННОГО С ВИБРАЦИЕЙ, НА МОЗГОВУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И КИСЛОРОДНЫЙ БАЛАНС МОЗГА

Белякова А. Г., Сапегин И. Д.

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:** Сапегин Игорь Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры базисной и клинической фармакологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ids13@mail.ru

**For correspondence:** Igor D. Sapegin, MD, Professor of the department of Basic and Clinical Pharmacology, 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: ids13@mail.ru

### Information about authors:

**Beliakova A. G.**, <https://orcid.org/0000-0003-4928-5134>

**Sapegin I. D.**, <https://orcid.org/0000-0001-5702-8221>

### РЕЗЮМЕ

Шум, как профессиональная вредность, обычно сочетается с другими техногенными факторами – вибрацией, ультра- и инфразвуком, укачиванием. Поэтому оценить изолированное действие шума возможно только в условиях экспериментального моделирования. Цель. Выбрана модель изолированного влияния белого шума на бодрствующих кроликах, уровень которого соответствует профессиональной вредности для человека, но не вызывает повреждения органа слуха, а также исследовались изменения локального мозгового кровотока, реактивности сосудов и напряжения кислорода в тканях мозга на фоне действия указанной модели. Материал и методы. С целью создания экспериментальной модели белого шума сконструирован стенд, основанный на изоляции вибрационной составляющей с помощью поролоновой подставки для ящика с кроликом и акустических колонок и обеспечивающий корректное моделирование белого шума, интенсивность которого соответствует профессиональной вредности на производстве. В подготовке к хроническим экспериментам вживлялись электроды в кору больших полушарий, гипоталамус и таламус кроликам породы шиншилла, на которых использовалась вышеописанная модель. Скорость локального кровотока, дилататорную реактивность сосудов на гиперкапнию и констрикторную реактивность сосудов на гипероксию исследовали методом клиренса H<sub>2</sub>. Напряжение кислорода в тканях изучали методом полярографии. Результаты. Измерение уровня белого шума стенда в области ушей кролика показало, что он является профессиональной вредностью на рабочем месте, но не превышает предельно допустимых значений. Моделируемый таким образом белый шум вызывает гипоксию мозга, что приводит к увеличению скорости локального кровотока в мозге, а также наблюдается замедление реакции сосудов, в большей степени констрикторных. Заключение. Наряду с поражением слуха шум вызывает симптомокомплекс так называемой экстраауральной патологии, включающей, в том числе, нарушения мозгового кровообращения, разработка фармакологической коррекции которых представляет научно-практический интерес.

**Ключевые слова:** шум, вибрация, укачивание, моделирование, нарушения мозгового кровообращения, гипоксия мозга.

### THE INFLUENCE OF THE EXPERIMENTAL MODEL OF WHITE NOISE, NOT COMBINED WITH VIBRATION ON BRAIN HEMODYNAMICS AND BRAIN OXYGEN BALANCE

**Beliakova A. G., Sapegin I. D.**

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

### SUMMARY

The noise, as a professional harmfulness, is usually combined with other technogenic factors such as vibration, ultra- and infrasound, motion sickness. Therefore, it is possible to evaluate the isolated effect of noise in experimental modeling conditions. Goals. To create a model of isolated influence of white noise on awaking rabbits, the level of which corresponds to professional harmfulness for humans, but does not cause hearing organ damage. To study the changes in local cerebral blood flow, vascular reactivity and oxygen tension in the brain tissues on the background of these model. Material and methods. A stand using a foamen support for a box with a rabbit and acoustic speakers, which provide the correct modeling of white noise, the intensity of which corresponds to professional industrial harmfulness was created. Electrodes were implanted into the cerebral cortex, hypothalamus, and thalamus of chinchilla rabbits in preparing for chronic experiments. Local blood flow, dilator reactivity of vessels to hypercapnia and constrictor reactivity of blood vessels to hyperoxia were studied by the H<sub>2</sub> clearance method. Oxygen tension was studied by the polarography method. Results. Measuring the level of white noise using a stand near rabbit's ears showed that it

is professional harmfulness, but does not exceed the maximum permissible values. White noise simulated in this way causes hypoxia of the brain, which leads to an increase in the speed of local blood flow in the brain, and a slowdown in the reaction of vessels, mainly constrictor ones, is also observed. Conclusion. Along with hearing loss, the noise causes a symptom complex of the so-called extraural pathology, including, cerebrovascular disorders, the development of pharmacological correction of which has a scientific and practical interest.

**Key words:** noise, vibration, motion sickness, modeling, cerebral circulation disorders, brain hypoxia.

Шум относится к наиболее распространенным факторам вредности, как на производстве, так и в окружающем человека пространстве, приводя к развитию симптомокомплекса, называемого шумовой болезнью [1]. При этом шум может рассматриваться не только как источник профессиональной тугоухости, но и в качестве причины различных симптомокомплексов, получивших общее название экстрауральной патологии. Понятие экстрауральной патологии включает в себя сложный симптомокомплекс поражения при шумовой болезни различных органов, таких как нервная система, кровообращение, пищеварительная система и др. Этот симптомокомплекс, наряду с профессиональной тугоухостью, является важной причиной снижения работоспособности [2-4].

Для того, чтобы корректно ставить вопрос о фармакологической коррекции экстрауральной патологии при шумовой болезни следует учесть, что в реальных условиях воздействие шума звуковой частоты обычно является комбинированным с другими механическими техногенными факторами. К этим факторам относятся вибрация, ультра- и инфразвук, укачивание. Указанные сопутствующие факторы оказывают выраженное, но разнонаправленное воздействие на мозговое кровообращение, а вибрация и ультразвук – ещё и прямое повреждающее воздействие на ткани [5; 6]. Кроме того, в отношении шума имеет значение эмоциональное к нему отношение – различие, например между шумом и музыкой. Поэтому реальная среда обитания человека не является адекватной моделью для разработки фармакологической коррекции экстрауральной патологии и начинать следует прежде всего с разработки стандартизированной модели на животных, исключающей действие сопутствующих факторов, а также вызывающей однозначно негативное эмоциональное отношение. Данная статья посвящена описанию модели изолированного действия белого шума на животных и возникающих на фоне её действия нарушений мозгового кровообращения.

Таким образом, целью нашего исследования являлось создание модели изолированного влияния белого шума на бодрствующих кроликах, уровень которого соответствует профессиональ-

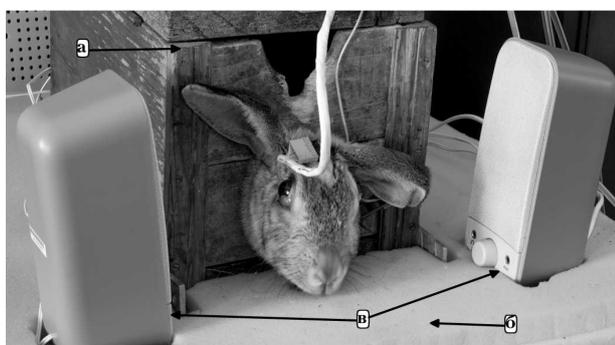
ной вредности для человека, но не вызывает повреждения органа слуха, а также исследовать изменения локального мозгового кровотока, реактивности сосудов и напряжения кислорода в тканях мозга на фоне действия указанной модели.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводились на 12 кроликах породы шиншилла в возрасте от 2 до 4 лет массой 3-4 кг, которые были выращены и содержались в виварии нашего института. Все эксперименты проведены согласно правилам асептики и антисептики, руководству по уходу и использованию лабораторных животных, Международным правилам «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (2009 г.), Конвенции Совета Европы о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.), Национальному стандарту Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р53434-2009), Приказ Ростехрегулирования от 02.12.2009 № 544-ст., Приказу Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», Межгосударственному стандарту ГОСТ 31886-2012 «Принципы лабораторной практики», Руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях (Москва, 2010 г.), что подтверждено выпиской из протокола №3 от 14.03.2024 г. комитета по биоэтике Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Кроликам под наркозом (уретан 500 мг/кг + хлоролоза 50мг/кг внутривенно) в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус вживляли игольчатые платиновые электроды. Координаты указанных структур определяли по атласу стереотаксических координат мозга кролика [7].

Стенд для моделирования белого шума (БШ) представлен на рисунке 1. Кролик находится в деревянном ящике (а) с отверстием для головы для предотвращения его перемещения и доступа к проводам. Ящик находится на поролоновой подставке (б) для предотвращения передачи вибрационной составляющей от компьютерных колонок с встроенным усилителем (в), служащих источником шума. Сигнал на колонки подается

от звуковой карты компьютера при циклическом проигрывании звукового файла белого шума с волнообразным изменением громкости при установке ручки регулятора громкости колонок на максимум. Измерение уровня шума проведено специалистами «Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе» (протокол №1.145Ф от 13.04.2020). При измерении установлен шум в области ушей кролика 102,1 дБА при допустимом уровне 80дБА и максимальном 110дБА для рабочих мест. Таким образом, согласно СанПИН 2.2.4.3359-16 «Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах» стенд моделирует уровень шума, значительно превышающий допустимый, но меньше максимального и этот уровень может считаться профессиональной вредностью.



**Рис. 1. Стенд для моделирования шума**  
а — ящик для кролика с отверстием для головы; б — поролоновая подставка; в — компьютерные колонки с усилителем.

**Fig. 1. Stand for noise modeling**

а — rabbit box with a hole for the head; б — foamen support; в — computer speakers with amplifier.

Изучение объемной скорости локального кровотока (КТ) и реактивности сосудов осуществляли методом регистрации клиренса водорода [8]. Вычисление объемной скорости локального мозгового кровотока (КТ) осуществляли по известной формуле [9], полученные данные выражали в мл • минуту<sup>-1</sup>•100 г ткани<sup>-1</sup>. Оценку реактивности сосудов проводили по вазодилаторному и вазоконстрикторному коэффициентам реактивности [10]. Вазодилаторный коэффициент реактивности ( $K_{pCO_2}$ ) определяли как отношение КТ на фоне ингаляции 7% смеси углекислого газа с воздухом к исходному значению КТ на данный период времени. Вазоконстрикторный коэффициент реактивности ( $K_{pO_2}$ ) получали аналогично с помощью ингаляции чистого кислорода. Напряжение  $O_2$  в мозге ( $pO_2$ ) регистрировали полярографическим методом [11], а изменения оценивали в +% к исходным значениям.

Выполнена 1 серия экспериментов на фоне 2-часового воздействия БШ, моделируемого вышеописанным стендом – по 12 животных в каждой методике. Контрольные и опытные данные были получены у одних и тех же животных в одном эксперименте. Поэтому статистические выборки являются зависимыми и для их обработки применяли непараметрический Т-критерий Уилкоксона для зависимых выборок [12; 13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

БШ вызывал достоверное прогрессирующее ускорение КТ в течение всех 120 минут наблюдения, наиболее выраженное в коре больших полушарий и наименее – в таламусе, что соответствует физиологическим различиям кровоснабжения указанных структур (таб.1).

**Таблица 1. Динамика локального мозгового кровотока (КТ) бодрствующих кроликов.**  
**Table 1. Dynamic of local cerebral blood flow (LCBF) in awake rabbits.**

Структура мозга Brain structure	n	Показатель Indicator	Средние исходные значения Average initial values	Изменения показателя в +% к исходному уровню, принятому за 100% Changes of the indicator in +% to the initial level, taken as 100%		
				30 мин min	60 мин min	120 мин min
Кора больших полушарий Brain Cortex	12	M	45,93	+35,57	+38,72	+45,28
		+m	2,30	1,65	1,49	2,09
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус Thalamus	12	M	43,83	+ 11,56	+ 15,71	+26,42
		+m	5,03	0,55	0,91	1,05
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Гипоталамус Hypothalamus	12	M	38,12	+ 17,80	+23,38	+34,75
		+m	2,00	1,22	1,16	1,56
		P		<0,01	<0,01	<0,01

Несмотря на ускорение КТ,  $pO_2$  во всех исследованных структурах прогрессивно снижалось (таб. 2). Это может быть результатом значительного повышения активности нейронов и увеличения потребления ими кислорода, не компенсируемое ростом кровоснабжения. Как следствие, наблюдалась гипоксия мозга.

БШ вызывал угнетение  $KrCO_2$ , обратно пропорционально ускорению КТ (таб. 3). Эти результаты, скорее всего, связаны с уменьшением возможности дальнейшего расширения сосудов на ингаляцию смеси  $CO_2$  с воздухом на фоне уже имеющейся их дилатации.

Выраженное снижение  $KrO_2$  под действием БШ вероятно обусловлено уменьшением энергообеспечения мышечного сокращения на фоне гипоксии (таб. 4). В результате констрикторные реакции сосудов на гипероксию снижаются.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, нарушения мозгового кровообращения на фоне моделирования изолированного действия белого шума во многом схожи с таковыми при укачивании в горизонтальном положении [14], только источником избыточного диффузного возбуждения нейронов является не вестибулярный, а слуховой анализатор. Сосуды расширяются компенсаторно, так как диффузно распространяется возбуждение в структурах головного мозга вследствие нарушения в них чередования возбуждения и торможения. Это приводит к увеличению притока крови к активным структурам. Предположительно увеличивается объемная скорость кровотока, в экспериментах это проявилось более выражено в коре больших полушарий и гипоталамусе. Следует отметить,

**Таблица 2. Динамика напряжения кислорода в тканях мозга ( $pO_2$ ) бодрствующих кроликов.**  
**Table 2. Dynamic of oxygen tension in brain tissues ( $pO_2$ ) in awake rabbits.**

Структура мозга Brain structure	n	Показатель Indicator	Изменения показателя в +% к исходному уровню, принятому за 100%			
			Changes of the indicator in +% to the initial level, taken as 100%			
			30 мин min	60 мин min	90 мин min	120 мин min
Кора больших полушарий Brain Cortex	12	M	-6,31	-12,41	-17,65	-22,68
		+m	0,15	0,22	0,36	0,46
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Таламус Thalamus	12	M	-3,98	-6,68	-9,37	-11,64
		+m	0,07	0,12	0,17	0,20
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Гипоталамус Hypothalamus	12	M	-4,89	-8,09	-12,00	-15,57
		+m	0,15	0,16	0,19	0,22
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

**Таблица 3. Динамика дилаторной реактивности сосудов мозга ( $KrCO_2$ ) бодрствующих кроликов.**  
**Table 3. Dynamic of dilator reactivity of cerebral vessels ( $KrCO_2$ ) in awake rabbits.**

Структура мозга Brain structure	n	Показатель Indicator	Средние исходные значения Average initial values	Изменения показателя в +% к исходному уровню, принятому за 100%		
				Changes of the indicator in +% to the initial level, taken as 100%		
				30 мин min	60 мин min	120 мин min
Кора больших полушарий Brain Cortex	12	M	1,45	-20,74	-22,51	-26,00
		+m	0,04	1,14	0,96	1,19
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус Thalamus	12	M	1,49	-4,42	-11,13	-17,03
		+m	0,05	0,24	0,84	0,94
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Гипоталамус Hypothalamus	12	M	1,60	-7,28	-13,35	-20,83
		+m	0,04	0,33	0,32	0,39
		P		<0,01	<0,01	<0,01

Таблица 4. Динамика констрикторной реактивности сосудов мозга (КрО<sub>2</sub>) бодрствующих кроликов.  
Table 4. Dynamic of constrictor reactivity of cerebral vessels (KrO<sub>2</sub>) in awake rabbits.

Структура мозга Brain structure	n	Показатель Indicator	Средние исходные значения Average initial values	Изменения показателя в +% к исходному уровню, принятому за 100% Changes of the indicator in +% to the initial level, taken as 100%		
				30 мин min	60 мин min	120 мин min
Кора больших полушарий Brain Cortex	12	M	0,30	-16,68	-25,13	-31,48
		+m	0,02	0,45	0,43	0,72
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус Thalamus	12	M	0,33	-6,55	-12,27	-16,45
		+m	0,02	0,18	0,20	0,26
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Гипоталамус Hypothalamus	12	M	0,30	-8,92	-15,32	-23,16
		+m	0,02	0,07	0,21	0,25
		P		<0,01	<0,01	<0,01

что ускоренный кровоток приводит к развитию гипоксии и дефициту энергии вследствие нарушения компенсаторных возможностей системы мозгового кровообращения.

С точки зрения определения перспективных групп лекарственных средств, которые могут быть исследованы в качестве потенциальных корректоров описанных нарушений мозгового кровообращения следует отметить бесперспективность сосудорасширяющих средств. Во-первых, угнетение вазодилаторной реактивности показывает ограниченность возможностей дальнейшего расширения сосудов на фоне имеющейся вазодилатации. Во-вторых, расширение вместе с мозговыми периферическими сосудами ведёт к перераспределению крови в нижнюю половину тела, что способствует ухудшению кровоснабжения мозга в целом.

С точки зрения снижения избыточного возбуждения нейронов, перспективы средств, угнетающих центральную нервную систему крайне ограничены влиянием на работоспособность. Среди вестибулопротекторов интерес представляют блокаторы H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов. Также может представлять интерес влияние на ранее неизученные при укачивании нейромедиаторные системы. Антигипоксанты и антиоксиданты, скорее всего, будут эффективны.

### ВЫВОДЫ

1. Разработанный нами стенд, основанный на изоляции вибрационной составляющей и стабилизации положения ушей кролика относительно акустических колонок, обеспечивает корректное моделирование изолированного от вибрационной составляющей действия белого

шума, интенсивность которого соответствует профессиональной вредности на производстве.

2. Моделируемый таким образом белый шум вызывает гипоксию мозга, что приводит к увеличению скорости локального кровотока в мозге, а также наблюдается замедление реакции сосудов, в большей степени констрикторных.

3. В качестве потенциальных средств коррекции возникающих нарушений мозгового кровообращения могут изучаться блокаторы H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов, агонисты и антагонисты ранее не изученных при укачивании нейромедиаторных систем, а также метаболические корректоры.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов Э. И. Шум на рабочем месте: ПДУ, оценка риска и прогнозирование потери слуха. Анализ риска здоровью. 2018;3;13-23.
2. Баранова Б. М., Перепах Н. В. Состояние церебральной гемодинамики у лиц, подвергшихся воздействию интенсивного производственного шума. Гигиена труда. 1989;11;22-25.
3. Чканников А. Н. Корреляция между ауралями и экстраауралями эффектами у рабочих, подвергшихся действию производственного шума. Мед Тр Пром Экол. 1993;(2):12-16.
4. Яшникова М. В., Потеряева Е. Л., Доронин Б. М., Максимов В. Н., Смирнова Е. Л., Кармановская С. А. Клинико-фенотипические особенности инсульта и прогноз у работников при воздействии производственного шума.

- Мед. труда и пром. экол. 2021;61(4):231-237. doi:10.31089/1026-9428-2021-61-4-231-237.
5. Айзенштадт В. С., Карханин Н. П., Есин М. С., Каришников А. В. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы). Гигиена труда. 1986;6:41-43.
6. Третьяков С. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при действии вибрации (клинические и патогенетические аспекты). Международный научно-исследовательский журнал. 2023;(135). URL: <https://research-journal.org/archive/9-135-2023-september/10.23670/IRJ.2023.135.38> (дата обращения: 05.12.2024). doi:10.23670/IRJ.2023.135.38
7. Monier M., Gangloff M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit. Amsterdam. Elsevier Publishing Company; 1961.
8. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса. Физиол. ж. СССР. 1981;67(1):178-183.
9. Lassen N., Ingvar D. N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. *Experientia*. 1961;17:42-45. doi: 10.1007/BF02157946.
10. Бекетов А. И., Вайнштейн Г. Б., Гайдар Б. В. и др. Унификация исследований мозгового кровообращения: Методические рекомендации. Под ред. Москаленко Ю.Е.: Л.: Наука; 1986.
11. Коваленко Е. А., Березовский В. А., Эпштейн И. М. Полярографическое определение кислорода в организме. М.: Медицина; 1975.
12. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics*. 1945;1:80-83.
13. Мельникова В. М., Сапегин И. Д. Сравнительный анализ влияния тиотриазолина и нового производного триазола - тиометризола на мозговое кровообращение и кислородный баланс мозга при моделировании преходящих нарушений мозгового кровообращения с помощью антиортостатической гипокинезии и общей широкополосной вибрации. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018;8(3):43-45.
14. Москаленко Ю. Е., Бекетов А. И., Максимук В. Ф., Скоромный Н. А. Цереброваскулярные эффекты укачивания. Физиол. ж. СССР. 1989;75(11):1560-1567.
3. Chkannikov A. N. Correlation of ear and extra-ear effects in workers exposed to industrial noise. *Med Tr Prom Ekol*. 1993;(2):12-16. (In Russ.).
4. Yashnikova M. V., Poteriyaeva E. L., Doronin B. M., Maximov V. N., Smirnova E. L., Karmanovskaya S. A. Clinical and phenotypical features of stroke and forecast in workers under exposure industrial noise. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021;61(4):231-237. doi:10.31089/1026-9428-2021-61-4-231-237 (In Russ.).
5. Aizenshtadt V. C., Karkhanin N. P., Yesin M. C., Karishnikov A. V. The importance of the liquid crystal state of biogenic structures in the pathogenesis of a vibration disease (literature review). *Gigiyena truda*. 1986;6:41-43. (In Russ.).
6. Tretyakov S. V. Condition of cardiovascular system under vibration (clinical and pathogenetic aspects). *International research journal*. 2023;(135). Available at: URL: <https://research-journal.org/archive/9-135-2023-september/10.23670/IRJ.2023.135.38>. doi:10.23670/IRJ.2023.135.38. (In Russ.).
7. Monier M., Gangloff M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit. Amsterdam. Elsevier Publishing Company; 1961:145.
8. Demchenko I. T. Measurement of organ blood flow by means of hydrogen clearance. *Physiol. J. Of the USSR*. 1981;67(1):178-183. (In Russ.).
9. Lassen N., Ingvar D. N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. *Experientia*. 1961;17:42-45. doi: 10.1007/BF02157946.
10. Beketov A. I., Weinstein G. B., Gaydar B. V. and other. Unification of studies of cerebral circulation: Methodological recommendations. Edited by Moskalenko Yu. Ye.: Leningrad: Nauka; 1986:36. (In Russ.).
11. Kovalenko Ye A, Berezovsky V A., Epshtein I M. Polarographic determination of oxygen in the body. Moskva.: Meditsina; 1975:231. (In Russ.).
12. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics*. 1945;1:80-83.
13. Melnikova V. M., Sapegin I. D. A comparative analysis of the pharmacological effects of thiotriazolol and the new thiazol derivative - thiometrizol on cerebral circulation and oxygen balance of the brain in modeling of transient disorders of cerebral circulation by means of head down tilting position and general broadband vibration. *Eksp Klin Farmakol*. 2018;8(3):43-45. (In Russ.).
14. Moskalenko Ju. E., Beketov A. I., Maximuk V. F., Skoromny N. A. Cerebrovascular effects of motion sickness. *Physiol J USSR*. 1989;75(11):1560-1567. (In Russ.).

## REFERENCES

1. Denisov E. B. Noise on working place: LAL, valuation of risk and forecasting of hearing lost. *Analysis of health risk*. 2018;3:13-23. (In Russ.).
2. Baranova B. M., Perepach N. B. Condition of cerebral hemodynamic on humans exposed to intensive industrial noise. *Gig Tr*. 1989;11:22-25. (In Russ.).

## ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ПРОЦЕССЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Власенко С. В.<sup>1</sup>, Агеева Е. С.<sup>2</sup>, Османов Э. А.<sup>1</sup>, Щербинина Т. Н.<sup>1</sup>, Лёвин Г. В.<sup>1</sup>, Непейпиво М. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>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:** Власенко Сергей Валерьевич, доктор медицинских наук, ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», e-mail: vlasenko65@rambler.ru

**For correspondence:** Sergey V. Vlasenko, MD, Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, e-mail: vlasenko65@rambler.ru

### Information about authors:

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

Ageeva E. S., <https://orcid.org/0000-0003-3770-2965>

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

Shcherbinina T. N., <https://orcid.org/0000-0003-3786-3195>

Levin G. V., <https://orcid.org/0009-0003-0217-2594>

Непейпиво М. В., <https://orcid.org/0009-0006-4232-6051>

### РЕЗЮМЕ

Цель: изучение уровня фибронектина у детей с детским церебральным параличом и его динамики под влиянием санаторно-курортного лечения с применением роботизированного комплекса «Экзокисть». Материал и методы. В исследование было включено 43 ребенка больных ДЦП, форма спастическая диплегия. Основная группа (ОГ) - 13 детей, прошли курс санаторно-курортного лечения (СКЛ) с применением пеллоидотерапии. Группа сравнения (ГС) - 18 детей, занимались на роботехническом комплексе «Экзокисть». Контрольная группа (КГ) - 12 больных, прошли курс санаторно-курортного лечения (СКЛ) с применением электростимуляции мышц сгибателей и разгибателей кисти и пальцев рук. Всем детям до и после лечения проводилось исследование фибронектина в периферической крови, электромиография, клиническое исследование мануальной деятельности. В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика во всех группах, больше выраженная в группах с включением в процесс реабилитации методик активизирующих мышечную деятельность (роботизированная кисть и электростимуляция). Во всех группах отмечено снижение уровня ФН с  $774,62 \pm 374,56$  пкг/мл дл уровня  $547,14 \pm 328,58$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Динамика координационных коэффициентов была положительной и имела тенденцию к их уменьшению. Обсуждение. У больных ДЦП фиксируется снижение амплитудно-частотных характеристик ЭМГ при максимальном сокращении мышц вследствие нарушения центральной регуляции органического генеза. Динамика координационных коэффициентов была положительной и имела тенденцию к их уменьшению. Таким образом, включение в санаторно-курортное лечение процедур активизирующих мышечную деятельность оказывает положительное влияние на мануальную деятельность ребенка, что подтверждается данными ЭМГ-исследования. Пеллоидотерапия не оказывает выраженного положительного эффекта на двигательную активность. Во всех группах отмечено снижение уровня ФН, что может свидетельствовать об активизации процессов регенерации ткани. Заключение. Процессы восстановления происходят в организме ребенка под влиянием проводимого санаторно-курортного лечения. Однако более выраженный клинический эффект наблюдался после курса процедур стимулирующего характера (электростимуляция, занятий на роботехническом комплексе «Экзокисть»).

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, санаторно-курортное лечение, фибронектин, электромиография.

### DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DURING SANATORIUM-RESORT TREATMENT

Vlasenko S. V.<sup>1</sup>, Ageeva E. S.<sup>2</sup>, Osmanov E. A.<sup>1</sup>, Shcherbinina T. N.<sup>1</sup>, Levin G. V.<sup>1</sup>, Nepeypivo M. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, Evpatoria, Russia

<sup>2</sup>Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Goal: to study the level of fibronectin in children with cerebral palsy and its dynamics under the influence of spa treatment using the robotic complex «Exokist». Material and methods. The study included 43 children with cerebral

palsy, spastic diplegia form. The main group (MG) - 13 children, underwent a course of spa treatment (SRT) using pelloidotherapy. The comparison group (CG) - 18 children, were engaged in the robotic complex «Exokist». The control group (CG) - 12 patients, underwent a course of spa treatment (SRT) using electrical stimulation of the flexor and extensor muscles of the hand and fingers. All children underwent fibronectin testing in peripheral blood, electromyography, and clinical examination of manual activity before and after treatment. As a result of the treatment, positive dynamics were noted in all groups, more pronounced in the groups with the inclusion of muscle activity activating techniques (robotic hand and electrical stimulation) in the rehabilitation process. In all groups, a decrease in the FN level was noted from  $774.62 \pm 374.56$  pg / ml to a level of  $547.14 \pm 328.58$  pg / ml ( $p < 0.05$ ). The dynamics of coordination coefficients was positive and tended to decrease. Discussion. In patients with cerebral palsy, a decrease in the amplitude-frequency characteristics of EMG is recorded during maximum muscle contraction due to a violation of the central regulation of organic genesis. The dynamics of the coordination coefficients was positive and tended to decrease. Thus, the inclusion of procedures activating muscle activity in the spa treatment has a positive effect on the manual activity of the child, which is confirmed by the EMG study data. Pelloidotherapy does not have a pronounced positive effect on motor activity. In all groups, a decrease in the FN level was noted, which may indicate activation of tissue regeneration processes. Conclusion. Recovery processes occur in the child's body under the influence of the spa treatment. However, a more pronounced clinical effect was observed after a course of stimulating procedures (electromyostimulation, classes on the robotic complex «Exokist»).

**Key words:** cerebral palsy, spa treatment, fibronectin, electromyography.

В настоящее время отмечается высокий интерес к изучению динамики нейротрофинов (НТ) при различных патологиях организма и под влиянием лечения. Считается, что развитие неврологических и психических заболеваний, а так же выраженность патологических клинических синдромов, связаны с их недостатком [1; 3; 5; 6]. Изменения концентрации нейротрофинов, как универсальный ответ нервной системы (НС), происходит, так же, при хронической патологии, связанной с дегенеративно-дистрофическими изменениями нервной ткани, а так же любыми процессами, происходящими в нервной системе. Актуальным в настоящее время является изучения влияния различных реабилитационных методик у больных с детским церебральным параличом (ДЦП) на уровни НТ в периферической крови [2; 4; 7; 8-13].

Фибронектин (ФН) представляет собой эволюционно сохраненный гликопротеин, который принимает непосредственное участие в клеточных взаимодействиях и играет важную роль в таких процессах, как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз, являются одной из основных структур клетки и участвуют в различных внутриклеточных или межклеточных функциях, в том числе в восстановлении тканей и заживлении ран [1; 3]. Согласно данным M. Reichsoellner et al., самые высокие уровни ФН наблюдаются у пациентов с системной воспалительной реакцией, но без инфекции крови.

В этой связи определение нейротрофических маркеров регенерации нервной ткани при различных заболеваниях НС является методом выбора для оценки состояния тяжести и степени выраженности патологических процессов, а так же прогнозом эффективности применяемых подхо-

дов реабилитации, чувствительности организма к конкретным методам.

Цель: изучение уровня фибронектина у детей с ДЦП и его динамики под влиянием санаторно-курортного лечения с применением роботизированного комплекса «Экзокисть».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное исследование проведено ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Чайка» им. Гелиловичей» в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным комитетом по биоэтике. Заключение комиссии по биоэтике ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации» от 14.12.2022, протокол № 7.

Под нашим наблюдением находилось 43 ребенка мужского и женского пола больных ДЦП, форма спастическая диплегия, который был установлен в соответствии с критериями МКБ-10. Возраст исследуемых был от 8 до 14 лет (средний возраст  $11,4 \pm 1,9$ ). Все исследованные группы репрезентативны по возрасту и полу. От родителей или законных представителей всех детей получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы. Основная группа (ОГ) - 13 детей, прошли курс санаторно-курортного лечения (СКЛ) с применением пеллоидотерапии. Пеллоидотерапию (аппликации на верхние конечности по типу высоких «перчаток») проводили при температуре 38- 40°C, длительностью 8-10 минут, через день, не менее 8 процедур на курс). Группа сравнения (ГС) - 18 детей, занимались на роботехническом комплексе «Экзокисть». Контрольная группа (КГ) - 12 больных,

прошли курс СКЛ с применением электростимуляции мышц сгибателей и разгибателей кисти и пальцев рук. Миостимуляция выполнялась на аппарате «Амплипульс-7». Второй род работы (II PP, посылки-паузы, ПП) — сочетание посылок тока несущей частоты, модулированных одной частотой (в диапазоне 10 — 150 Гц) с паузами. Продолжительность посылок тока и пауз дискретна в пределах 1-6 с. Длительность процедуры подбиралась индивидуально, в зависимости от видимого мышечного сокращения (при активном сокращении мышц наблюдались сгибательные/разгибательные движения пальцев рук, кистей), в среднем составляла не более 5 мин за сеанс. Количество процедур на курс составило 8, проводимых ежедневно.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование. Степень выраженности пареза - по пятибалльной шкале. Шкала функционирования верхних конечностей MACS позволяет классифицировать манипуляторную деятельность рук детей с ДЦП от 4 до 18 лет в соответствии с возрастными особенностями. Шкала «ABILHAND-Kids» тест оценки родителями двигательной функции верхней конечности ребенка в быту. Оценка производится родителем по субъективным наблюдениям, действия классифицируются на три группы: «Невозможно» 1 балл, «Трудно» 2 балла и «Легко» 3 балла.

Оценку изменения уровня фибронектина, проводили до и после реабилитации от каждого пациента получали образцы венозной крови, стабилизированной K3-EDTA. Плазму крови отделяли центрифугированием при 1000 g в течение 10 мин и хранили в низкотемпературной морозильной камере (-70°C) не более 2 месяцев. Концентрацию фибронектина в образцах плазмы крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов SEA011Hu (Enzyme-linked immunosorbent Assay Kit For Brain Derived Neurotrophic Factor) компании Cloud-Clone Corp. (USA) в соответствии с инструкцией производителя. Проводился анализ изменений в крови: фибронектина. Исследование проводилось в ЦКП пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» КФУ им. В. И. Вернадского.

Анализ биоэлектрической активности мышц и периферических нервов производился методом интерференционной электронейромиографии (иЭНМГ). иЭНМГ выполнена на аппаратно-программном комплексе Нейро-МВП («Нефрософт», Иваново). Для оценки результатов лечения, исследовались изменения проводимости мышечных волокон верхних конечностей в симметричных участках: m. flexor carpi ulnaris (n. ulnaris), m. extensor digitorum (n. radialis).

Данные, полученные в результате иЭНМГ, были проанализированы автоматически с применением метода турн/амплитудного анализа (ТАА), который определял соотношение количества поворотов на интерференционной миограмме к их средней амплитуде от пика до пика (Атур), при этом исключались повороты с низкой амплитудой (менее 100 мкВ).

Так же, для оценки взаимодействия агонист-антагонист определялся коэффициент реципрокности (КР), позволяющий рассчитать степень напряжения группы антагонистов при сокращении. Формула:  $KP=A(\text{антагонист})/A(\text{агонист})$ .

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., USA). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном обследовании пациентов были выявлены характерные патологические изменения. Так, мышечная сила в верхних конечностях составляла в среднем  $2,34\pm 0,02$  балла. Уровень патологического гипертонуса был выражен незначительно, необходимости в целенаправленном его снижении не было. Движения были возможны в полном объеме, однако, при условии полной разгрузки. Уровень по шкале MACS составил в среднем по группе  $3,26\pm 0,4$ . Тестирование по шкале «ABILHAND-Kids» показало в среднем по группе  $1,56\pm 0,3$  баллов. Ребенок испытывал затруднения по всем предлагаемым тестам.

Показатели ФН в периферической крови составили в среднем  $774,62\pm 374,56$  пкг/мл, достоверной разницы в зависимости от пола, возраста выявлено не было.

Показатели функциональной активности мышц у больных ДЦП и в группах сравнения по данным турн-амплитудного анализа поверхностной ЭМГ представлены в таблице 1.

Показатели координационных отношений мышц в группе детей больных ДЦП отражены в таблице 2.

В результате проведенного лечения были выявлены следующие факты. Динамика клинических и биохимических показателей представлена в таблице 3.

В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика во всех группах, больше выраженная в группах с включением в процесс реабилитации методик активизирующих мышечную деятельность (роботизированная кисть и электростимуляция). Во всех группах

**Таблица 1. Показатели функциональной активности мышц у больных ДЦП и в группах сравнения по данным турн-амплитудного анализа поверхностной ЭМГ (M±m).****Table 1. Indicators of functional muscle activity in patients with cerebral palsy and in comparison groups according to turn-amplitude analysis of surface EMG (M±m).**

ЭМГ показатели	Мышца
	m. flexor carpi ulnaris
Чтур (1/сек)	181,0±9,7
Атур (мкВ)	192,0±8,5
ЭМГ показатели	m. extensor digitorum
Чтур (1/сек)	177,0±7,5
Атур (мкВ)	212,0±23,8

**Таблица 2. Показатели координационных отношений мышц у больных ДЦП по данным коэффициентов реципрокности (КР) и адекватности (КА) (M±m).****Table 2. Indicators of muscle coordination relationships in patients with cerebral palsy according to the coefficients of reciprocity (CR) and adequacy (CA) (M±m).**

Координаторные коэффициенты	Мышца
	m. flexor carpi ulnaris
КР	0,69±0,04
КА	0,49±0,04
Координаторные коэффициенты	m. extensor digitorum
КР	0,46±0,04
КА	0,67±0,06

**Таблица 3. Динамика клинических показателей после проведенного санаторно-курортного лечения у больных ДЦП основной группы, баллы (M±m)****Table 3. Dynamics of clinical indicators after spa treatment in patients with cerebral palsy of the main group, points (M±m)**

Клинико-реабилитационные группы	Клинические данные		
	«ABILHAND-Kids»	Степень пареза	MACS
I (n=13)	1,56±0,3	2,34±0,02	3,26±0,4
	1,69±0,46Δ	2,53±0,49	2,41±0,55Δ
II (n=18)	1,55±0,35	2,42±0,49	3,26±0,47
	3,87±0,33*°	3,58±0,49*	1,44±0,49*°
III (n=12)	1,52±0,38	2,33±0,49	3,25±0,48
	2,88±0,33*	3,50±0,50	1,75±0,43*

**Примечание:** здесь и в таблице 4,5. Первый показатель в группах до лечения, второй - после. Достоверность отличий с показателями в группах до и после лечения: \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; между показателями первой и третьей групп после лечения: Δ -  $p<0,05$ , ΔΔ -  $p<0,01$ ; между первой и второй: ° -  $p<0,05$ ; °° -  $p<0,01$ , второй и третьей после лечения: • -  $p<0,05$ , •• -  $p<0,01$ .

отмечено снижение уровня ФН с  $774,62\pm 374,56$  пкг/мл дл уровня  $547,14\pm 328,58$  пкг/мл ( $p<0,05$ ).

Результаты повторных ЭМГ исследований представлены в таблице 4.

Согласно приведенным данным у больных было характерным увеличение показателей, статистически достоверное во II и III группах. Результаты исследования координационных коэффициентов представлены в таблице 5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У всех, включенных в обследование детей, выраженных контрактур, деформаций, патологических установок выявлено не было. Однако функция руки была значительно нарушена. Ребенок мог захватывать некоторые предметы, однако нуждался в помощи постороннего. Кроме того, для достижения более высокого резуль-

**Таблица 4. Динамика показателей амплитудно-частотной характеристики мышц по данным ЭМГ-исследования после окончания курса восстановительного лечения у больных ДЦП, (M±m)**  
**Table 4. Dynamics of the amplitude-frequency characteristics of muscles according to EMG data after completion of the course of rehabilitation treatment in patients with cerebral palsy, (M±m)**

ЭМГ показатели	Клинико-реабилитационные группы		
	I (n=13)	II (n=18)	III (n=12)
m. flexor carpi ulnaris			
Чтур (1/сек)	181,0±9,7	202,0±22,5	172,6±25,1
	199,8±25,5°	254,4±15,6	203,2±16,9
Атур (мкВ)	246,0±22,2	188,1±19,7	196,2±22,1
	275,0±42,4	278,8±19,8*	260,1±17,6*
m. extensor digitorum			
Чтур (1/сек)	177,0±7,5	211,8±15,9	144,0±33,1
	175,5±37,0	221,1±16,1•	128,6±22,9
Атур (мкВ)	212,5±20,5	212,7±34,1	193,8±33,3
	213,5±43,4°	325,4±26,5*•	232,3±55,7

**Таблица 5. Динамика показателей координационных коэффициентов в исследуемых группах после окончания курса восстановительного лечения у больных ДЦП в группе сравнения, (M±m)**  
**Table 5. Dynamics of the indicators of coordination coefficients in the study groups after the completion of the course of rehabilitation treatment in patients with cerebral palsy in the comparison group, (M±m)**

Группы больных	Клинико-реабилитационные группы		
	I (n=13)	II (n=18)	III (n=12)
m. flexor carpi ulnaris			
КР	0,66±0,04	0,72±0,05	0,74±0,04
	0,53±0,13Δ	0,71±0,06	0,88±0,12
КА	0,46±0,08	0,49±0,06	0,39±0,19
	0,42±0,16	0,53±0,04ΔΔ	0,71±0,08
m. extensor digitorum			
КР	0,46±0,10	0,56±0,06	0,65±0,14
	0,43±0,11	0,48±0,04	0,63±0,07
КА	0,65±0,05	0,69±0,06	1,00±0,18
	0,59±0,08	0,65±0,05	0,82±0,06

тата в виде захвата мелких, скользких необычной формы предметов, требовалась тренировка. Пациент быстро терял интерес к выполнению заданий, так как они были для него достаточно сложными и требовали определенной степени напряжения. Таким образом, манипулятивная функция была нарушена преимущественно за счет снижения силы захвата предметов. Все задания выполнялись двумя руками. Выполнение всех бытовых навыков от гигиенических процедур, одевание, питание были практически невозможными. Страдало так же качество выполнения: проливалась вода, рассыпались продукты из упаковки. Таким образом, клинический осмотр показал грубые расстройства манипулятивных функций, несмотря на отсутствие ортопедических нарушений, выявляемых в нижних конечностях.

По данным поверхностной ЭМГ, практически у всех обследованных детей с ДЦП (98,53%) были выявлены признаки нарушения супрасегментарного уровня регуляции мышечного тонуса, которые проявлялись в виде увеличения БА мышц в покое, а при выполнении активных движений на фоне снижения функциональной БА регистрировали нарушение координационных отношений между мышцами-антагонистами.

Показатели функциональной активности мышц детей с ДЦП выявили следующие факты:

- достоверное снижение количества вовлекаемых в работу двигательных единиц в мышцах выявляемых по показателю Чтур;

- достоверное снижение суммарного потенциала мышц определенного по показателю Атур.

Функциональное состояние спинальных мотонейронов, при их анатомической сохранности,

работа которых в значительной степени определяется нисходящими влияниями со стороны центральных структур у больных ДЦП значительно нарушено.

Таким образом, у больных ДЦП фиксируется снижение амплитудно-частотных характеристик ЭМГ при максимальном сокращении мышц вследствие нарушения центральной регуляции органического генеза и функциональных нарушений сегментарного аппарата через дефицит эфферентных влияний на функциональную активность двигательных единиц, полностью не реализующих свою сократительную функцию.

Измененный показатель реципроктности отражает нарастание БА антагониста в момент выполнения движения. Таким образом, обеспечение полного, физиологического объема движения невозможно, так как мышца не может развить свою силу в полном объеме через снижение силы и постоянное противодействие со стороны антагониста.

В целом, динамика координационных коэффициентов была положительной и имела тенденцию к их уменьшению. Таким образом, включение в санаторно-курортное лечение процедур, активизирующих мышечную деятельность, оказывает положительное влияние на мануальную деятельность ребенка, что подтверждается данными ЭМГ-исследования. Пеллоидотерапия не оказывает выраженного положительного эффекта на двигательную активность.

Во всех группах отмечено снижение уровня ФН, что может свидетельствовать об активизации процессов регенерации ткани. Важной функцией плазменного ФН является участие этого адгезивного высокомолекулярного гликопротеина в процессах репарации, заживления поврежденных тканей кожи, тканей пародонта, костей сердечных клапанов, ран роговицы, языка, разрастания периферических невритов [1,3]. Поэтому достоверное падение уровня ФН в периферической крови свидетельствует об активизации процессов репарации, что подтверждается положительными изменениями по данным клинического и ЭМГ-исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процессы восстановления происходят в организме ребенка под влиянием проводимого санаторно-курортного лечения. У всех пациентов отмечены изменения содержания ФН в периферической крови. Однако более выраженный клинический эффект наблюдался после курса процедур стимулирующего характера (электромиостимуляция, занятий на роботехническом комплексе «Экзокисть»). Активация мышечной деятельности, восстановление координационных

взаимоотношений между синергистами и антагонистами способствовало развитию моторики кисти, навыкам самообслуживания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С. А., Горгидзе Л. А., Ефремов Е. Е., Белинин Г. Ю., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Соколова М. А., Гурия Г.Т., Зозуля Н. И., Кохно А. В. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор). Атеротромбоз. 2022;12(1):138-158. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158.
2. Ларина Н. В., Павленко В. Б., Корсунская Л. Л. и др. 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.
3. Ульянов В. Ю., Норкин И. А., Дроздова Г. А., Конюченко Е. А. Факторы роста нервной ткани как маркеры оценки процессов нейрогенеза при травматической болезни спинного мозга. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014;10(3):446-449.
4. Физическая и реабилитационная медицина при церебральном параличе у детей. Национальное руководство. Часть II. под ред. Т. Т. Батышевой. М; 2021.
5. Корсунская Л. Л., Савчук Е. О., Ларина Н. В. и др. Эффективность применения комбинированной методики «Неинвазивный интерфейс «Мозг – Компьютер – Экзоскелет кисти» в сочетании с ноотропной терапией в реабилитации детей с детским церебральным параличом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):58-61. doi: 10.14300/mnnc.2020.15012.
6. Нейропластичность и возможности современной нейрореабилитации. Юсупов Ф.А., Юлдашев А. А. Бюллетень науки и практики. 2022;8(3):251-273. doi:10.33619/2414-2948/76/27.
7. Patel D., Neelakantan M., Karan K. Pandher, et al. Cerebral palsy in children: a clinical overview. Transl Pediatr. 2020; 9(1):125–135. doi:10.21037/trp.2020.01.01.
8. Galea C., McIntyre S., H. Smithers-Sheedy, et al. Cerebral palsy trends in Australia (1995-2009): a population-based observational study. Dev Med Child Neurol. 2019;61(2):186-193. doi:10.1111/dmcn.14011.
9. Shin J., Yang S., Park C., et al. Comparative effects of passive and active mode robot-assisted gait training on brain and muscular activities in

sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2022;51(1):51-63. doi:10.3233/NRE-210304.

10. Yaşar B., Atıcı E., Razaeei D. A., Saldıran T. Effectiveness of Robot-Assisted Gait Training on Functional Skills in Children with Cerebral Palsy. *J. Pediatr. Neurol.* 2017;17(1):64. doi:10.1055/s-0041-1725128.

11. 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;11(5):e045051. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045051.

12. James E Gehringer, Elizabeth Fortin, Swati M Surkar, et al. Hand-Arm Bimanual Intensive Training in Virtual Reality: A Feasibility Study. *Pediatr Phys Ther.* 2023;35(1):85-91. doi: 10.1097/PEP.0000000000000975.

13. Ju Seok Ryu, Jee Hyun Suh. Optimal frequency of physical therapy in young children with cerebral palsy: a retrospective pilot study. *Dev Neurorehabil.* 2023 Jan;26(1):37-43. doi:10.1080/17518423.2022.2147595.

## REFERENCES

1. Vasil'ev S. A., Gorgidze L. A., Efremov E. E., Belinin G. U., Moiseeva T. N., Al'-Radi L. S., Sokolova M. A., Guriia G. T., Zozulia N. I., Kokhno A. V. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). *Atherothrombosis*. 2022;12(1):138-158. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>.

2. Larina N. V., Pavlenko V. B., Korsunskaya L. L., et al. Possibilities of rehabilitation of children with cerebral palsy syndrome using robotic devices and biofeedback. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):156-165. doi:10.20538/1682-0363-2020-3-156-165.

3. Ulyanov V. Yu., Norkin I. A., Drozdova G. A., Konyuchenko E. A. Growth factors of nervous tissue as markers for assessing neurogenesis processes in traumatic spinal cord disease. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2014;10(3):446-449.

4. Physical and rehabilitation medicine for cerebral palsy in children. National guidelines. Part II. edited by T. T. Batysheva. M; 2021.

5. Korsunskaya L. L., Savchuk E. O., Larina N. V., et al. Efficiency of the combined technique «Non-invasive interface» Brain - Computer - Hand Exoskeleton «in combination with nootropic therapy in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020;15(1):58-61. doi: 10.14300 / mnnc.2020.15012.

6. Neuroplasticity and the possibilities of modern neurorehabilitation. Yusupov F. A., Yuldashev A. A. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(3):251-273. doi:10.33619/2414-2948/76/27.

7. Patel D., Neelakantan M., Karan K. Pandher, et al. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020; 9(1):125–135. doi:10.21037/tp.2020.01.01.

8. Galea C., McIntyre S., H. Smithers-Sheedy, et al. Cerebral palsy trends in Australia (1995-2009): a population-based observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(2):186-193. doi:10.1111/dmcn.14011.

9. Shin J., Yang S., Park C., et al. Comparative effects of passive and active mode robot-assisted gait training on brain and muscular activities in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2022;51(1):51-63. doi:10.3233/NRE-210304.

10. Yaşar B., Atıcı E., Razaeei D. A., Saldıran T. Effectiveness of Robot-Assisted Gait Training on Functional Skills in Children with Cerebral Palsy. *J. Pediatr. Neurol.* 2017;17(1):64. doi:10.1055/s-0041-1725128.

11. 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;11(5):e045051. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045051.

12. James E Gehringer, Elizabeth Fortin, Swati M Surkar, et al. Hand-Arm Bimanual Intensive Training in Virtual Reality: A Feasibility Study. *Pediatr Phys Ther.* 2023;35(1):85-91. doi: 10.1097/PEP.0000000000000975.

13. Ju Seok Ryu, Jee Hyun Suh. Optimal frequency of physical therapy in young children with cerebral palsy: a retrospective pilot study. *Dev Neurorehabil.* 2023 Jan;26(1):37-43. doi:10.1080/17518423.2022.2147595.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ/РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Дудченко Л. Ш.<sup>1</sup>, Белоглазов В. А.<sup>2</sup>, Кумельский Е. Д.<sup>2</sup>, Яцков И. А.<sup>2</sup>, Абибулаев Т. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И. М. Сеченова», 298603, ул. Мухина, 10/3, Ялта, Россия

<sup>2</sup>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:** Кумельский Евгений Дмитриевич, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ekum.rk@yandex.ru

**For correspondence:** Eugeny D. Kumelsky, senior teacher of department of Public Health and Healthcare, 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: ekum.rk@yandex.ru

### Information about authors:

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

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Kumelsky E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Abibulaev T. S., <https://orcid.org/0009-0008-4662-6355>

### РЕЗЮМЕ

При лечении бронхиальной астмы (БА) рекомендуется применять дополнительные немедикаментозные методы, которые воздействуют на различные звенья патогенеза астмы, повышая эффективность лечения и уровень её контроля. Цель. Оценить клинико-лабораторные эффекты применения сухих углекислых ванн (СУВ) в сочетании с полифенолами винограда у пациентов с БА во время санаторно-курортного лечения. Материал и методы. Пациенты с БА (n=50) проходили санаторно-курортное лечение в АНИИ им. Сеченова, в г. Ялта. В 1 группу (n=25) вошли пациенты, которые в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению, получали СУВ и концентрат полифенолов винограда, группа 2 - классическое лечение. Изучены маркеры крови до и после лечения: bactericidal permeability increasing protein (BPI), липополисахарид-связывающего белка (ЛПСБ), липополисахарида (ЛПС), растворимой формы белка CD14 (sCD14), зонулина, С-реактивного белка (СРБ). Результаты. В обеих группах достоверно увеличивался маркер BPI (в группе 1 с 57,6 пг/мл до лечения, 95,0 пг/мл - после, в группе 2 - 64,9 пг/мл и 88,3 пг/мл соответственно), sCD14 (в обеих группах изначально был 0, в группе 1 вырос до 7,21 пг/мл, в группе 2 до 6,98 пг/мл). Зонулин в группе 1 вырос после лечения в 40 раз до 40,7 нг/мл. В группе 2 вырос в 127 раз до 127,5 нг/мл. Заключение. санаторно-курортное лечение сопровождается повышением эндотоксинпротективных систем (BPI), и эндотоксинреализующих систем (зонулин и sCD14) на фоне стабильных маркеров транслокации эндотоксина в кровотока (ЛПС с ЛПСБ) и показателя системного воспаления. Применение СУВ и концентрата полифенолов винограда у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, во время санаторно-курортного лечения, тормозит повышение концентрации в крови зонулина.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, санаторно-курортное лечение, COVID-19, эндотоксин-связывающие системы, сухие углекислые ванны, полифенолы винограда.

## DYNAMICS OF INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTOXIN-BINDING/IMPLEMENTING SYSTEMS WHEN USING DRY CARBON DIOXIDE BATHS IN COMBINATION WITH GRAPE POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WHO SUFFERED FROM COVID-19

Dudchenko L. Sh.<sup>1</sup>, Beloglazov V. A.<sup>2</sup>, Kumelsky E. D.<sup>2</sup>, Yatskov I. A.<sup>2</sup>, Abibulaev T. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, Yalta, Russia

<sup>2</sup>Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

In treatment of bronchial asthma (BA), it is recommended to use additional non-medicinal methods that affect various links in pathogenesis of asthma, increasing effectiveness of treatment and level of its control. The aim - evaluate

laboratory effects of use of dry carbon dioxide baths (DCDB) in combination with grape polyphenols in patients with asthma during sanatorium treatment. Material and methods. Patients with asthma (n=50) underwent spa-treatment at the Sechenov Institution, in Yalta. Group 1 (n=25) included patients who, in addition to classical spa-treatment, received DCDB and grape polyphenol, group 2 - classical treatment. Blood markers before and after treatment were studied: bacterial permeability increasing protein (BPI), lipopolysaccharide-binding protein (LSB), lipopolysaccharide (LPS), soluble form of CD14 protein (sCD14), zonulin, C-reactive protein (CRP). Results. In both groups, the BPI marker significantly increased (in group 1 from 57.6 pg/ml before, 95.0 pg/ml after, in group 2 – 64.9 pg/ml and 88.3 pg/ml, respectively), sCD14 (in both groups was initially 0, in group 1 it increased to 7.21 pg/ml, in group 2 up to 6.98 pg/ml). Zonulin in group 1 increased after treatment to 40.7 ng/ml. In group 2, it increased to 127.5 ng/ml. Conclusion. spa-treatment is accompanied by an increase in endotoxin-protective systems (BPI) and endotoxin-releasing systems (zonulin and sCD14) against the background of stable markers of endotoxin translocation into the bloodstream (LPS with LSB) and an indicator of systemic inflammation. The use of DCDB and grape polyphenol concentrate in patients with BA, who had COVID-19, during spa-treatment slows the increasing of zonulin.

**Key words:** bronchial asthma, sanatorium treatment, COVID-19, endotoxin-binding systems, dry carbon dioxide baths, grape polyphenols.

Бронхиальная астма (БА) сегодня является одним из наиболее широко распространённых заболеваний дыхательной системы [1]. Несмотря на многообразие подходов к лечению данного заболевания, не у всех пациентов удается достичь адекватного уровня контроля БА по причинам, не всегда зависящим от эффективности базисной терапии [2-4]. В связи с этим, актуальным научным направлением является поиск новых, в том числе немедикаментозных, подходов к лечению БА. В условиях развития персонализированной медицины, многие исследователи все больше обращают внимание на эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с БА. Использование данного метода лечения, по мнению отечественных и зарубежных учёных, имеет перспективы стать одним из важнейших направлений в поиске эффективных способов достижения уровня контроля БА у пациентов [5-8].

Ряд авторов рекомендует, в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению, применять дополнительные немедикаментозные методы лечения, которые позволяют воздействовать на различные звенья патогенеза и симптомы БА и, таким образом, усилить эффективность санаторно-курортного лечения и повысить уровень контроля бронхиальной астмы у пациентов [9]. Так, например, Уянаева А.И. с соавторами в своей работе утверждает, что климатотерапия является эффективным дополнением к стандартному санаторно-курортному лечению и позволит повысить эффективность лечебных мероприятий, снизить обострения, обусловленные погодными факторами, улучшить механизмы термоадаптации и нормализовать защитные силы организма [10]. М. Л. Бабак утверждает, что применение биорезонансной вибростимуляции во время санаторно-курортного лечения пациентов с БА, оказывает значимый иммуномодулирующий и противоапоптотический эффект, что способствует достижению высокого уровня контроля БА у пациентов [11].

Голич Л. Г. оценила эффективность применения сильноуглекислых железистых минерально-газовых ванн и отметила их высокую эффективность

во время санаторно-курортного лечения больных с бронхиальной астмой [12]. Другой тип ванн, сухие углекислые ванны (СУВ), также широко используются в санаторно-курортном лечении. Так, в работе Уксуменко А. А. с соавторами утверждается, что применение СУВ у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, потенцирует терапевтический эффект базисной медикаментозной терапии. СУВ имеют адаптогенное, вазодилатирующее воздействие, способствуют улучшению гемодинамики, активируют процессы обмена веществ [13]. Воздействие двуокиси углерода способствует улучшению бронхиальной проходимости, повышению поглощения кислорода из вдыхаемого воздуха, его транспортировке и диссоциации оксигемоглобина [13; 14]. В связи с этим, представляет интерес изучение воздействия СУВ в сочетании с санаторно-курортным лечением, на клинико-лабораторные показатели и уровень контроля БА у пациентов, перенесших COVID-19.

По данным литературы после перенесенной острой инфекции COVID-19, длительное время в организме сохраняется системное низкоинтенсивное воспаление [15], которое может являться фактором, способствующим увеличению количества обострений и снижению уровня контроля БА [16]. Полифенолы винограда, по мнению многих авторов, являются доступным и эффективным немедикаментозным методом коррекции уровня системного воспаления [17; 18]. Широкий спектр эффектов полифенольных концентратов, в том числе антиоксидантный, гиполипидемический, противовоспалительный и пребиотический, при отсутствии выраженных побочных эффектов и противопоказаний, делает изучение их применения с целью снижения системного воспаления и профилактики кардиоваскулярного риска в постковидном периоде у пациентов с БА перспективным направлением [19].

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные эффекты применения СУВ в сочетании с полифенолами винограда у пациентов с БА во время санаторно-курортного лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты (n=50) проходили санаторно-курортное лечение в отделении пульмонологии АНИИ им. Сеченова в г. Ялта. Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз «Бронхиальная астма» 1-2 степени терапии, а также перенесенная COVID-19 в анамнезе, по данным медицинской документации.

Критериями исключения являлись: возраст более 75 лет, астеновегетативный синдром и одышка, не связанные с БА, повышение биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии острой патологии. Все пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Публикация была одобрена Комитетом по биоэтике при ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол №7 от 23 июня 2023 г).

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (n=25) вошли пациенты, которые в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению, получали СУВ и концентрат полифенолов винограда «ФЭНОКОР» (ООО «Рессфуд», Россия) согласно инструкции производителя в дозировке 1 чайная ложка в сутки во время еды. Процедура СУВ проводилась на устройстве для проведения воздушных, воздушно-углекислых, воздушно-углекисло-радоновых и воздушно-радоновых лечебных процедур «РЕАБОКС» (аппарат «РЕАБОКС» ТУ 9444-001-48545097-99, фирмы «РЕАБОКС»). Схема назначения СУВ. Процедура проводилась каждому пациенту отдельно по 20 минут 1 раз в сутки курсом в 10 процедур на протяжении двух недель под контролем врача-терапевта. В группу 2 (n=25) вошли пациенты с бронхиальной астмой, которые получали только классическое санаторно-курортное лечение.

Перед поступлением в пульмонологическое отделение и после проведения санаторно-курортного лечения, пациентам был произведен забор биологического материала (плазмы крови) с целью дальнейшего проведения его анализа на маркеры.

Для определения уровня ВРІ (bactericidal permeability increasing protein), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), липополисахарида (ЛПС), растворимой формы белка CD14 (sCD14) и зонулина были использованы наборы для ИФА производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

Классическое санаторно-курортное лечение (длительность 21±3 дня) включало в себя небулайзерную терапию бронхолитиками и муколитиками по необходимости; галоингаляционную терапию аппаратом «Галонерб»; занятия на дыхательных тренажерах с инспираторной нагрузкой «Соасч 2»; высокочастотную осцилляцию грудной клетки; тренировки диафрагмального дыхания; гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки; лечебную физкультуру (дыхательный ком-

плекс); терренкуры; климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия); воздушные и солнечные ванны; морские купания.

Данные были обработаны при помощи программы IBM SPSS Statistics 27. Оценка нормальности распределения проведена при помощи оценки критерия Шапиро—Уилка, распределение не являлось нормальным. Для оценки достоверности различий до и после санаторно-курортного лечения в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных совокупностей. Результаты оценивались как достоверные при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены данные, характеризующие состояние основных эндотоксин-связывающих систем у пациентов исследуемых групп с бронхиальной астмой, перенесших инфекцию COVID-19 до начала и после завершения санаторно-курортного лечения. Следует отметить, что до проведения санаторно-курортного лечения показатели лабораторных маркеров между группами достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Согласно полученным нами данным, уровень СРБ достоверно не изменялся ни в одной из клинических групп и не выходил на пределы общепринятого диапазона нормы.

Исходя из данных, представленных в таблице 1 можно отметить, что достоверно изменялись уровни ВРІ, sCD14 и зонулина, а уровни ЛСБ, ЛПС достоверно не изменялись. Так, ВРІ в группе 1 до начала лечения находился на уровне 57,6 пг/мл, а после лечения возрос на 39,4% до уровня 95,0 пг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе 2 данный маркер также достоверно увеличивался на 26,5% с уровня 64,9 пг/мл до начала лечения, а по окончании лечения составлял 88,3 пг/мл ( $p = 0,008$ ). Уровень растворимой формы белка CD14 – sCD14 до начала лечения в обеих исследуемых группах составлял 0,0 пг/мл, однако увеличился до уровня 7,21 пг/мл в группе 1 и до уровня 6,98 пг/мл в группе 2 ( $p < 0,001$ ). Примечательным является многократный рост зонулина относительно его значений до начала лечения. В группе 1 данный маркер до санаторно-курортного лечения составлял 0,119 нг/мл, однако после лечения вырос кратно в 40 раз до значения 40,7 нг/мл ( $p < 0,001$ ). А в группе 2 исходный уровень данного маркера составлял 0,94 нг/мл, а после проведенного санаторно-курортного лечения вырос в 127 раз до 127,5 нг/мл ( $p = 0,002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью лечения бронхиальной астмы является достижение адекватного уровня её контроля [20]. Состояние эндотоксин-связывающих систем играет важную роль в достижении должного уровня контроля бронхиальной астмы [21].

**Таблица 1. Состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших инфекцию COVID-19, до начала и после завершения санаторно-курортного лечения (М (Q1-Q3)).**  
**Table 1. The state of endotoxin-binding systems in patients with bronchial asthma who have been infected with COVID-19, before and after completing sanatorium treatment (M (Q1-Q3)).**

Маркер	1-я группа (n=25)			2-я группа (n=25)		
	До	После	p	До	После	p
СРБ (мг/л)	1,05 (0,48-3,24)	1,67 (0,76-3,24)	0,733	2,39 (0,92-2,72)	2,62 (0,87-3,39)	0,198
ВРІ (пг/мл)	57,6 (56,2-61,7)	95,0 (87,4-107,0)	<0,001*	64,9 (64,0-69,4)	88,3 (86,5-108,0)	0,008*
ЛСБ (мкг/мл)	33,5 (22,4-58,1)	36,8 (25,8-73,7)	0,460	87,5 (68,7-96,6)	70,7 (40,1-127,0)	0,363
ЛПС (нг/мл)	18,1 (15,8-25,4)	17,0 (12,5-25,3)	0,955	17,1 (12,8-20,5)	22,9 (14,8-30,7)	1,000
sCD14 (пг/мл)	0,0 (0,0-0,0)	7,21 (5,04-15,0)	<0,001*	0,0 (0,0-0,0)	6,98 (6,04-9,05)	<0,001*
Зонулин (нг/мл)	0,119 (0,09-1,24)	40,7 (23,4-108,1)	<0,001*	0,94 (0,34-4,03)	127,5 (40,7-824,9) #	0,002*

**Примечание:** \*- результаты достоверны при  $p < 0,05$ , # - показатели «после» достоверно отличаются ( $p < 0,05$ ). С-реактивный белок (СРБ), bactericidal permeability increasing protein (ВРІ), липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ), липополисахарид (ЛПС), растворимая форма белка CD14 (sCD14).

В обеих исследуемых группах у пациентов, получавших классическое санаторно-курортное лечение и лечение, дополненное СУВ и концентратом полифенолов винограда, достоверно изменялись уровни ВРІ, sCD14 и зонулина. На фоне санаторно-курортного лечения у пациентов обеих групп достоверно увеличивался маркер ВРІ, который оказывает протективное воздействие на транслокацию эндотоксинов грамотрицательных бактерий, нейтрализует их провоспалительную активность, тем самым снижая их воздействие на системное и хроническое локальное воспаление [22].

Как известно, связывание ЛПС с ЛСБ с TLR 4 типа усиливает передачу сигналов митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и способствует секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Согласно данным, представленным в таблице, уровень ЛПС и ЛСБ в процессе санаторно-курортного лечения достоверно не изменялся в обеих клинических группах. Необходимо отметить, что уровень ЛСБ во второй клинической группе был достоверно выше соответствующего показателя 1-й группы на всех этапах исследования.

В процессе санаторно-курортного лечения достоверно возрос уровень растворимых CD14 в всех клинических группах. Доказано, что sCD14 связываясь ЛПС опосредует его воздействие на клетки немиелоидного ряда (эпителиальные, эндотелиальные и др.). Принимая во внимание, что возрастание sCD14 зарегистрировано на фоне стабильных маркеров, которые характери-

зуют транслокацию кишечных эндотоксинов в системный кровоток (ЛПС с ЛСБ), зарегистрированный нами феномен можно трактовать как адаптивную иммунную реакцию, направленную на повышение антибактериального иммунитета, стимуляцию фагоцитоза и удаление апоптотических клеток [23].

Зонулин также увеличивался в обеих исследуемых группах. Это белок, способный активировать врожденный иммунный ответ, а также характеризующий проницаемость кишечной стенки и чувствительно реагирующий на системное воспаление в организме [24]. Так, в группе 1 данный маркер вырос после окончания санаторно-курортного лечения в 40 раз до уровня в 40,7 нг/мл. В группе 2 данный маркер вырос в 127 раз и был в более чем 3 раза выше уровня, чем в первой исследуемой группе и составлял 127,5 нг/мл ( $p < 0,05$ ). Достоверно более низкая концентрация зонулина у пациентов первой группы, которые, в дополнение к классическому лечению, получали сухие углекислые ванны и концентрат полифенолов винограда, в сравнении с группой 2, связана, по нашему мнению, с антиоксидантными противовоспалительными эффектами полифенолов винограда и адаптогенными эффектами сухих углекислых ванн.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных нами данных следует, что санаторно-курортное лечение больных бронхиальной

астмой сопровождается динамическим повышением как эндотоксинпротективных систем (BPI), так и эндотоксинреализующих систем (зонулин и sCD14) на фоне стабильных маркеров транслокации эндотоксина в кровотоки (ЛПС с ЛСБ) и показателя системного воспаления. Применение сухих углекислых ванн и концентрата полифенолов винограда у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, во время санаторно-курортного лечения достоверно икратно тормозит повышение концентрации в крови зонулина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dharmage S. C., Perret J. L., Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019 Jun 18;7:246. doi:10.3389/fped.2019.00246.
2. Пирогов А. Б., Приходько А. Г., Перельман Н. Л. и др. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование. *Фарматека.* 2020;27(10):80-87. doi:10.18565/pharmateca.2020.10.80-87.
3. Черепанова С. А., Мещеряков В. В. Влияние психологических факторов на приверженность лечению, уровень контроля и качество жизни при бронхиальной астме у детей. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2022;2(52):59-64. doi:10.34822/2304-9448-2022-2-59-64.
4. Леонтьева Н. М., Демко И. В., Собко Е. А., Ищенко О. П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2020;4(4):180-185. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185.
5. Tanizaki Yoshiro. Spa Therapy for Bronchial Asthma. *Journal of Japanese Association of Physical Medicine Balneology and Climatology* 2010:197-204. doi: 10.11390/onki1962.54.197.
6. Лобанов А. А., Гришечкина И. А., Андронов С. В. и др. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики. *Вестник новых медицинских технологий* 2021;28(4):83-91. doi:10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.
7. Юсупалиева М. М., Голубев О. Н., Чудинова Д. С. Новые подходы санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой на этапе реабилитации. *Вестник физиотерапии и курортологии* 2021;27(2):90.
8. Каладзе Н. Н., Бабак М. Л., Езерницкая А. И. Влияние санаторно-курортного лечения на иммуно-гормональный статус пациентов с бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(4):274.
9. Гришечкина И. А., Давыдова А. А., Павловский С. А. и др. Использование комплексных методов лечения детей с бронхиальной астмой в санаторно-курортных условиях Вектор научной мысли. 2024;2(7):36-42. doi:10.58351/2949-2041.2024.7.2.010.
10. Уянаева А. И., Лян Н. А., Тупицына Ю. Ю. и др. Современные технологии оценки климата и погоды для оптимизации методов климатотерапии в комплексе санаторно-курортного лечения детей больных бронхиальной астмой. *Вестник восстановительной медицины.* 2015;6(70):53-56.
11. Бабак М. Л. Отдаленные результаты применения метода биорезонансной вибростимуляции у пациентов с бронхиальной астмой. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2015;23(3):36-39.
12. Голич Л. Г., Пономаренко Г. Н. Лечебные эффекты углекислых минеральных ванн у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2003;(1):32-36.
13. Дудченко Л. Ш., Ежов В. В., Ковальчук С. И. и др. Реабилитация больных бронхиальной астмой с ожирением. *Курортная медицина.* 2018;(2):64-69.
14. Уксуменко А. А., Антонюк М. В., Минеева Е. Е. и др. Клинико-иммунологическая эффективность сухих углекислых ванн на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации больных бронхиальной астмой и ожирением. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2021;80:34-41. doi:10.36604/1998-5029-2021-80-34-41.
15. Никифорова О. Л., Осипкина О. В., Галиновская Н. В. Воропаев Е. В. Связь показателей гуморального иммунного ответа и параметров системной воспалительной реакции у пациентов с постковидным синдромом. *Проблемы здоровья и экологии* 2024;21(1):148-155. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-1-18.
16. Виткина Т. И., Коваленко И. С., Бочарова Н. В. и др. Особенности взаимодействия селективных липидных метаболитов и сигнальных молекул иммунной системы у больных с бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024;94:104-110. doi:10.36604/1998-5029-2024-94-104-110.
17. Черноусова И. В., Зайцев Г. П., Жиликова Т. А. и др. Продукты переработки винограда с нормируемым количеством полифенолов: свойства, биологическая эффективность. *Виноградарство и виноделие.* 2023;52:94-96.
18. Петренко В. И., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. и др. Исследование противовоспалительного и антидиабетического действия полифенолов винограда на экспериментальной модели метаболического синдрома. *Виноградарство и виноделие* 2020;49:243-245.

19. Белоглазов В. А., Яцков И. А., Моик А. А., Моик А. В. Перспективы применения полифенолов у пациентов с бронхиальной астмой на фоне ожирения. Ожирение и метаболизм. 2024;21(4):357-364. doi:10.14341/omet13092.

20. Авдеев С. Н. Трудная в лечении астма. Интуитивные технологии и реальный мир пациента. Эффективная фармакотерапия. 2019.;15(37):74-80.

21. Грахова М. А., Трошкина И. А., Голубева Т. И., Южакова Н. Ю. Эндотоксин и зонулин - перспективные предикторы тяжести бронхиальной астмы в сочетании с ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2023;24(116):27-31. doi: 10.3636/1/18148999\_2023\_24\_4\_27.

22. Xingyuan C., Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2020;16:50. doi:10.1186/s13223-020-00450-0.

23. Marcos V., Latzin, P., Hector, A., et al. Expression, regulation and clinical significance of soluble and membrane CD14 receptors in pediatric inflammatory lung diseases. Respir Res 2020;11:32. doi:10.1186/1465-9921-11-32.

24. Хавкин А. И., Богданова Н. М., Новикова В. П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31-38. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.

#### REFERENCES

1. Dharmage S. C., Perret J. L., Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019 Jun 18;7:246. doi:10.3389/fped.2019.00246.

2. Pirogov A. B., Prikhodko A. G., Perelman N. L. et al. The possibilities of achieving control of bronchial asthma with basic therapy with extra-fine beclomethasone/formoterol: an open observational prospective study. Pharmaceutical library. 2020;27(10):80-87. (In Russ.). doi:10.18565/pharmateca.2020.10.80-87.

3. Cherepanova S. A., Meshcheryakov V. V. The influence of psychological factors on treatment adherence, control level and quality of life in children with bronchial asthma. Bulletin of SurGU. Medicine. 2022;2(52):59-64. (In Russ.). doi:10.34822/2304-9448-2022-2-59-64.

4. Leontieva N. M., Demko I. V., Sobko E. A., Ishchenko O. P. The level of control of bronchial asthma and adherence to therapy in young patients. breast cancer. Medical Review 2020;4(4):180-185. (In Russ.). doi:10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185.

5. Tanizaki Yoshiro. Spa Therapy for Bronchial Asthma. Journal of Japanese Association of Physical Medicine Balneology and Climatology 2010:197-204. doi: 10.11390/onki1962.54.197.

6. Lobanov A. A., Grishechkina I. A., Andronov S. V. et al. The use of sanatorium-resort treatment for bronchial asthma: the effectiveness of the method and the techniques used. Bulletin of New Medical Technologies 2021;28(4):83-91. doi:10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.

7. Yusupalieva M. M., Golubev O. N., Chudinova D. S. New approaches to sanatorium-resort treatment of patients with bronchial asthma at the rehabilitation stage. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. (In Russ.). 2021;27(2):90.

8. Kaladze N. N., Babak M. L., Ezernitskaya A. I. The effect of sanatorium treatment on the immune and hormonal status of patients with bronchial asthma. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019;64(4):274. (In Russ.).

9. Grishechkina I. A., Davydova A. A., Pavlovsky S. A. and others. The use of complex methods of treatment of children with bronchial asthma in sanatorium-resort conditions is a vector of scientific thought. 2024;2(7):36-42. (In Russ.). doi:10.58351/2949-2041.2024.7.2.010.

10. Uyanaeva A. I., Liang N. A., Tupitsyna Yu. Y. and others. Modern technologies of climate and weather assessment for optimization of climate therapy methods in the complex of sanatorium-resort treatment of children with bronchial asthma. Bulletin of Restorative Medicine. 2015;6(70):53-56. (In Russ.).

11. Babak M. L. Long-term results of the bioresonance vibration stimulation method in patients with bronchial asthma. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2015;23(3):36-39. (In Russ.).

12. Golich L. G., Ponomarenko G. N. Therapeutic effects of carbon dioxide mineral baths in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education. 2003;(1):32. (In Russ.).

13. Dudchenko L. Sh., Yezhov V. V., Kovalchuk S. I. and others. Rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity. Spa medicine. 2018;2:64-69. (In Russ.).

14. Uksumenko A. A., Antonyuk M. V., Mineeva E. E. and others. Clinical and immunological efficacy of dry carbon dioxide baths at the outpatient stage of rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration 2021;80:34-41. (In Russ.). doi:10.36604/1998-5029-2021-80-34-41.

15. Nikiforova O. L., Osipkina O. V., Galinovskaya N. V. Voropaev E. V. The relationship between indicators of the humoral immune response and parameters of the systemic inflammatory response in patients with postcovid syndrome. Problems of health and ecology 2024;21(1):148-155. (In Russ.). doi:10.51523/2708-6011.2024-21-1-18.

16. Vitkina T. I., Kovalenko I. S., Bocharova N. V. et al. Features of the interaction of selective lipid metabolites

- and signaling molecules of the immune system in patients with bronchial asthma. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2024;94:104-110. (In Russ.). doi:10.36604/1998-5029-2024-94-104-110.
17. Chernousova I. V., Zaitsev G. P., Zhilyakova T. A. and others. Grape processing products with a regulated amount of polyphenols: properties, biological efficiency. *Viticulture and winemaking*. 2023;52:94-96. (In Russ.).
18. Petrenko V. I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I. I. et al. Investigation of the anti-inflammatory and antidiabetic effects of grape polyphenols on an experimental model of metabolic syndrome. *Viticulture and winemaking* 2020;49:243-245. (In Russ.).
19. Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Moik A. A., Moik A.V. Prospects for the use of polyphenols in patients with bronchial asthma on the background of obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):357-364. (In Russ.). doi:10.14341/omet13092.
20. Avdeev S. N. Difficult to treat asthma. Intuitive technologies and the real world of the patient. *Effective pharmacotherapy*. 2019.;15(37):74-80.
21. Grakhova M. A., Troshkina I. A., Golubeva T. I., Yuzhakova N. Y. Endotoxin and zonulin are promising predictors of the severity of bronchial asthma in combination with obesity. *Medical science and education of the Urals*. 2023;24(116):27-31. (In Russ.). doi: 10.36361/18148999\_2023\_24\_4\_27.
22. Xingyuan C., Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:50. doi:10.1186/s13223-020-00450-0.
23. Marcos V., Latzin, P., Hector, A., et al. Expression, regulation and clinical significance of soluble and membrane CD14 receptors in pediatric inflammatory lung diseases. *Respir Res* 2020;11:32. doi:10.1186/1465-9921-11-32.
24. Khavkin A. I., Bogdanova N. M., Novikova V. P. The biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker of the syndrome of increased intestinal permeability. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):31-38. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.

УДК 611.41:615.37]-59.085

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-1-25-31

## ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА НА СТРУКТУРУ СЕЛЕЗЁНКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ВТОРОЙ НЕДЕЛЕ ГЕСТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Захаров А. А., Лозыченко В. Г.**

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России) 291045, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, Луганск, Россия

**Для переписки:** Лозыченко Владислав Геннадиевич, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки, e-mail: q2033f1@mail.ru

**For correspondence:** Vladislav G. Lozychenko, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: q2033f1@mail.ru

### Information about authors:

**Zakharov A. A.**, <https://orcid.org/000-0001-8983-2257>

**Lozychenko V. G.**, <https://orcid.org/0009-0004-9788-0565>

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить влияние иммуносупрессивного воздействия метотрексата на структуру селезенки беременных крыс во II периоде гестации. Материал и методы. Работа проведена на 24 крысах II недели беременности, разделенных на контрольную и экспериментальную группы. После окончания эксперимента, который длился до конца II недели гестации, для оценки влияния воздействия метотрексата, осуществляли забор исследуемого материала, измеряли абсолютную и относительную массу селезенки, линейные параметры (длину, ширину, толщину), объем. Кроме того, были определены микроморфометрические параметры иммунного органа, позволяющие оценить структурные изменения на клеточном и тканевом уровнях, включавший определение размеров лимфатического узелка (большой и меньший диаметр), размеры его отдельных зон: мантийной и краевой. Проводилось определение площади реактивного центра, центральной артерии, периартериальной зоны. Для установления системных эффектов была исследована динамика иммунологических и гормональных показателей плазмы крови грызунов. В частности, исследовали уровни медиаторов межклеточного взаимодействия интерлейкин 1-бета, интерлейкин-2, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, а также концентрации прогестерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Результаты. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что воздействие иммуносупрессивного препарата метотрексат оказало значительное влияние на иммунную систему беременных крыс. В частности, наблюдались достоверные изменения морфометрических параметров одного из ключевых иммунных органов, по сравнению с показателями контрольной группы. Так, при изучении органомерических показателей установлено уменьшение абсолютной и относительной масс органа на 9,1% и 8,29%, длины – на 4,57%, ширины – на 7,08%, толщины – на 5,17%. Объем уменьшился на 9,84%. Микроморфометрические показатели уменьшались следующим образом: площадь реактивного центра на 9,7%, центральной артерии на 9,05%, периартериальной зоны на 8,05%. Диаметры лимфатического узелка уменьшились на 9,37% и 9,68%, показатели мантийной и маргинальной зон на 10,65% и 8,41%. Данные структурные изменения сопровождалось заметным снижением концентрации медиаторов межклеточного взаимодействия, играющих важную роль в регуляции иммунных процессов. Кроме того, в плазме крови животных, подвергшихся воздействию метотрексата, были зафиксированы существенные изменения в гормональном фоне. Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об активном ответе со стороны селезенки при иммуносупрессии во время беременности.

**Ключевые слова:** селезенка, гестация, иммуносупрессия, метотрексат, крысы.

### THE INFLUENCE OF METHOTREXATE IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECT ON THE STRUCTURE OF RATS' SPLEEN AT THE SECOND WEEK OF GESTATION IN THE EXPERIMENT

**Zakharov A. A., Lozychenko V. G.**

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

### SUMMARY

The aim of the study was to determine the effect of the immunosuppressive effect of methotrexate on the spleen structure of pregnant rats in the second gestation period. Materials and methods. The experiment was carried out on 24 rats of the second week of pregnancy, divided into control and experimental groups. The experimental scheme was tested in similar studies earlier on experimental rat models and proved its effectiveness. After the end of the experiment, which lasted until the end of the second week of gestation, to assess the effect of exposure to methotrexate, the test material was taken, the absolute and relative mass of the spleen, linear parameters (length, width, thickness), volume were measured. In addition, micromorphometric parameters of the immune organ were determined, which make it possible to assess structural changes at the cellular and tissue levels, including determining the size of the

lymph node (larger and smaller diameter), the size of its individual zones: mantle and marginal. The area of the reactive center, the central artery, and the periarterial zone were determined. To establish systemic effects, the dynamics of immunological and hormonal parameters of rodent blood plasma was studied. In particular, the levels of such mediators of intercellular interaction as interleukin 1-beta, interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, as well as concentrations of progesterone, estradiol, follitropin and luteinizing hormones were studied. Results. The results of the study demonstrated that exposure to the immunosuppressive drug methotrexate had a significant effect on the immune system of pregnant rats. In particular, there were significant changes in the morphometric parameters of one of the key immune organs, compared with the indicators of the control group. These structural changes were accompanied by a marked decrease in the concentration of intercellular mediators, which play an important role in the regulation of immune processes. In addition, significant changes in the hormonal background were recorded in the blood plasma of animals exposed to methotrexate. Conclusions. The results obtained indicate an active response from the spleen during immunosuppression during pregnancy.

**Key words:** spleen, gestation, immunosuppression, methotrexate, rats.

В настоящее время ухудшение экологической ситуации и увеличение числа неблагоприятных антропогенных факторов являются общепризнанными проблемами. Совокупное воздействие этих факторов приводит к различным нарушениям в структуре и функционировании систем организма [1]. Изменения в работе иммунокомпетентных органов и клеток часто выступают в качестве отправной точки для развития многих заболеваний и, как правило, сопровождаются системным подавлением иммунитета [2]. Беременность, будучи нормальным физиологическим состоянием, также вызывает умеренное снижение иммунитета, необходимое для предотвращения иммунного конфликта между организмом матери и плодом [3].

Учитывая изложенное выше, в последние годы изучение состояния иммунных органов, таких как селезёнка, приобретает всё большую значимость. Современные исследования в этой области направлены на понимание механизмов, лежащих в основе иммунного ответа, а также на выявление изменений в структуре и функции селезёнки при различных заболеваниях. Так, воздействия стресса, инфекций, аутоиммунных заболеваний и даже фармакологических препаратов могут существенно влиять на морфологию и функциональную активность данного иммунного органа [4-6]. Одним из препаратов, позволяющих моделировать подавление активности иммунной системы, является метотрексат. Наряду с классическими иммунодепрессантами, он широко используется в клинической практике для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний. Данные литературы отражают результаты целого спектра клинико-лабораторных исследований, проведенных в последние годы касательно иммуносупрессивных состояний организма, однако сведения о структурных преобразованиях иммунокомпетентных органов при беременности в условиях депрессии иммунной системы не встречаются [7].

Цель работы – выявить структурные преобразования, происходящие в селезёнке беременных

крыс, в условиях экспериментально индуцированной иммуносупрессии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 24 крысах. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России №7 от 20.07.2024 года. При постановке эксперимента и всех манипуляциях с животными пользовались действующими этическими правилами «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью» и нормами «Директивы Европейского парламента» [8, 9].

В ходе постановки эксперимента были сформированы 2 группы: первая состояла из 12 самок II недели беременности, которым внутримышечно вводили метотрексат в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> площади тела в начале диэструса. Во вторую группу входили 12 животных, которым вводили 0,9% раствор стерильного натрия хлорида в эквивалентном объеме. Схема эксперимента была ранее апробирована в различных вариациях и показала свою результативность [10].

Выведение животных из эксперимента проводилось в конце второй недели беременности. Производили забор материала с последующим измерением органомерических параметров: длины, ширины, толщины селезенки, абсолютной массы, объем органа устанавливался с использованием мерного цилиндра методом вытеснения дистиллированной воды.

После измерения органомерических параметров, производили фиксацию материала, а затем подвергали стандартной гистологической проводке. С целью детального изучения структуры селезенки была использована аппаратно-программная система, калибровочный файл и программное обеспечение АСКОН «Компас-3D 15.2». Морфометрическая оценка лимфатического узелка (ЛУ) включала количественное определение размеров самого узелка (большой и мень-

ший диаметр), а также размеров его отдельных областей: мантийной зоны (Мз) и маргинальной зоны (Мрз). В процессе исследования проводилось определение площади реактивного центра (РЦ), центральной артерии (ЦА), а также периартериальной зоны (ПЗ).

Для оценки иммунорегуляторных параметров у каждого животного при жизни осуществлялся забор крови из подвздошных сосудов, которые анализировали с целью установления концентраций цитокинов методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Rat Elisa Kit» «Луганской диагностической лаборатории»: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 и TNF $\alpha$ .

Уровень гормонов в плазме периферической крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с соблюдением предоставленных фирмой инструкций на базе «Луганской диагностической лаборатории» (Автоматический анализатор Immulite 2000 XPI, Siemens, США). К исследуемой пробе крови добавляли ферментный конъюгат с антителами к прогестерону, эстрадиолу, фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормонам «Rat Elisa Kit» с последующей калибровкой раствора.

Для статистической обработки полученных данных были использованы методы параметрической статистики. Предварительно была проведена проверка соответствия распределения данных нормальному закону с использованием критерия Шапиро-Уилка, что позволило обоснованно применить параметрические методы

анализа. Числовые данные, полученные в ходе эксперимента, обрабатывали с использованием программы Microsoft Office Excel и специализированного программного обеспечения «StatSoft Statistica v6.0», что включало в себя подсчет средних арифметических величин ( $M$ ), стандартных ошибок средних арифметических ( $m$ ), а также стандартного отклонения ( $\sigma$ ).

Для оценки статистической значимости различий между группами использовался  $t$ -критерий Стьюдента. В общем виде статистически достоверными считались различия, при которых уровень достоверности ( $p$ ) составлял более 95,0% ( $p < 0,05$ ), в остальных же случаях различия признавались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Определяли наличие взаимосвязей между исследуемыми параметрами иммунного органа при помощи корреляционного анализа. Степень связей определяли по значению коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Корреляционную связь оценивали по следующей шкале:  $0 < r \leq 0,3$  – практически отсутствующая связь;  $0,3 < r \leq 0,5$  – слабая связь;  $0,5 < r \leq 0,7$  – корреляционная связь умеренной силы;  $0,7 < r \leq 0,9$  – сильная корреляционная связь;  $0,9 < r \leq 1,0$  – очень сильная корреляционная связь.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были выявлены статистически значимые изменения концентрации цитокинов в плазме крови экспериментальных и контрольных животных (таблица 1).

**Таблица 1. Иммунологический статус экспериментальных животных после введения иммуносупрессора ( $M \pm m$ ,  $n=24$ ).**

**Table 1. Immunological status of experimental animals after administration of an immunosuppressant ( $M \pm m$ ,  $n=24$ ).**

	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-2, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл
Метотрексат	11,183 $\pm$ 0,16*	8,876 $\pm$ 0,14*	7,146 $\pm$ 0,04*	11,231 $\pm$ 0,01*
Контроль	11,79 $\pm$ 0,16	9,33 $\pm$ 0,06	7,53 $\pm$ 0,05	10,58 $\pm$ 0,11

**Примечание:** \* – достоверное отличие от контрольных показателей ( $p < 0,05$ ).

В процессе наблюдения значительных изменений в структуре селезенки не было выявлено, однако были зафиксированы отклонения органомерметрических и морфометрических показателей органа по сравнению с группой контроля.

В результате исследования органомерметрических параметров, проведенного по окончании 2-й недели гестации, были обнаружены достоверные отличия по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Так, установлено достоверное уменьшение абсолютной и относительной масс органа на 9,1% и 8,29% в конце II недели наблюдения. Показатели линейных размеров уменьшились в те

же сроки наблюдения: длина органа – на 4,57%, ширина – на 7,08%, толщина – на 5,17%. После окончания введения метотрексата объем органа уменьшился на 9,84% по сравнению с данными контрольной группы.

Данные, полученные при микроморфометрическом исследовании, также указывают на достоверные различия анализируемых параметров (рис. 2).

После применения цитостатического препарата было отмечено уменьшение площади реактивного центра (РЦ) на 9,70%, центральной артерии (ЦА) на 9,05%, периартериальной зоны (ПЗ) на 8,05%. Размеры остальных показателей также снизились по отношению к данным группы кон-

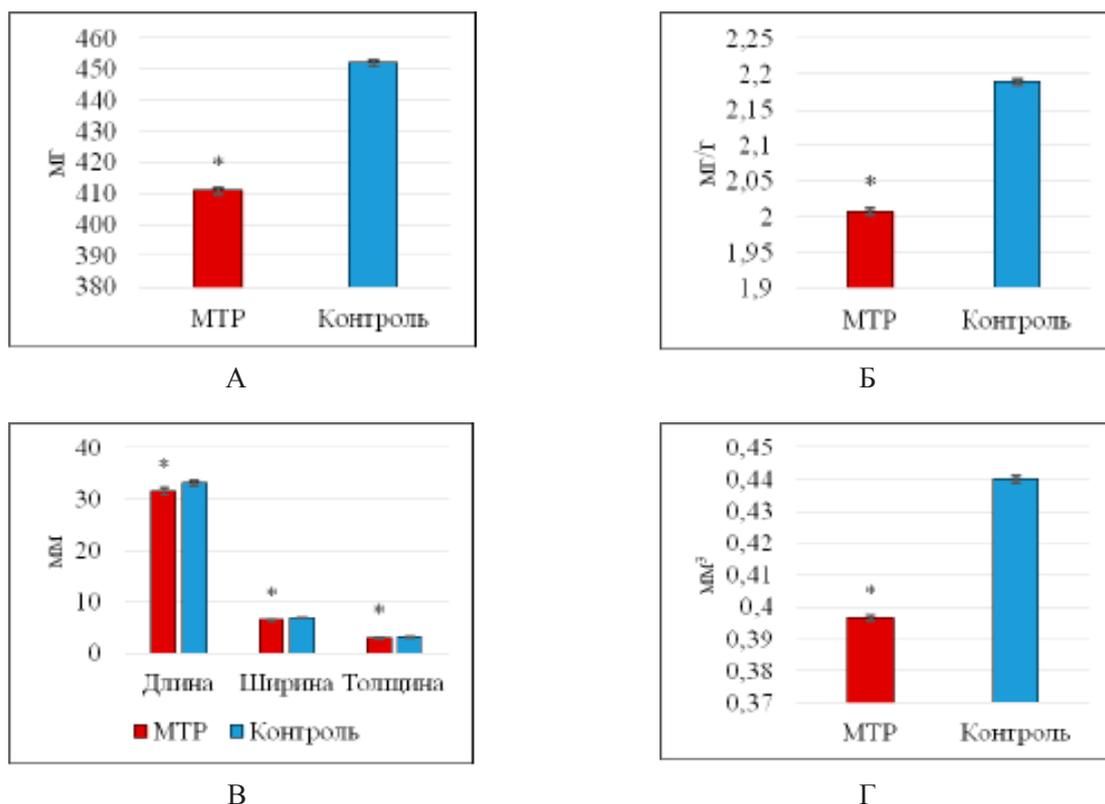
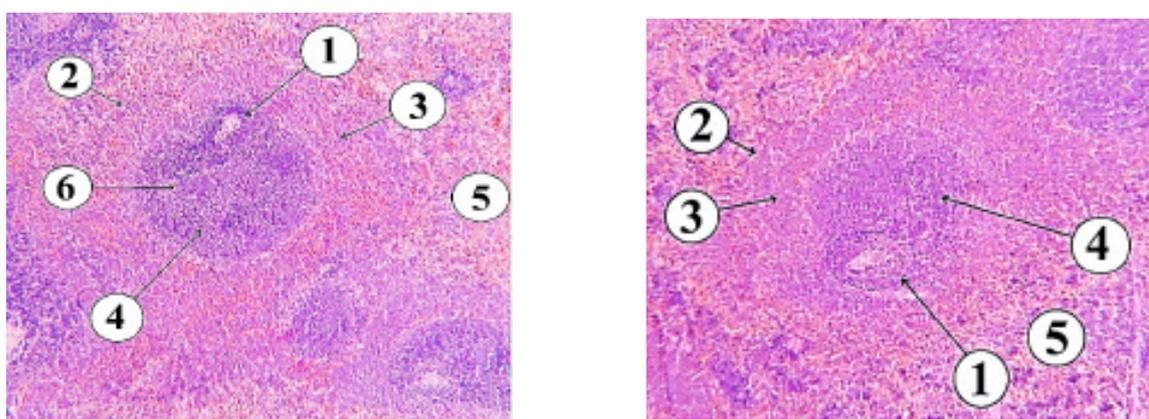


Рис. 1. Показатели органомерических параметров селезенки после окончания 2 недели гестации при введении метотрексата: А – масса, Б – относительная масса, В – линейные размеры, Г – объем. Примечание: МТР – метотрексат, \* – статистически значимое отличие от контрольных данных ( $p < 0,05$ ).

Fig. 1. Indicators of the organometric parameters of spleen after the end of 2nd week of gestation at the appointment of methotrexate: A – mass, B – relative mass, C – linear dimensions, D – volume. Note: MTP – methotrexate, \* – statistically significant difference from the control data ( $p < 0.05$ ).



А

Б

Рис. 2. – Участок белой пульпы селезенки крысы: А – при иммуносупрессии, Б – контроль: 1 – периартериальная зона, 2 – лимфатический фолликул, 3 – краевая зона, 4 – мантийная зона, 5 – красная пульпа, 6 – реактивный центр лимфоидного узелка. Окраска: гематоксилин-эозин. Приближение: Zoom 18,5. Объектив Plan 10x/0.25 $\infty$ /-/.

Fig. 2. – Section of white pulp of rat spleen: A – at immunosuppression, B – control: 1 – periarterial zone, 2 – lymphatic follicle, 3 – marginal zone, 4 – mantle zone, 5 – red pulp, 6 – reactive center of lymphoid nodule. Staining hematoxylin-eosin. Zoom 18.5. Lens: Plan 10x/0.25 $\infty$ /-/.

троля: диаметры лимфатического узелка (ЛУ) уменьшились на 9,37% и 9,68%, показатели ман-

тийной и маргинальной зон на 10,65% и 8,41% соответственно (таблица 2).

**Таблица 2. Морфометрические характеристики животных опытной и контрольной группы (M±m, n=24).**

**Table 2. Morphometric characteristics of animals in the experimental and control groups (M±m, n=24).**

	РЦ, мкм <sup>2</sup>	ЦА, мкм <sup>2</sup>	Мз, мкм	Мрз, мкм	ПЗ, мкм <sup>2</sup>	ЛУ, боль- ший диа- метр, мкм	ЛУ, мень- ший диа- метр, мкм
Метотрек- сат	21683,76± 285,38*	3002,24± 51,42*	148,683± 6,99*	158,851± 0,99*	16936,85± 205,18*	824,143± 24,65*	650,573± 12,91*
Контроль	24014,33± 204,43	3301,09± 31,45	166,42± 4,42	173,45± 0,42	18421,35± 165,31	909,42± 15,51	720,34± 7,42

**Примечание:** Мз –мантийная зона, Мрз – маргинальная зона, \* – достоверное отличие от данных контрольной группы (p<0.05).

При исследовании гормональных параметров было отмечено статистически значимое увеличение содержания фоллитропина на 7,60% и лютропина на 4,04%, а также уменьшение концентрации прогестерона и эстрадиола на 4,79% и 7,60%.

В конце 2 недели исследования тесная прямая корреляционная связь выявлена между абсолютной массой и объемом (r=0,93), толщиной (r=0,78), большим диаметром лимфатического узелка (r=0,51), а также средняя положительная связь с концентрацией прогестерона (r=0,60). Средняя отрицательная связь была выявлена между относительной массой и содержанием лютеинизирующего гормона (r=-0,54). В течение установленного периода наблюдения была зафиксирована корреляционная связь между линейных параметров, а именно: установлена положительная взаимосвязь длины органа с площадью центральной артерии (r=0,58), ширины с уровнем ПЛ-2 (r=0,84) и прогестероном (r=0,67), толщины с объемом органа (r=0,94), уровнем ПЛ-1β (r=0,79), эстрадиолом (r=0,63). Выявлена сильная обратная связь между шириной и уровнем фолликулостимулирующего гормона (r=-0,72), а также средняя отрицательная связь длины селезенки с меньшим диаметром лимфатического узелка (r=-0,54) и содержанием TNF-α в сыворотке крови (r=-0,50).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд проведенных ранее исследований селезенки при различных воздействиях показал, что она подвергается выраженным структурным изменениям, сопровождающимся разнонаправленными отклонениями количественных морфометрических параметров.

Полученные результаты находят подтверждение в данных, представленных в научной литера-

туре. В частности, в своей работе Цыренова Д. З. и соавторы выявили, что введение азатиоприна вызывает иммуносупрессивное воздействие на структуру селезенки, заключающееся в уменьшении массы лимфоидных структур, а также снижении уровня пролиферативной активности органа. Данные результаты согласуются с результатами настоящего исследования, подтверждая общее угнетающее влияние иммуносупрессивных препаратов на морфофункциональное состояние селезенки [11].

В исследовании Бобрышевой И. В. изучались морфологические изменения белой пульпы селезенки белых крыс в постнатальном онтогенезе в условиях экспериментальной иммуносупрессии. Было выявлено, что введение циклофосфана вызывает гипоплазию белой пульпы на ранних этапах наблюдения. Наиболее высокий уровень реактивности белой пульпы лимфоидного органа в ответ на введение препарата наблюдается у крыс периода полового созревания [12].

Согласно данным, полученным И. А. Белик и В. И. Лузиным, исследование органометрических показателей селезенки лабораторных крыс-самцов после костной травмы и применения корректоров показало, что на протяжении всего периода наблюдения отмечалось снижение массы, ширины, длины и толщины селезенки по сравнению с контрольной группой животных [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метотрексата в качестве иммуносупрессора в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> площади тела существенно влияет на морфометрические характеристики селезенки беременных крыс-самок. В конце 2-й недели гестации выявлены достоверные отличия органометрических (абсолютная и относительная масса, линейные параметры, объем) и микроморфометрических параметров

иммунного органа (размеры ЛУ, его зоны, площади РЦ, ЦА, ПЗ) от контрольных значений. Эти изменения, с учетом динамики биохимических данных (уровни цитокинов, концентрации гормонов), позволяют судить о комплексном ответе на искусственное угнетение иммунной системы, включающем изменения как в структуре, так и в функциональной активности селезенки. Данные результаты свидетельствуют о выраженном влиянии метотрексата на иммунную систему беременных крыс и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов и последствий иммуносупрессии в период гестации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тенетилова Л. А. Влияние антропогенных факторов окружающей среды на человека в современных условиях. Вестник сельского развития и социальной политики. 2016;4(12):78-84.

2. Степанова Н. А., Висмонт Ф. И. Нарушения иммунологической реактивности (патфизиологические аспекты); Минск БГМУ; 2010.

3. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Синюкова Т. А., Мордовина И. И. Состояние клеточного иммунитета и цитокинового баланса у беременных женщин при внутриутробном инфицировании. Журнал медико-биологических исследований. 2021;9(3):316-326. doi:10.37482/2687-1491-Z069

4. Захаров А. А. Изменения в строении тимуса белых крыс после применения имунофана. Морфология. 2008;2(3):34-38. doi:10.26641/1997-9665.2008.3.34-38.

5. Кашченко С. А., Захаров А. А. Особенности строения тимуса белых крыс после иммуностимуляции и иммуносупрессии. 2009;5(3-1):075-078.

6. Кашченко С. А., Семенчук С. Н. Влияние метотрексата на матку крыс молодого возраста репродуктивного периода. Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2021;19(2):47-52.

7. Кашченко С. А., Захаров А. А., Моисеева М. И. Морфогенез костей и органов иммунной системы лабораторных крыс под действием циклофосфана. Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2023;21(1):49-53.

8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg; 2012.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg; 1986:52.

10. Захаров А. А., Лозыченко В. Г. Эффект иммуносупрессивного воздействия на структуру селезенки крыс на раннем сроке гестации. Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2023;21(2):56-60.

11. Цыренова Д. З., Гуляев С. М., Хобракова В. Б. Влияние экстракта *Phlomooides tuberosa* (L.) Moench на структуру селезенки мышей при иммуносупрессии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017;15(1):53-57. doi:10.17816/RCF15-1-53-57

12. Бобрышева И. В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуносупрессии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;6:53.

13. Белик И. А., Лузин В. И. Эффект действия кверцетина на изменение органомерических параметров некоторых органов лимфоидной системы крыс-самцов, вызванных длительным воздействием высокой дозы тартразина при нанесении дефекта в большеберцовых костях. Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2020;18(1):57-64.

### REFERENCES

1. Tenetilova L. A. The influence of anthropogenic environmental factors on humans in modern conditions. Bulletin of Rural Development and Social Policy. 2016;4(12):78-84. (In Russ.).

2. Stepanova N. A., Vismont F. I. Violations of immunological reactivity (pathophysiological aspects); Minsk BSMU; 2010. (In Russ.).

3. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Sinyukova T. A., Mordovina I. I. The state of cellular immunity and cytokine balance in pregnant women with intrauterine infection. Journal of Biomedical Research. 2021;9(3):316-326. (In Russ.). doi:10.37482/2687-1491-Z069

4. Zakharov A. A. Changes in the structure of the thymus of white rats after the use of imunofan. Morphology. 2008;2(3):34-38. doi:10.26641/1997-9665.2008.3.34-38.

5. Kashchenko S. A., Zakharov A. A. Structural features of the thymus of white rats after immunostimulation and immunosuppression. 2009;5(3-1):075-078.

6. Kashchenko S. A., Semenchuk S. N. The effect of methotrexate on the uterus of young rats of the reproductive period. V. G. Koveshnikov Morphological almanac. 2021;19(2):47-52. (In Russ.).

7. Kashchenko S. A., Zakharov A. A., Moiseeva M. I. Morphogenesis of bones and organs of the immune system of laboratory rats under the action of cyclophosphamide. V. G. Koveshnikov Morphological almanac. 2023;21(1):49-53.

8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European

Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg; 1986:52.

10. Zakharov A. A., Lozychenko V. G. Effect of immunosuppressive action on the structure of the rat spleen at an early stage of gestation. V. G. Koveshnikov Morphological almanac. 2023;21(2):56-60.

11. Tsyrenova D. Z., Gulyaev S. M., Khobrakova V. B. Effect of *Phlomis tuberosa* (L.) Moench

extract on the structure of the mouse spleen during immunosuppression. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2017;15(1):53-57. (In Russ.). doi:10.17816/RCF15-1-53-57

12. Bobrysheva I. V. Morphological reactivity of the rat spleen of various age periods during immunosuppression. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;6:53.

13. Belik I. A., Luzin V. I. The effect of quercetin on changes in the organometric parameters of some organs of the lymphoid system of male rats caused by prolonged exposure to a high dose of tartrazine when applying a defect in the tibia. V. G. Koveshnikov Morphological almanac. 2020;18(1):57-64. (In Russ.).

## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ БИФУРКАЦИИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Мошкин А. С., Халилов М. А., Мошкина Л. В., Первушин В. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева»), 302026, ул. Комсомольская, д. 95, Орёл, Россия

Для корреспонденции: Мошкин Андрей Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева», e-mail: as.moshkin@internet.ru

For correspondence: Andrei S. Moshkin, PhD, Associate Professor of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: as.moshkin@internet.ru

### Information about authors:

Moshkin A. S., <https://orcid.org/0000-0003-2085-0718>

Khalilov M. A., <https://orcid.org/0000-0003-3529-0557>

Moshkina L. V., <https://orcid.org/0009-0008-1328-1880>

Pervushin V. V., <https://orcid.org/0009-0006-3302-6460>

### РЕЗЮМЕ

Высокая информативность современных диагностических систем, позволила расширить возможности выполнения внутрисосудистых и малоинвазивных хирургических вмешательств с учётом индивидуальных особенностей анатомической вариации. Цель. Оценить влияние взаимного положения магистральных артерий шеи на их морфологические показатели с использованием методов ультразвуковой сонографии. Материал и методы. Проведено изучение магистральных артерий среди 865 человек. Были использованы ультразвуковые аппараты Medison SonoAce R7, GE Logiq F6 с определением типа взаимного положения сосудов и определения морфометрических характеристик. Результаты и обсуждение. Всего с обеих сторон обследовано 1730 сосудистых образований. Использована классификация 5 вариантов для сосудистых комплексов. Во всех группах при сравнении среди мужчин отмечались большие значения диаметров артерий. Преобладание размеров общих сонных артерий отмечено для типа В. В группе мужчин отмечены максимальные значения диаметров наружных сонных артерий при типах В и Г. Схожими были показатели морфометрии для артерий в группах Г и Д. Эффективный размер наружной сонной артерии слабо коррелировал с полом. Пропорции внутренней сонной артерии в группах Г и Д составляли – 76%, среди других вариантов 71 – 73%. Выводы. Проводя оценку взаимного отношения морфометрических величин артерий в группе женщин отношение размеров слабо отличалось при типе В, медиана значения составила – 72%. Представленные сведения расширяют наши представления о роли вариантов развития магистральных артерий в области бифуркации общей сонной артерии. Они позволяют совершенствовать методы программной обработки клинической информации с использованием специализированного программного обеспечения.

**Ключевые слова:** анатомическая вариация, сонные артерии, морфометрия.

### MORPHOMETRIC FEATURES OF VESSELS DEPENDING ON THE VARIANTS OF THE STRUCTURE OF THE BIFURCATION OF THE COMMON CAROTID ARTERY

Moshkin A. S., Khalilov M. A., Moshkina L. V., Pervushin V. V.

Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia

### SUMMARY

The high information content of modern diagnostic systems has made it possible to expand the possibilities of performing intravascular and minimally invasive surgical interventions, taking into account the individual characteristics of anatomical variation. Aim. To evaluate the effect of the relative position of the main arteries of the neck on their morphological parameters using ultrasound sonography methods. Material and methods. The study of the main arteries among 865 people was carried out. Ultrasound devices Medison SonoAce R7, GE Logiq F6 were used to determine the type of relative position of vessels and determine morphometric characteristics. Results and discussion. A total of 1,730 vascular formations were examined on both sides. The classification of 5 variants for vascular complexes was used. In all groups, when compared among men, large values of artery diameters were noted. The predominance of the size of the common carotid arteries was noted for type B. In the group of men, the maximum values of the diameters of the external carotid arteries were noted for types B and G. Morphometry indicators were similar for arteries in groups D and D. The effective size of the external carotid artery was weakly correlated with gender. The proportions of the internal carotid artery in groups G and D were 76%, among other variants 71 – 73%. Conclusions. Assessing the mutual ratio of morphometric values of arteries in the group of women, the size ratio was slightly different for type B, the median value was 72%. The presented information expands our understanding of the role of variants of the development of the main arteries in the field of bifurcation of the common carotid artery. They make it possible to improve the methods of software processing of clinical information using specialized software.

**Key words:** anatomical variation, carotid arteries, morphometry.

Успешное клиническое применение сведений об анатомической изменчивости тесно связано с лаконичностью и аргументированностью их классификации. Магистральные артерии демонстрируют широкие диапазоны анатомической вариативности, которые требуется учитывать в решении клинических задач [1; 2]. Современная клиническая диагностика позволяет с использованием различных методов прижизненной визуализации всесторонне оценивать магистральные сосуды [3-6]. Высокая информативность современных диагностических систем, позволила расширить возможности выполнения внутрисосудистых и малоинвазивных хирургических вмешательств [7-9], а также своевременно выявлять жизнеугрожающие осложнения [10]. Ультразвуковая диагностика в настоящее время играет значительную роль для успешного проведения малоинвазивных вмешательств, диагностических процедур и оценки индивидуальных особенностей топографии [11; 12].

Цель данного исследования - оценить влияние взаимного положения магистральных артерий шеи на их морфологические показатели с использованием методов ультразвуковой сонографии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение морфологических характеристик магистральных артерий шеи мы выполняли, используя ультразвуковую визуализацию анатомических структур. Были использованы диагностические аппараты Medison SonoAce R7, GE Logiq F6. Были обследованы 865 человек возрастом 18 – 88 лет. Среди участников наблюдения было 296 мужчин и 569 женщин. Нами проводилось изучение характеристик хода магистральных артерий вблизи формирования наружной сонной (НСА) и внутренней сонной артерий (ВСА) с оценкой взаимного положения магистральных артерий вблизи бифуркации. Проводилась из-

мерения диаметра доступных для визуализации структур, расчет взаимного отношения оцениваемых параметров. Все результаты исследования были обработаны с использованием MS Excel 2007, рассчитывались средние значения, ошибка среднего ( $M \pm m$ ), медиана ( $Me$ ), первый и третий квартили распределения [ $Q1-Q3$ ], среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации ( $CV, \%$ ). Оценивалась статистическая значимость показателей с применением средств IBM SPSS Statistics 20.0 и StatSoft Statistica 10. Произведен расчёт t-критерия Стьюдента для изучаемых переменных и пар выборок, выполнено построение диаграмм распределения.

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 25 от 16 ноября 2022 г.).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего нами выполнен анализ 1730 бифуркаций общих сонных артерий (ОСА) (592 – для мужчин, 1138 – для женщин). В работе была использована следующая классификация взаимного положения артерий на уровне бифуркации ОСА:

А – типичный вариант (НСА расположена медиально) (рис. 1. А);

Б – случаи с вентральным положением НСА относительно ВСА (рис. 1. Б);

В – латеральное положение НСА (рис. 1. В);

Г – случаи выраженного расхождения или пересечения артерий (рис. 2. Г);

Д – медиальное смещение сосудов (рис. 2. Д).

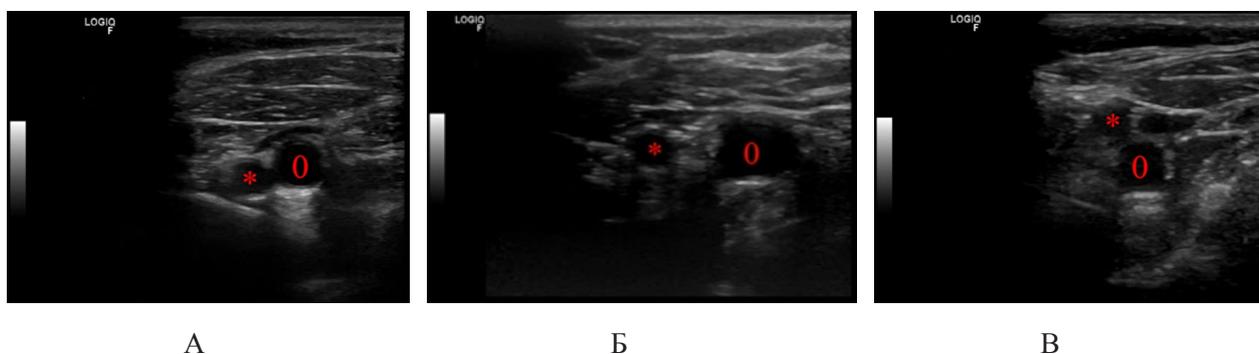


Рис. 1. Ультразвуковая картина визуализации выше уровня бифуркации ОСА с использованием линейного датчика 6-12 МГц, Logiq F6: \* – НСА; 0 – ВСА.

Fig. 1. Ultrasound imaging pattern above the CCA bifurcation level using a 6-12 MHz linear sensor, Logiq F6: \* – ECA; 0 – ICA.

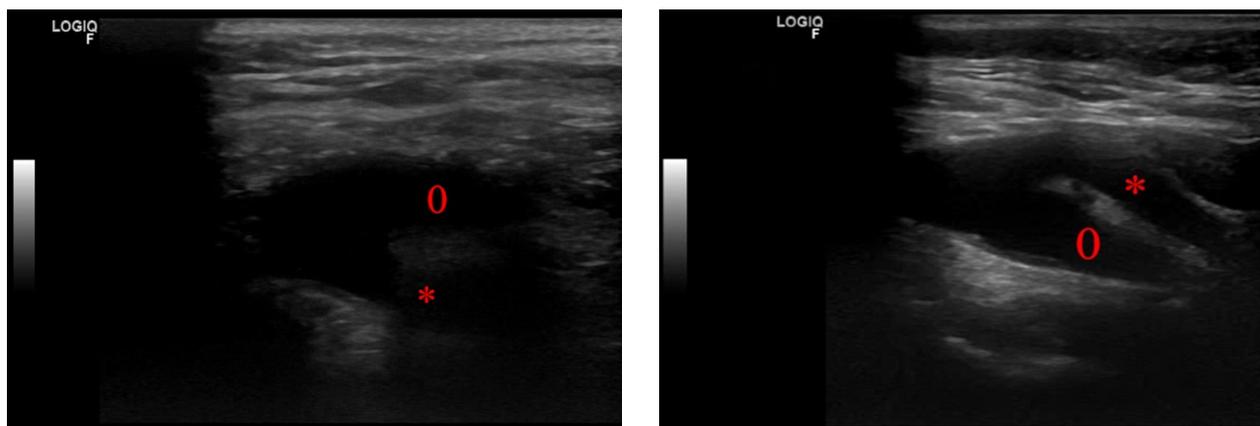


Рис. 2. Ультразвуковая картина продольной визуализации сосудов на уровне бифуркации ОСА с использованием линейного датчика 6-12 МГц, Logiq F6: \* – НСА; 0 – ВСА.

Fig. 2. Ultrasound picture of longitudinal visualization of vessels at the level of bifurcation of the CCA using a linear sensor 6-12 MHz, Logiq F6: \* – ECA; 0 – ICA.

Распределение участников по полу и варианту взаимного расположения сосудов на уровне визуализации в нашем наблюдении представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распределение вариантов взаимного положения сосудов по полу, количество человек.  
Table 1. Distribution of options for the relative position of vessels by gender, number of people.

Группа участников	Вариант взаимного расположения сосудов				
	А	Б	В	Г	Д
Женщины	486	302	222	55	73
Мужчины	239	202	90	21	40
Всего	725	504	312	76	113

Полученные в результате нашего анализа данные о морфологических характеристиках артерий приведены в таблице 2. Во всех группах при сравнении среди мужчин диаметр оцениваемых сосудов был больше, чем в аналогичной группе женщин. Низкая статистическая значимость различий была отмечена только для группы Г при оценке диаметра ВСА.

Представленные данные требуют уточнения морфометрических показателей с учетом абсолютных значений, позволяющих сгладить влияние роли полового диморфизма на анализ результатов. С этой целью было рассчитано отношения диаметра сосудов (ВСА и НСА) к диаметру ОСА каждого участника наблюдения с выражением полученных данных в процентах, что находит отражение в табл. 3.

Представленные данные демонстрируют относительное постоянство для диаметра НСА, составляющего в медианных результатах 56-58%, не зависимо от пола участников. Статистически значимые различия между отношениями диаметров сосудов отмечены только в группе А для отношения диаметра ВСА к ОСА. Все описанные в нашем наблюдении величины имели признаки

нормального распределения, что отражено на диаграммах для взаимного отношения диаметров сосудов с учетом их положения в области визуализации (рис. 3, 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анатомическая изменчивость магистральных артерий продолжает оставаться актуальной научной проблемой на протяжении длительного времени. Для её изучения используется широкий арсенал диагностических методов [1-3, 6; 9].

Изучение индивидуальной изменчивости артерий с учетом формы шеи была использована Самотёсовым П.А. с соавторами при обследовании тел 97 мужчин [13]. Автором использованы следующие определения для формы бифуркации общих сонных артерий: параллельная, вилкообразная и луковичная. Результаты анализа 14 исследований с описанием анатомической вариации магистральных сосудов и крупных нервных стволов с учетом краниотипа приведены в работе Волкова С.И. [14]. Кроме изучения варианта разветвления магистральных артерий, размерных характеристик сосудов и высоты положения бифуркации, авторы уделяют внимание особен-

**Таблица 2. Морфологические характеристики сонных артерии вблизи бифуркации в наблюдении для всех случаев.**

**Table 2. Morphological characteristics of carotid arteries near bifurcation in observation for all cases.**

Характер положения артерий	Статистический показатель	Диаметр ОСА, мм		Диаметр ВСА, мм		Диаметр НСА, мм	
		женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
А	M±m	5,43±0,53	5,96±0,64	3,95±0,38	4,26±0,44	3,06±0,33	3,33±0,34
	Me	5,35	5,90	3,90	4,20	3,10	3,30
	Q1-Q3	4,90-5,70	3,53-6,35	3,70-4,20	3,80-4,60	2,80-3,30	3,00-3,60
	σ	1,27	0,84	0,49	0,57	0,41	0,43
	CV, %	23,30	14,18	12,42	13,50	13,56	12,89
	P	<0,001		<0,001		<0,001	
Б	M±m	5,40±0,51	5,94±0,67	3,98±0,42	4,28±0,46	3,02±0,31	3,32±0,36
	Me	5,30	5,85	3,95	4,25	3,00	3,30
	Q1-Q3	5,00-5,80	5,30-6,48	3,60-4,30	3,83-4,70	2,80-3,30	3,00-3,60
	σ	0,65	0,85	0,51	0,57	0,39	0,46
	CV, %	11,98	14,37	12,93	13,27	12,82	13,76
	P	<0,001		<0,001		<0,001	
В	M±m	5,56±0,54	6,20±0,63	3,98±0,38	4,34±0,43	3,11±0,31	3,48±0,35
	Me	5,50	6,20	3,90	4,35	3,10	3,50
	Q1-Q3	5,10-6,00	5,70-6,68	3,63-4,30	3,90-4,70	2,83-3,40	3,20-3,70
	σ	0,67	0,79	0,49	0,54	0,38	0,45
	CV, %	12,06	12,72	12,26	12,35	12,36	12,79
	P	<0,001		<0,001		<0,001	
Г	M±m	5,45±0,52	6,03±0,45	4,10±0,43	4,34±0,38	3,16±0,35	3,41±0,35
	Me	5,40	5,80	4,00	4,40	3,10	3,50
	Q1-Q3	4,95-5,80	5,70-5,80	3,70-4,30	4,00-4,50	2,80-3,30	3,10-3,70
	σ	0,64	0,58	0,58	0,57	0,48	0,49
	CV, %	11,80	9,58	14,05	13,25	15,14	14,21
	P	<0,001		0,11		0,04	
Д	M±m	5,47±0,44	6,06±0,56	4,13±0,39	4,41±0,45	3,13±0,34	3,39±0,41
	Me	5,40	6,10	4,10	4,40	3,10	3,40
	Q1-Q3	5,00-5,70	5,50-6,50	3,90-4,40	4,00-4,80	2,90-3,40	3,08-3,80
	σ	0,59	0,76	0,50	0,56	0,44	0,53
	CV, %	10,70	12,53	12,19	12,74	14,22	15,61
	P	<0,001		0,008		0,006	

ностям хода лицевого нерва. Неоспоримым достоинством диссекционного исследования является максимальная объективность, возможность подробно документировать процесс изучения, дополнить результаты морфологического исследования гистологическими препаратами. К сожалению, практическое применение данных аутопсии в клинической практике ограничено тем, что не позволяет оценить функциональное значение выявленных особенностей.

Прижизненные методы оценки анатомической вариации магистральных артерий шеи основаны на данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ангиографии, ультразвуковой доплерографии. При анализе клинических данных многие авторы уделяют внимание размерным характеристикам магистральных артерий шеи [1]. Под руководством Трушель Н.А. коллективом авторов была изучена вариативность бифуркации сонных артерий на основе ретроспективного

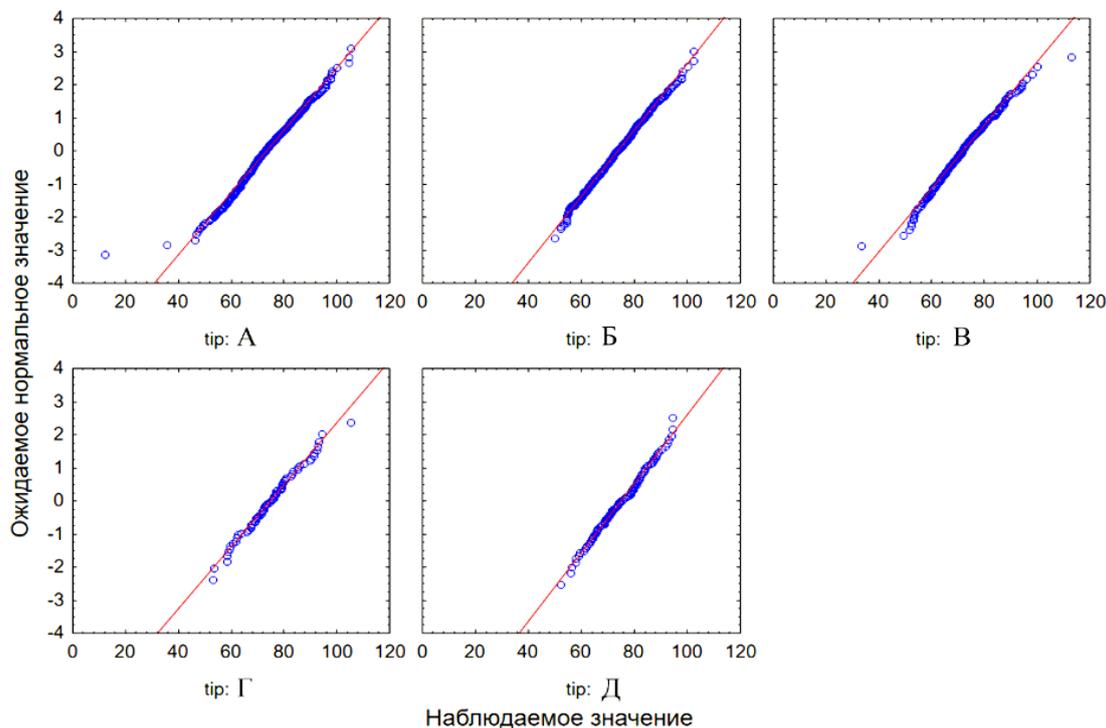
**Таблица 3. Распределение отношения диаметров ВСА и НСА к ОСА с учетом взаимного положения артерий для всех случаев.**

**Table 3. Distribution of the ratio of the diameters of the ICA and ECA to the CCA, taking into account the relative position of the arteries for all cases.**

Тип взаимного положения сосудов	Статистический показатель	Отношение диаметров ВСА к ОСА, %		Отношение диаметров НСА к ОСА, %	
		женщины	мужчины	женщины	мужчины
А	M±m	74±8	72±9	57±7	57±7
	Me	73	72	57	57
	Q1-Q3	67-80	65-81	52-63	51-61
	σ	10	11	8	9
	CV, %	14	15	15	16
	P	0,05		0,44	
Б	M±m	74±8	73±8	56±6	57±7
	Me	74	73	56	56
	Q1-Q3	68-80	66-80	51-61	51-63
	σ	10	10	7	9
	CV, %	13	14	13	15
	P	0,18		0,56	
В	M±m	72±8	71±8	56±6	57±6
	Me	72	71	56	56
	Q1-Q3	65-79	64-76	51-61	51-62
	σ	10	11	8	8
	CV, %	14	16	14	14
	P	0,32		0,78	
Г	M±m	76±8	72±8	58±6	57±7
	Me	76	71	57	57
	Q1-Q3	69-81	68-79	53-63	50-61
	σ	10	11	8	9
	CV, %	14	15	14	15
	P	0,19		0,50	
Д	M±m	76±7	73±9	58±7	56±8
	Me	76	71	57	58
	Q1-Q3	70-82	67-80	51-64	50-63
	σ	9	11	9	9
	CV, %	11	14	15	17
	P	0,20		0,54	

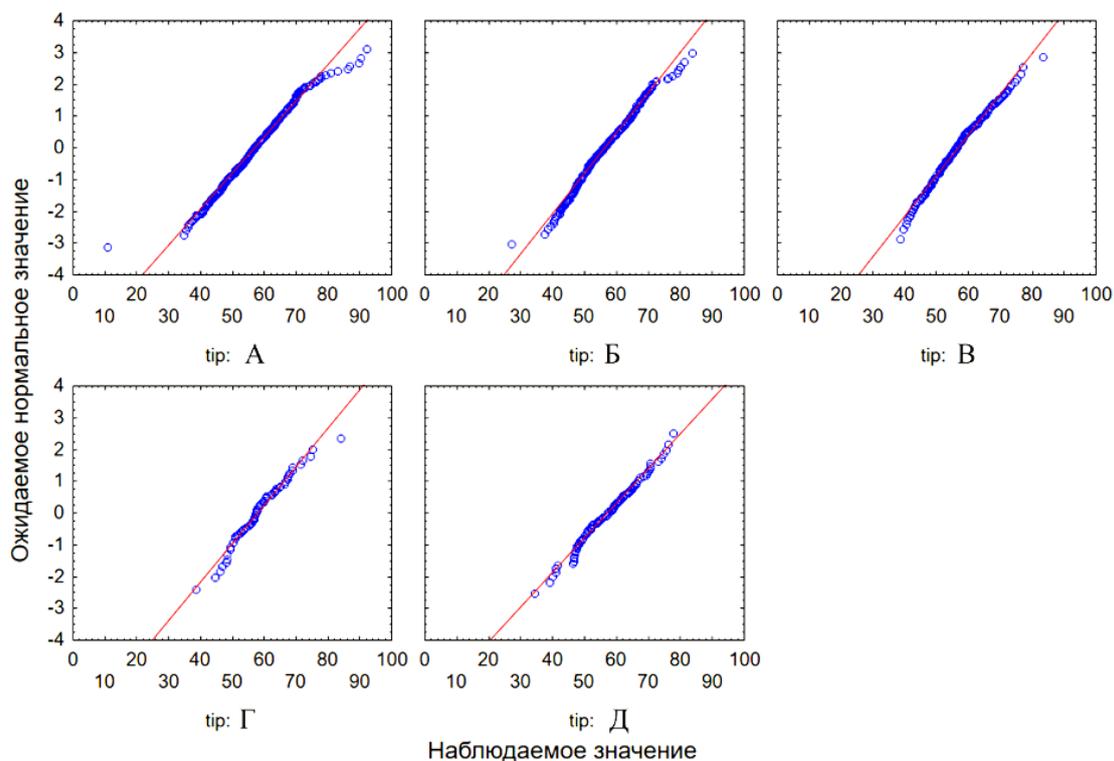
анализа данных компьютерных ангиографий 28 пациентов. Работа была основана на определении взаимосвязи угловых характеристик между сосудами в области бифуркации с краниотипом участников наблюдения [15]. Многие публикации, основанные на данных клинических исследований, подробно освещают вопросы диагностики [2] или нюансы хирургического лечения [4; 6]. Использование методов компьютерного анализа

диагностических данных применяется для прогнозирования риска оперативных вмешательств [16], создание трехмерных моделей сосудистого русла при планировании технически сложных случаев стентирования и в процессе обучения [17]. Данные работы подтверждают важность классификации анатомических вариантов взаимного положения магистральных артерий.



**Рис. 3. Диаграмма распределения значений отношений диаметра ВСА к диаметру ОСА с учетом взаимного положения сосудов в области визуализации.**

**Fig. 3. Diagram of the distribution of the values of the ratio of the diameter of the ICA to the diameter of the CCA, taking into account the relative position of the vessels in the visualization area.**



**Рис. 4. Диаграмма распределения значений отношений диаметра НСА к диаметру ОСА с учетом взаимного положения сосудов в области визуализации.**

**Fig. 4. Diagram of the distribution of the values of the ratio of the diameter of the ECA to the diameter of the CCA, taking into account the relative position of the vessels in the visualization area.**

Используемая нами классификация взаимного положения сосудов была описана при изучении анатомической изменчивости сонных артерий методом магнитно-резонансной томографии [3], но в процессе практической работы хорошо зарекомендовала при проведении ультразвуковой визуализации. Представленные типы взаимного отношения магистральных артерий шеи хорошо поддаются идентификации в процессе проведения обследований. Они сформулированы на основе формы топографо-анатомических закономерностей магистральных артерий, позволяют оценить функциональное состояние сосудистого русла и планировать оперативные методы лечения.

Полученные нами данные демонстрируют относительно малую вариацию значений между группами. Наименьшие диаметры ОСА в целом были отмечены при типах А и Б взаимного отношения сосудов в области бифуркации. Среди мужчин А и Б групп взаимного отношения сосудов были отмечены наименьшие значения для диаметров ВСА. Относительно наименьшие значения диаметра НСА были отмечены в группе Б среди женщин.

Наибольший средний и медианный диаметры ОСА были отмечены при типе В взаимного отношения сосудов в области бифуркации. Наибольшие значения диаметров НСА были отмечены среди мужчин в группах В и Г для взаимного отношения сосудов в области бифуркации ОСА. Среди женщин кроме группы Б диаметр НСА различался слабо, достигая медианных значений 3,10 мм.

Наибольшие размеры ВСА зарегистрированы при вариантах Г и Д (женщины – 4,0-4,1 мм, мужчины 4,4). Оценивая показатели при обследовании женщин для групп Г и Д – 76%. Для мужчин размерные характеристики ВСА составили при типе Б – 73%, А – 72%, при иных вариантах – 71%. Таким образом можно говорить об относительно слабой изменчивости медианных значений диаметра ВСА в зависимости от типа взаимного отношения сосудов. Среди женщин наименьшее отношение диаметра ВСА к ОСА было отмечено в группе В, медиана значения составила - 72%.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования подтверждают явления полового диморфизма в строении магистральных артерий шеи с большим диаметром среди мужчин. Применение возможностей математического анализа для оценки размерных характеристик сонных артерий вблизи бифуркации, позволило отразить связь между вариантами взаимного отношения сосудов и морфометрическими характеристиками. Среди женщин наиболь-

ший относительный диаметр ВСА был отмечен в группах Г и Д, достигая 76%. Среди мужчин наибольшее значений диаметра ВСА было отмечено в группе Б – 73%. Среди женщин наименьшее отношение диаметра ВСА к ОСА было отмечено в группе В, медиана значения составила - 72%. Представленные сведения расширяют наши представления о роли вариантов развития магистральных артерий в области бифуркации общей сонной артерии. Они позволяют совершенствовать методы программной обработки клинической информации с использованием специализированного программного обеспечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Источник финансирования.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева» в рамках государственного задания № 075-00195-25-00 на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов от 23.08.2024 г., проект № FSGN-2024-0014 (1024041900023-6-3.1.3;3.2.12;3.2.4).

## The source of financing.

The work was performed at the Oryol State University named after I. S. Turgenev within the framework of the state assignment No. 075-00195-25-00 for 2025 and for the planning period of 2026 and 2027, the FSGN project-2024-0014 (1024041900023-6-3.1.3;3.2.12;3.2.4).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Довгялло Ю. В. Возрастная изменчивость величины просвета внутренних сонных артерий. Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2021;19(3):30-34.
2. Доль А. В., Иванов Д. В., Бахметьев А. С., Киреев С. И., Майстренко Д. Н., Гудзь А. А. Численное исследование Влияния стеноза внутренних сонных артерий на гемодинамику артерий виллизиевого круга. Российский журнал биомеханики. 2021;25(4):356-368. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.4.01.
3. Мошкин А. С., Халилов М. А., Шмелева С. В., Бонкало Т. И., Аралова Е. В., Рыбакова А. И., Щадилова И. С. Организация персонифицированного лечения заболеваний сонных артерий с учетом анализа вариантов бифуркации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(4):951-956. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-4-951-956
4. Батрашов В. А., Юдаев С. С., Землянов А. В., Марынич А. А. Результаты хирургического и консервативного лечения пациентов с асимптомной патологической извитостью внутренних сонных артерий. Вестник Национального меди-

ко-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2022;17(3):38-41. doi:10.25881/20728255\_2022\_17\_3\_38.

5. Гатаулин Я. А., Зайцев Д. К., Смирнов Е. М., Юхнев А. Д. Структура нестационарного течения в пространственно-извитой модели общей сонной артерии со стенозом: численное исследование. *Российский журнал биомеханики*. 2019;23(1):69-78.

6. Вишнякова М. В., Пронин И. Н., Ларьков Р. Н., Загаров С. С. Компьютерно-томографическая ангиография в планировании реконструктивных операций на внутренних сонных артериях. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2016;10(3):11-19. doi:10.25512/DIR.2016.10.3.01.

7. Гавриленко А. В., Аль-Юсеф Н. Н., Куклин А. В., Магомедова Г. Ф., Крайник В. М. Малоинвазивная хирургия сонных артерий. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2021; 6-2: 59-64. doi:10.17116/hirurgia202106259.

8. Reyes-Soto G., Pérez-Cruz J. C., Delgado-Reyes L., Castillo-Rangel C., Cacho Diaz B., Chmutin G., Nurmukhametov R., Sufianova G., Sufianov A., Nikolenko V., et al. The Vertebrobasilar Trunk and Its Anatomical Variants: A Microsurgical Anatomical Study. *Diagnostics*. 2024;14(5):534. doi:10.3390/diagnostics14050534.

9. Жихарев В. А., Степанов И. В., Ольшанский М. С. Вариативность прижизненной анатомии наружной сонной артерии и её значение в рентгенэндоваскулярной хирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(S2):94. doi:10.15829/1728-880-2022-S2:3-190.

10. Антонов Г. И., Чмутин Г. Е., Миклашевич Э. Р., Стамболцян Г. А., Гладышев С. Ю., Зулфиева Д. У. Диссекция и разрыв сонной артерии как осложнения стентирования брахиоцефальных артерий. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;4(1):5-9. doi:10.34852/GM3CVKG.2021.91.75.001.

11. Крайник В. М., Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Козлов С. П., Гавриленко А. В., Куклин А. В. Опыт клинического применения ультразвуковой навигации для выполнения блокады шейного сплетения в реконструктивной хирургии сонных артерий. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(1):35-41. doi:10.21292/2078-5658-2019-16-1-35-41.

12. Мошкин А. С., Халилов М. А., Николенко В. Н., Мошкина Л. В. Влияние взаимного положения экстракраниальных артерий на церебральную гемодинамику. *Анатомия в XXI веке - традиция и современность: Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 120-летию профессора М.Г. Привеса и 125-летию кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного*

медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 16–18 мая 2024 года. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга». 2024:161-163.

13. Самотёсов П. А., Левенец А. А., Кан И. В., Шнякин П. Г., Русских А. Н., Макаров А. Ф., Авдеев А. И. Вариантная анатомия бифуркации общих сонных артерий у мужчин. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;112(5): 31-33.

14. Волков С. И., Андреюшин Л. Э., Романенко М. Е. Индивидуальные различия в строении внутренней сонной артерии человека. *Молодежь, наука, медицина: Материалы 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 19–20 апреля 2018 года. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации*. 2018: 310-313.

15. Минойть В. С., Трушель Н. А., Римашевская В. В. Варианты анатомии разветвления общей сонной артерии на наружную и внутреннюю сонные артерии в зависимости от краниотипа. *Весенние анатомические чтения: сборник статей республиканской научно-практической конференции, посвященной памяти ассистента Л. А. Логиновой, Гродно, 01–31 мая 2020 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет*. 2020:58-60.

16. Nageler G., Gergel I., Fangerau M., Breckwoldt M., Seker F., Bendszus M., Möhlenbruch M., Neuberger U. Deep Learning-based Assessment of Internal Carotid Artery Anatomy to Predict Difficult Intracranial Access in Endovascular Recanalization of Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol*. 2023;33(3):783-792. doi:10.1007/s00062-023-01276-0.

17. Memon S., Friend E., Samuel S. P., Goykhman I., Kalra S., Janzer S., George J. C. 3D Printing of Carotid Artery and Aortic Arch Anatomy: Implications for Preprocedural Planning and Carotid Stenting. *J Invasive Cardiol*. 2021;33(9):723-729. doi:10.25270/jic/20.00696.

## REFERENCE

1. Dovgyallo Yu. V. Age variability of the lumen of the internal carotid arteries. *Morphological Almanac named after V. G. Koveshnikov*. 2021;19(3):30-34. (In Rus.s).

2. Dol A. V., Ivanov D. V., Bakhmetyev A. S., Kireev S. I., Maistrenko D. N., Gudz A. A. Influence of the internal carotid arteries stenosis on the hemodynamics of the circle of willis communicating arteries: a numerical study. *Russian Journal of*

- Biomechanics. 2021;25(4):356-368. (In Russ.). doi:10.15593/RZhBiomeh/2021.4.01.
3. Moshkin A. S., Khalilov M. A., Shmeleva S. V., Bonkalo T. I., Aralova E. V., Rybakova A. I., Shchadilova I. S. The organization or personified treatment of diseases of coronary arteries considering analysis of bifurcation modifications. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2021;29(4):951-956. (In Russ.). doi:10.32687/0869-866X-2021-29-4-951-956.
4. Batrashov V. A., Yudaev S. S., Zemlyanov A. V., Marynich A. A. Evaluation of surgical intervention and conservative treatment in asymptomatic patients with pathological tortuosity of internal carotid arteries. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*. 2022;17(3):38-41. (In Russ.). doi:10.2588/1/20728255\_2022\_17\_3\_38.
5. Gataulin Ya. A., Zaitsev D. K., Smirnov E. M., Yukhnev A. D. The structure of unsteady flow in a spatially convoluted model of a common carotid artery with stenosis: a numerical study. *Russian Journal of Biomechanics*. 2019;23(1):69-78. (In Russ.).
6. Vishnyakova M. V., Pronin I. N., Larkov R. N., Zagarov S. S. Computed tomography angiography in the planning of reconstructive operations on internal carotid arteries. *Diagnostic and interventional radiology*. 2016;10(3):11-19. (In Russ.). doi:10.25512/DIR.2016.10.3.01.
7. Gavrilenko A. V., Al-Yusef N. N., Kuklin A. V., Magomedova G. F., Kraynik V. M. Minimally invasive surgery of the carotid arteries. *Russian Journal of Surgery*. 2021;6-2:59-64. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202106259.
8. Reyes-Soto G., Pérez-Cruz J. C., Delgado-Reyes L., Castillo-Rangel C., Cacho Diaz B., Chmutin G., Nurmukhametov, R., Sufianova, G., Sufianov, A., Nikolenko, V., et al. The Vertebrobasilar Trunk and Its Anatomical Variants: A Microsurgical Anatomical Study. *Diagnostics*. 2024;14(5):534. doi:10.3390/diagnostics14050534.
9. Zhikharev V. A., Stepanov I. V., Olshansky M. S. Variability of the intravital anatomy of the external carotid artery and its significance in X-ray endovascular surgery. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21(S2): 94. (In Russ.). doi:10.15829/1728-880-2022-S2:3-190.
10. Antonov G. I., Chmutin G. E., Miklashevich E. R., Stamboltsyan G. A., Gladyshev S. Yu., Zulfieva D. U. Carotid artery dissection and blowout as a brachiocephalic arteries stenting complications. *Hospital medicine: Science and practice*. 2021;4(1):5-9. (In Russ.). doi:10.34852/GM3CVKG.2021.91.75.001.
11. Krainik V. M., Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Kozlov S. P., Gavrilenko A. V., Kuklin A. V. Experience of clinical use of ultrasound guidance for cervical plexus block in reconstructive carotid surgery. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(1):35-41. (In Russ.). doi:10.21292/2078-5658-2019-16-1-35-41.
12. Moshkin A. S., Khalilov M. A., Nikolenko V. N., Moshkina L. V. Influence of the mutual position of extracranial arteries on cerebral hemodynamics. *Anatomy in the XXI century - tradition and modernity : Materials of the All-Russian Scientific Conference dedicated to the 120th anniversary of Professor M.G. Prives and the 125th anniversary of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, May 16-18, 2024. Voronezh: Publishing and Printing Center «Scientific Book»*. 2024:161-163. (In Russ.).
13. Samotesov P. A., Levenets A. A., Kan I. V., Shnyakin P. G., Russian A. N., Makarov A. F., Avdeev A. I. Variant anatomy of bifurcation of common carotid arteries in men. *Siberian Medical Journal*. 2012. 112(5): 31-33. (In Russ.).
14. Volkov S. I., Andryushin L. E., Romanenko M. E. Individual differences in the structure of the human internal carotid artery. *Youth, science, medicine: Proceedings of the 64th All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with International Participation, Tver, April 19-20, 2018. Tver: Tver State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2018:310-313. (in Russ.).
15. Minoit V. S., Trushel N. A., Rimashevskaya V. V. Variants of the anatomy of the branching of the common carotid artery into external and internal carotid arteries, depending on the craniotype. *Spring Anatomical readings: collection of articles of the Republican scientific and practical conference dedicated to the memory of assistant L.A. Loginova, Grodno, May 01-31, 2020. Grodno: Grodno State Medical University*. 2020: 58-60. (in Russ.).
16. Nageler G., Gergel I., Fangerau M., Breckwoldt M., Seker F., Bendszus M., Möhlenbruch M., Neuberger U. Deep Learning-based Assessment of Internal Carotid Artery Anatomy to Predict Difficult Intracranial Access in Endovascular Recanalization of Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol*. 2023;33(3):783-792. doi:10.1007/s00062-023-01276-0.
17. Memon S., Friend E., Samuel S. P., Goykhman I., Kalra S., Janzer S., George J. C. 3D Printing of Carotid Artery and Aortic Arch Anatomy: Implications for Preprocedural Planning and Carotid Stenting. *J Invasive Cardiol*. 2021;33(9):723-729. doi:10.25270/jic/20.00696.

УДК: 616.36+616.61]-089.844:577.15

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-1-41-59

## ПРИМЕНЕНИЕ ДИХЛОРАЦЕТАТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мулдашева Н. Г., Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Плосконос М. В.,

Луцева О. А., Гаджиева А. Р.

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

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

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

### Information about authors:

Muldasheva N. G., <https://orcid.org/0000-0002-2574-7739>

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

Zurnadzhan S. A., <https://orcid.org/0009-0005-0514-9829>

Musatov O. V., <https://orcid.org/0009-0001-7646-4931>

Ploskonos M. V., <https://orcid.org/0000-0002-2505-924X>

Lutseva O. A., <https://orcid.org/0009-0001-7720-9713>

Gadzhieva A. R., <https://orcid.org/0009-0006-9830-592X>

### РЕЗЮМЕ

В многочисленных исследованиях показано преимущество укрытия ран печени лоскутом, выкроенным из серозно-мышечной ткани желудка (СМЛЖ). Для повышения эффективности этого метода предложено оценивать изменения метаболизма в паренхиме печени под влиянием цитопротектора дихлорацетата натрия (ДХА). Цель исследования: улучшение результатов оперативного лечения травматического повреждения печени у кроликов под действием цитопротектора дихлорацетата натрия путем изучения биохимических индикаторов гипоксии печени. Материал и методы. Для экспериментов использованы 30 кроликов, распределенных на 6 групп. После операций гепаторрафии и гепатопластики на протяжении последующих семи дней кроликам ежедневно внутримышечно вводили дихлорацетат или хлорид натрия. Для оценки состояния печени после таких операций оценивали активность трансфераз, фермента гликолиза, концентрацию маркера печени альфа-фетопротейна. Результаты. Кривые активности АСТ, АЛТ и ЛДГ подтвердили большую скорость восстановления ран печени после их укрытия СМЛЖ, чем при гепаторрафии. Впервые показана тенденция к более быстрому линейному снижению активности АСТ, АЛТ и ЛДГ на фоне коррекции ДХА. Установлено, что введение ДХА достоверно повышает уровни АФП во все сроки наблюдения после операций гепаторрафии и гепатопластики, а концентрация АФП позволяет дифференцировать СМЛЖ от гепаторрафии только на 7-е сутки. Заключение. В результате проведенного исследования установлено существенное преимущество гепатопластики СМЛЖ по сравнению с гепаторрафией и определена роль дихлорацетата натрия в коррекции послеоперационных нарушений метаболизма печени. Ингибитор киназы пируватдегидрогеназы дихлорацетат натрия может быть рекомендован к широкому применению в качестве нового эффективного лекарственного препарата в экспериментальной хирургии печени.

**Ключевые слова:** экспериментальная травма печени, серозно-мышечный лоскут желудка, дихлорацетат натрия, сыворотка крови, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация альфа-фетопротейна.

### USE OF DICHLOROACETATE IN TRAUMATIC LIVER INJURIES IN THE EXPERIMENT

Muldasheva N. G., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A., Musatov O. V., Ploskonos M. V., Lutseva O. A., Gadzhieva A. R.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

### SUMMARY

Numerous studies show the advantage of sheltering the liver wounds with a flap, cut from the serous-muscular tissue of the stomach (SMFS). To increase the efficiency of this method, it is proposed to evaluate changes in metabolism in the parenchyma of the liver under the influence of the cytoprotector of sodium dichloroacetate (SDA). The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of traumatic liver injury in rabbits under the action of the cytoprotector sodium dichloroacetate by studying the biochemical indicators of liver hypoxia. Material and methods. For experiments, 30 rabbits were used, distributed into 6 groups. After surgery of hepatorrhaphy and hepato-plasty over the next seven days, dichloroacetate or sodium chloride intramuscularly administered intramuscularly. To assess the state of the liver, after such operations, the activity of transfers, the enzyme glycolysis, the concentration of the

alpha-fetoprotein liver marker was evaluated. Results. The curves of AST, ALT and LDH activity confirmed a higher rate of liver wound recovery after their covering with SMFS than with hepatorrhaphy. For the first time, a tendency for a faster linear decrease in the activity of AST, ALT and LDH against the background of DCA correction was shown. It has been established that the introduction of DCA significantly increases the levels of AFP in all terms for observation after hepatorrhaphy and hepatoplasty operations, and the concentration of AFP allows us to differentiate the SMFS from hepatorrhaphy on only the 7th day. Conclusion. As a result of the conducted study, a significant advantage of hepatoplasty of the LVSM compared to hepatorrhaphy was established and the role of sodium dichloroacetate in the correction of postoperative liver metabolic disorders was determined. The pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor sodium dichloroacetate can be recommended for widespread use as a new effective drug in experimental liver surgery.

**Key words:** experimental liver injury, gastric seromuscular flap, sodium dichloroacetate, blood serum, ALT, AST, LDH activities, alpha-fetoprotein concentration.

Выполнение органосохраняющих операций при травматических повреждениях паренхиматозных органов относится к актуальным задачам современной хирургии [1; 2]. В многочисленных исследованиях показано преимущество укрытия ран печени лоскута, выкроенного из серозно-мышечной ткани желудка с сохраненным кровоснабжением (СМЛЖ) [3; 4]. В экспериментальной хирургии для сравнения эффективности этого варианта гепатоластики применяют простое ушивание раны паренхимы печени (гепаторافیю) [5; 6]. Травма печени запускает каскад метаболических, иммунологических и морфологических изменений [7; 8; 9]. Большинство процессов, направленных на поддержание функций органа, являются энергозависимыми. Снижение содержания АТФ в ишемизированной паренхиме печени приводит к активации анаэробного окисления глюкозы, что ведет к увеличению образования лактата и, как следствие, развитию метаболического ацидоза [10; 11].

Особый интерес для экспериментальной гепатологии представляет цитопротектор дихлорацетат натрия (ДХА), известный в литературе почти пятьдесят лет. ДХА представляет собой структурный аналог пировиноградной кислоты, а его биологическая активность напрямую связана с активацией пируватдегидрогеназного комплекса [12; 13; 14].

Например, в экспериментах на мышах после удаления 5/6 почечной ткани у животных закономерно снижались мышечная масса и сила сокращения мышц, которая эффективно восстанавливалась приемом ДХА. Механизм действия ДХА и его свойства описаны в ряде обзоров [15; 16]

Известно, что уровень органоспецифических ферментов, таких как аспартатамиинотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) отображает изменения функционального состояния печени [17]. С другой стороны травматическое повреждение паренхимы печени сопровождается не только взрывной гиперферментемией, но и острофазовым ответом с гиперпродукцией альфа-фетопротеина [18; 19].

В свете вышеизложенного становится очевидным, что изучение эффективности дихлорацетата натрия как цитопротектора при ряде патологических процессов в печеночной ткани имеют важное экспериментальное и клиническое значение.

Цель работы: улучшение результатов оперативного лечения травматического повреждения печени у кроликов под действием цитопротектора дихлорацетата натрия путем изучения биохимических индикаторов гипоксии печени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для экспериментов использованы 30 молодых кроликов обоего пола породы «Шиншилла серая» массой 1,5-2,0 кг из вивария Астраханского ГМУ. 20 животных использованы для проведения хирургических операций гепаторافیи и гепатоластики в условиях операционной вивария, а 10 интактных не оперированных животных служили контролем при проведении манипуляций послеоперационного периода.

На 5 кроликах первой группы сравнения под наркозом 5% раствором Золетила 100 («Virbac», Франция) выполнялась полостная операция с сформированной ране печени (гепаторافیи), а на 5 кроликах первой опытной группы выполнялась аутопластика печени СМЛЖ, как нами описано в предыдущей работе [5].

На 10 кроликах второй группы сравнения (5 кроликов) и второй опытной группы (5 кроликов) после операций аналогичных вышеописанным в первой контрольной и опытной группах выполнялась коррекция состояния препаратами ДХА.

На протяжении последующих семи дней после операции этим кроликам ежедневно внутримышечно вводили по 1 мл препараты дихлорацетата натрия (MCH.ltd, Канада) в дозе 150 мг на кг массы кролика (порошок для инъекций разводился на стерильном 0,9% растворе хлорида натрия). Для чистоты эксперимента кроликам первой опытной группы и группы сравнения ежедневно на протяжении последующих семи дней внутримышечно вводили по 1 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия.

Контрольной группой служили 10 интактных кроликов, пяти из которых на протяжении семи дней вводился стерильный 0,9% раствор хлорида натрия, пять кроликов, которым на протяжении семи дней вводился дихлорацетат натрия, по схеме аналогичной с группами оперированных животных.

Кровь для исследований у кроликов всех групп забиралась на 1, 3 и 7 день эксперимента. Образцы сывороток крови до исследования хранили без консервации в морозильной камере при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

В сыворотке крови определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на анализаторе MicroLab с реагентами фирмы Vitalab (Нидерланды). Иммунохимический тест на сывороточный альфа-фетопротеин (АФП) кролика разработан авторами статьи [20].

Полученные нами значения активности ферментов представили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1 и Q3). Для сравнений различий между группами применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Работа одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 19.05.2022 г.) и полностью соответствует «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» и требованиям European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ и концентрации АФП в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после операций гепаторафии и гепатоластики СМЛЖ представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1 и Q3) в таблицах 1-4.

При сравнении уровней АЛТ в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 96% от контрольных значений без ДХА 1-е сутки эксперимента, на 82% на 3-е сутки эксперимента и на 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ в группе кроликов после гепаторафии, получавших ДХА, установлено статистически не значимое снижение активности этого фермента до 95% от контрольных значений после гепаторафии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 78% на 3-е сутки эксперимента и на 92% на 7-е сутки

эксперимента (табл. 1). При сравнении уровней АЛТ в группе кроликов после гепатоластики СМЛЖ, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 95% от контрольных значений после СМЛЖ с коррекцией физиологическим раствором в 1-е сутки эксперимента, на 82% на 3-е сутки эксперимента и на 66% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ после гепаторафии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату как с группой гепаторафии на 612% на 1-е сутки эксперимента, на 524% на 3-е сутки эксперимента и на 457% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 472% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 282% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ между группами гепаторафии и гепатоластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 78% от гепаторафии, 62% на 3-е сутки эксперимента и 62% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ после операции гепаторафии с коррекцией ДХА, установлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия ДХА с контролем во всех группах на аналогичную дату, как с группой гепаторафии на 608% на 1-е сутки эксперимента, на 496% на 3-е сутки эксперимента и на 536% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой гепатоластики СМЛЖ на 469% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 235% на 7-е сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АЛТ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 77% от гепаторафии, 65% на 3-е сутки эксперимента. Однако на 7-е сутки эксперимента различия между группами гепаторафии и гепатоластики СМЛЖ до 44% статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При сравнении уровней АСТ в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 97% от контрольных значений без ДХА в 1-е сутки эксперимента, на 90% на 3-е сутки эксперимента и на 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ в группе кроликов после гепаторафии, получавших ДХА, установлено статистически не значимое снижение активности этого фермента до 85% от контрольных

**Таблица 1. Медианы активности АЛТ в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени****Table 1. Medians of ALT activity in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations**

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторafia Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
АЛТ, ед/л 1-е сутки	12,3 (11,5/ 14,2)*	11,8 (9,9/ 13,5)*	75,3 (68,6/ 88,0)	71,8 (64,7/ 92,5)	58,1 (52,3/ 66,6)	55,4 (46,4/ 65,0)
АЛТ, ед/л 3-е сутки	14,7 (12,9/ 17,4)*	12,1 (10,8/ 15,3)*	77,0 (62,2/ 95,5)	60,2 (48,5/ 74,6)	47,5 (41,4/ 55,7)	38,9 (32,7/ 45,0)
АЛТ, ед/л 7-е сутки	12,2 (12,1/ 14,8)*	9,6 (7,5/ 12,2)*	55,7 (44,5/ 69,3)	51,5 (41,2/ 64,1)#	34,4 (20,9/ 44,4)	22,6 (18,9/ 26,5)#

**Примечания:** в таблице АЛТ – аланинаминотрансфераза, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия: \* — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторafии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

значений после гепаторafии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 60% на 3-е сутки эксперимента и на 54% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2). При сравнении уровней АСТ в группе кроликов после пластики СМЛЖ, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 90% от контрольных значений после СМЛЖ с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 66% на 3-е сутки эксперимента и на 60% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ после операции гепаторafии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату как с группой гепаторafии на 436% на 1-е сутки эксперимента, на 485% на 3-е сутки эксперимента и на 488% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой гепатоластики СМЛЖ на 449% на 1-е сутки эксперимента, на 398% на 3-е сутки эксперимента и на 383% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

**Таблица 2. Медианы активности АСТ в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени****Table 2. Medians of AST activity in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations**

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторafia Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
АСТ, ед/л 1-е сутки	21,9 (20,4/ 25,2)*	21,3 (18,5/ 25,0)*	95,5 (81,5/ 110,0)	81,1 (68,4/ 97,5)	98,3 (87,2/ 111,2)	88,6 (72,6/ 97,5)
АСТ, ед/л 3-е сутки	22,0 (18,9/ 26,1)*	19,7 (16,6/ 23,5)*	106,8 (85,4/ 130,5)	64,6 (49,7/ 79,5)	87,6 (71,9/ 100,0)	57,8 (49,0/ 67,2)
АСТ, ед/л 7-е сутки	19,2 (18,0/ 22,1)*	15,1 (12,3/ 18,4)*	93,6 (71,7/ 111,1)	51,0 (40,2/ 58,9)	73,5 (45,1/ 95,8)	44,1 (38,3/ 51,3)

**Примечания:** В таблице АСТ – аспаргатаминотрансфераза, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия: \* — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторafии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

При сравнении уровней АСТ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 103% от гепаторафии, 82% на 3-е сутки эксперимента и 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ после операции гепаторафии после коррекции ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем с ДХА во всех группах на аналогичную дату как с группой гепаторафии на 381% на 1-е сутки эксперимента, на 328% на 3-е сутки эксперимента и на 338% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 416% на 1-е сутки эксперимента, на 293% на 3-е сутки эксперимента и на 292% на 7-е сутки эксперимента (табл. 2). При сравнении уровней АСТ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 109% от гепаторафии, 89% на 3-е сутки эксперимента и на 86% на 7-е сутки эксперимента.

При сравнении уровней ЛДГ в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 94% от контрольных значений без ДХА в 1-е сутки эксперимента, на 90% на 3-е сутки эксперимента и на 80% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней ЛДГ в группе кроликов после гепаторафии, получавших ДХА, установлено статистически не значимое снижение активности этого фермента до 82% от контрольных значений после гепаторафии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента и на 72% на 3-е сутки эксперимента. При этом на 7-е сутки эксперимента различия между группой кроликов после гепаторафии, получавших ДХА составили 44% от кроликов после гепаторафии, получавших физ. раствор и были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровней ЛДГ в группе кроликов после пластики СМЛЖ, получавших ДХА установлено статистически не достоверное снижение активности этого фермента до 96% от контрольных значений после СМЛЖ с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, на 82% на 3-е сутки эксперимента и на 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней ЛДГ после операции гепаторафии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату, как с группой гепаторафии на 612% на 1-е сутки эксперимента, на 524% на 3-е сутки эксперимента и на 457% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 472% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 282% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

**Таблица 3. Медианы активности ЛДГ в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени**

**Table 3. Medians of LDH activity in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations**

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторафия Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
ЛДГ, ед/л 1-е сутки	183,2 (166,2/215,8)*	172,8 (149,1/221,5)*	1312,3 (1091,6/1673,5)	1072,9 (880,3/1254,5)	1241,0 (1099,0/1402,6)	1014,5 (818,3/1229,2)
ЛДГ, ед/л 3-е сутки	186,7 (155,0/214,2)*	168,3 (136,9/204,0)*	1287,0 (1006,6/1538,2)	932,8 (706,7/1230,9)	1275,1 (1024,5/1424,4)	916,3 (781,2/1072,6)
ЛДГ, ед/л 7-е сутки	169,7 (154,6/189,2)*	136,0 (106,5/178,5)*	935,4 (705,7/1292,5)\$	411,1 (311,8/476,3)\$	1044,2 (642,5/1365,1)\$	354,7 (289,6/417,9)\$

**Примечания:** в таблице ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия: \* — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторафии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

При сравнении уровней ЛДГ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено; в 1-е сутки активность ЛДГ после пластики СМЛЖ составила 96% от гепаторафии, 82% на 3-е сутки эксперимента и 79% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3). При сравнении уровней ЛДГ после операции гепаторафии с коррекцией ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем с ДХА во всех группах на аналогичную дату как с группой гепаторафии на 612% на 1-е сутки эксперимента, на 524% на 3-е сутки эксперимента и на 457% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 472% на 1-е сутки эксперимента, на 321% на 3-е сутки эксперимента и на 282% на 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней ЛДГ между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА статистически различий в нашем эксперименте не обнаружено: в 1-е сутки активность после пластики СМЛЖ составила 96% от гепаторафии и 82% на 3-е сутки эксперимента (табл. 3). При этом на 7-е сутки эксперимента различия между группой кроликов после пластики СМЛЖ, получавших ДХА составили 44% от кроликов после гепаторафии, получавших ДХА были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При сравнении уровней АФП в контрольной группе кроликов, получавших ДХА, установлено статистически незначимое повышение концентрации АФП до 102% от контрольных значений без ДХА в 1-е сутки эксперимента, и на 138% на 3-е сутки эксперимента и статистически значимое повышение концентрации АФП под действием ДХА на 236% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4). При сравнении уровней АФП в группе кроликов, получавших ДХА после гепаторафии, установлено статистически не достоверное снижение концентрации АФП до 70% от контрольных значений после гепаторафии с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, и статистически не достоверное повышение концентрации АФП на 127% на 3-е сутки эксперимента и на 169% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4).

При сравнении уровней АФП в группе кроликов, получавших ДХА после пластики СМЛЖ, установлено статистически не достоверное повышение концентрации АФП до 101% от контрольных значений после пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором в 1-е сутки эксперимента, до 113% на 3-е сутки эксперимента и статистически значимое снижение концентрации АФП на 78% на 7-е сутки после пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА по сравнению с коррекцией физ. раствором (табл. 4).

**Таблица 4. Медианы концентрации АФП в сыворотке крови кроликов на 1, 3 и 7 сутки введения ДХА после двух типов операций на печени**

**Table 4. Medians of the concentration of AFP in the blood serum of rabbits for 1, 3 and 7 days of the introduction of DHA after two types of liver operations**

	Контроль Ме (Q1 и Q3)		Гепаторафия Ме (Q1 и Q3)		СМЛЖ Ме (Q1 и Q3)	
	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА	Физиол. раствор	ДХА
АФП, нг/мл 1-е сутки	3,19 (2,61/ 4,21)*	3,24 (2,78/ 3,76)*	10,25 (9,27/ 11,96)	7,14 (6,61/ 8,88)	8,15 (7,28/ 9,75) \$	8,21 (6,47/ 9,85)
АФП, нг/мл 3-е сутки	2,80 (2,41/ 3,25)*	3,87 (3,25/ 4,31)*	12,30 (9,77/ 14,87)	15,67 (12,05/ 18,50)	12,68 (11,35/ 14,22) \$	14,28 (12,14/ 16,71)
АФП, нг/мл 7-е сутки	2,19 (2,09/ 2,95)*\$	5,17 (3,88/ 6,36)*\$	10,69 (8,20/ 12,78)#	18,10 (14,50/ 22,13)#	32,46 (19,90/ 39,33)#\$	25,33 (19,15/ 28,14)#\$

**Примечания:** В таблице АФП – альфа-фетопротейн, СМЛЖ – серозно-мышечной лоскут желудка, ДХА – дихлорацетат натрия, Ме – медиана, Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль. Примечание: значками отмечены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия: \* — между показателями экспериментальных групп и показателями контрольных групп в аналогичные сроки после операции; # — между показателями групп гепаторафии и групп СМЛЖ в аналогичные сроки после операции; \$ — между показателями в группах, получавших ДХА и физ. раствор в аналогичные сроки после операции.

При сравнении уровней АФП после операции гепаторафии без коррекции ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем во всех группах на аналогичную дату

как с группой гепаторафии на 321% на 1-е сутки эксперимента, на 439% на 3-е сутки эксперимента и на 488% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 255% на 1-е сутки

эксперимента, на 453% на 3-е сутки эксперимента и на 1482% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4). При сравнении уровней АФП между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией физ. раствором различия статистически не значимы в 1-е сутки после пластики СМЛЖ и составила 80% от гепаторафии, 103% на 3-е сутки эксперимента и только на 7-е сутки эксперимента обнаружено статистически значимое увеличение концентрации АФП на 304% (табл. 4).

При сравнении уровней АФП после операции гепаторафии с коррекцией ДХА установлены, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с контролем с ДХА во всех группах на аналогичную дату, как с группой гепаторафии на 220% на 1-е сутки эксперимента, на 405% на 3-е сутки эксперимента и на 350% на 7-е сутки эксперимента, так и с группой пластики СМЛЖ на 253% на 1-е сутки эксперимента, на 369% на 3-е сутки эксперимента и на 490% на 7-е сутки эксперимента (табл. 4). При сравнении уровней АФП между группами гепаторафии и пластики СМЛЖ с коррекцией ДХА, различия статистически не значимы в 1-е сутки после пластики СМЛЖ, и составила 115% от гепаторафии, 91% на 3-е сутки эксперимента и только на 7-е сутки эксперимента обнаружены статистически значимое увеличение концентрации АФП на 140% (табл. 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение травматических повреждений печени относится к актуальным задачам современной хирургии [1; 2]. В многочисленных исследованиях показано преимущество укрытия ран печени лоскутом, выкроенным из серозно-мышечной ткани желудка (СМЛЖ) на сосудистой ножке [3; 4]. Для оценки функции печени после пластики СМЛЖ оценивали активность трансфераз АСТ и АЛТ, фермента гликолиза ЛДГ, маркера репаративных процессов в печени АФП. Кривые активности трансфераз АСТ и АЛТ подтвердили большую скорость восстановления ран печени после их укрытия СМЛЖ, чем при гепаторафии [5; 6; 17]. На обоих ферментах показана тенденция к более быстрому снижению активности АСТ и АЛТ на фоне коррекции препаратами ДХА [7; 8; 9]. Что касается гликолитического фермента ЛДГ, то этот энзим, напрямую участвует в окислении пирувата, оказывая цитопротективный эффект при посттравматической ишемии печени. Большинство процессов, направленных на поддержание функций печени, являются энергозависимыми. Снижение содержания АТФ в ишемизированной ткани печени приводит к активации анаэробного окисления глюкозы, что ведет к увеличению образования лактата и развитию

метаболического ацидоза [10; 11; 12]. Кривые активности ЛДГ подтвердили более высокую скорость восстановления ран печени после пластики СМЛЖ, чем после гепаторафии [6]. Что касается влияния ДХА на динамику активности гликолитического фермента ЛДГ, то и здесь наблюдается тенденция к линейному снижению уровней ЛДГ. Однако на фоне применения ДХА в группе СМЛЖ наблюдается более быстрое снижение активности ЛДГ, чем в группе с гепаторафией. На 7-е сутки исследования различия активность ЛДГ между группами СМЛЖ и гепаторафии статистически достоверны [12; 13]. В этой ситуации использование ДХА для снижения уровней молочной кислоты при посттравматической тканевой гипоксии печени, оказалось более эффективным, чем другие известные гепатопротекторы [13; 14]. ДХА представляет собой структурный аналог пировиноградной кислоты, а его биологическая активность напрямую связана с активацией пируватдегидрогеназного комплекса в митохондриях гепатоцитов [15; 16].

В отличие от ферментов цитолиза сывороточные концентрации АФП на протяжении исследования отражали разноплановую динамику. В контрольной группе, где кроликам вводился физ. раствор, концентрация АФП в крови кроликов на протяжении исследования плавно снижалась, а в контрольной группе кроликов под воздействием ДХА концентрация АФП плавно нарастала и на 7-е сутки отличалась от контрольной группы статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Установлено, что после операций гепаторафии и гепатоластики с последующим введением ДХА концентрация АФП в крови кроликов линейно повышалась, а уровни АФП на 7-е сутки эксперимента даже позволили использовать этот тест для прогнозирования характера течения репаративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени [6; 20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено существенное преимущество гепатоластики СМЛЖ по сравнению с гепаторафией и определена роль дихлорацетата натрия в коррекции послеоперационных нарушений метаболизма печени. Ингибитор киназы пируватдегидрогеназы дихлорацетат натрия может быть рекомендован к широкому применению в качестве нового эффективного лекарственного препарата в экспериментальной хирургии печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Кузьяев Т. Р. Тампонирование в хирургическом лечении тяжелых повреждений печени Политравма. *Polytrauma*. 2020;1:18-22. doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.
2. Евтихов А. В., Любивый Е. Д., Ким В. Л. Клинические наблюдения лечения тяжелых травматических повреждений печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;7:89-92. doi:10.17116/hirurgia202007189.
3. Одишелашвили Г. Д., Пахнов Д. В., Пахнова Т. В. Хирургическая тактика при тяжелом травматическом повреждении печени. *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. 2023;4(1):75-79. doi:10.29039/2712-8164-2023-1-75-79
4. Кутуков В. Е., Зурнаджянц В. А. Использование серозно-мышечно-подслизистого лоскута желудка при ушивании ран двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2001;1:29.
5. Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Луцева О. А., Серебряков А. А., Масленников И. В., Шамрина С. С. Динамика щелочной фосфатазы и ее изоферментов в крови и слезной жидкости кроликов после различных вариантов пластики печени и почки. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2023;13(4):35-42. doi:10.29039/2224-6444-2023-13-4-35-42
6. Мусатов О. В., Коханов А. В., Зурнаджан С. А. Прогнозирование характера течения репаративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени. *Оренбургский медицинский вестник*. 2015;4(12):76-77.
7. Красовский В. С., Ажигова А. К., Сентюрова Л. Г., Фельдман Б. В., Самотруева М. А. Биомаркеры регуляции иммунного гомеостаза в печени. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(1):73-84. doi:10.17021/2020.15.1.73.84
8. Медведева С. Ю., Шафигуллина З. А., Данилова И. Г. Состояние соединительнотканых элементов при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(2-2):861-863. doi:10.31857/S102872210006647-6.
9. Odishelashvili G., Pakhnov D., Odishelashvili L., Zurnadzhants V., Kokhanov A., Pakhnova L. Adhesiogenesis of residual liver cavities after echinococcectomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(4):110-111. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/4.27
10. Быков И. М., Бербериди Х. П., Попов К. А., Ермакова Г. А., Цымбалюк И. Ю., Есауленко Е. Е., Денисова Я. Е., Азимов Э. А. Сравнение эффективности различных серосодержащих гепатопротекторов в коррекции хронической алкогольной интоксикации в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14(3): 523-527. doi:10.14300/mnnc.2019.14129
11. Попов К. А., Быков И. М., Цымбалюк И. Ю., Быков М. И., Сидоренко А. Н., Сторожук П. Г., Овсянников В. Г., Павлюченко И. И. Изменение состояния тиолового звена антиоксидантной системы в ишемический и ранний реперфузионный периоды приваскулярной эксклюзии печени крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(3):525-529. doi:10.14300/mnnc.2018.13096
12. Мануйлов А. М., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Литвинова М. Г., Хубиева Ф. У., Шестопалов А. В. Биологическая активность дихлорацетата натрия: концепции и механизмы (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;6(161):156-163
13. Stacpoole P. W., Nagaraja N. V., Hutson A. D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J. Clin. Pharmacol.* 2003;43(7):683-91.
14. Струнин Б. П., Губайдуллин А. Т., Пахомова Т. Б., Кильметова И. Р., Дударев А. А., Калашник В. Н., Сапожников Ю. Е., Сагтарова Л. Ф., Львович Я. Н., Гуревич П. А. Структура лекарственного средства диизопропиламмония дихлорацетата. *Вестник Казанского технологического университета*. 2013;16(3):145-147.
15. Цымбалюк И. Ю. Коррекция патобиохимических изменений при васкулярной эксклюзии печени с использованием дихлорацетата натрия (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Краснодар; 2018.
16. Shangraw R. E., Fisher D. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999;66(4):380-390.
17. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Коханов А. В., Петрова О. В. Динамика аланинаминотрансферазы сыворотки крови после различных видов ушивания раны печени в эксперименте. *Аллергология и иммунология*. 2013;14(1):59
18. Черешнев В. А., Заморина С. А., Тимганова В. П., Бочкова М. С., Храмов П. В., Шардина К. Ю., Раев М. Б. Иммуномодулирующие эффекты альфа-фетопротейна. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. 2020;1:38-44. doi:10.7242/2658-705X/2020.1.4
19. Серебряков А. А., Коханова А. В. Динамика лактоферритина и альфа-фетопротейна в крови кроликов после различных вариантов повреждения печени. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022;12(2):41-48. doi:10.37279/2224-6444-2022-12-2-41-48.
20. Патент РФ на изобретение № 2531086. Способ прогнозирования характера течения ре-

паративной регенерации после оперативного лечения механической травмы печени. Мусатов О. В., Журнаджан С. А., Коханов А. В. Заявл. 09.07.2013. Оpubл. 20.10.2014. Бюл. 2014.

### REFERENCES

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

2. Evtikhov A. V., Lyubivyy E. D., Kim V. L. Treatment of severe liver trauma. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;7:89-92. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202007189

3. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Pakhnova T. V. Surgical tactics for severe traumatic liver injury. *Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy*. 2023;4(1):75-79. (In Russ). doi:10.29039/2712-8164-2023-1-75-79

4. Kutukov V. E., Zurnadzhyants V. A. Use of a serous-muscular-submucosal gastric flap for suturing duodenal wounds. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2001;1:29. (In Russ).

5. Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A., Musatov O. V., Lutseva O. A., Serebryakov A. A., Maslennikov I. V., Shamrina S. S. Dynamics of alkaline phosphatase and its isoenzymes in the blood and lacrimal fluid of rabbits after various types of liver and kidney plastic surgery. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2023;13(4):35-42 (In Russ). doi:10.29039/2224-6444-2023-13-4-35-42

6. Musatov O. V., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A. The prediction of clinical course of reparative regeneration following surgical management of mechanical injury of liver. *Orenburg medical bulletin*. 2015;4(12):76-77. (In Russ.).

7. Krasovskiy V. S., Azhikova A. K., Sentyurova L. G., Fel'dman B. V., Samotruyeva M. A. Biomarkers for regulating immune homeostasis in the liver. *Astrakhan medical journal*. 2020;15(1):73-84 (In Russ.). doi:10.17021/2020.15.1.73.84

8. Medvedeva S. Yu., Shafigullina Z. A., Danilova I. G. The state of connective tissue elements of the liver with diffuse toxic damage and its correction. *Russian immunological journal*. 2019;13(2-2):861-863. (In Russ.). doi:10.31857/S102872210006647-6.

9. Odishelashvili G., Pakhnov D., Odishelashvili L., Zurnadzhyants V., Kokhanov A., Pakhnova L. Adhesiogenesis of residual liver cavities after echinococcectomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(4):110-111. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/4.27.

10. Bykov I. M., Berberidy H. P., Popov K. A., Ermakova G. A., Tsymbalyuk I. Yu., Esaulenko E. E., Denisova Ya. E., Azimov E. A. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization.

*Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):523-527. (in Russ). doi:10.14300/mnnc.2019.14129.

11. Popov K. A., Bykov I. M., Tsymbalyuk I. Yu., Bykov M. I., Sidorenko A. N., Storozhuk P. G., Ovsyannikov V. G., Pavlyuchenko I. I. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(3):525-529 (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2018.13096.

12. Manuilov A. M., Popov K. A., Tsymbalyuk I. Yu., Litvinova M. G., Khubieva F. U., Shestopalov A. V. Biological activity of sodium dichloroacetate: concepts and mechanisms (literature review). *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;6(161): 156-163 (In Russ.).

13. Stacpoole P. W., Nagaraja N. V., Hutson A. D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J. Clin. Pharmacol*. 2003;43(7):683-91.

14. Strunin B. P., Gubaidullin A. T., Pakhomova T. B., Kilmetova I. R., Dudarev A. A., Kalashnik V. N., Sapozhnikov Yu. E., Sattarova L. F., Lvovich Ya. N., Gurevich P. A. Structure of the drug diisopropylammonium dichloroacetate. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2013;16(3):145-147. (In Russ.).

15. Tsymbalyuk I. Yu. Correction of pathobiochemical changes in vascular exclusion of the liver using sodium dichloroacetate (experimental study). Abstract dis. ...Cand. Med. Sc., Krasnodar; 2018. (In Russ.).

16. Shangraw R. E., Fisher D. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1999;66(4):380-390.

17. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V., Petrova O. V. Dynamics of serum alanine aminotransferase after different types of liver wound suturing in the experiment. *Allergology and immunology*. 2013;14(1):59. (In Russ.).

18. Chereshev V. A., Zamorina S. A., Timganova V. P., Bochkova M. S., Khramtsov P. V., Shardina K. Yu., Rayev M. B. Immunomodulating effects of alpha-fetoprotein. *Bulletin of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2020;1:38-44. (In Russ.). doi:10.7242/2658-705X/2020.1.4

19. Serebryakov A.A., Kokhanova A.V. Dynamics of lactoferricin and alpha-fetoprotein in the blood of rabbits after various types of liver damage. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022;12(2):41-48 (In Russ). doi:10.37279/2224-6444-2022-12-2-41-48

20. Patent RU No. 2531086. Method for Predicting the Nature of the Course of Reparative Regeneration after Surgical Treatment of Mechanical Liver Trauma / Musatov O.V., Zurnajan S.A., Kokhanov A.V. Appl. 07/09/2013. Published 10/20/2014. *Bull*. 2014;26. (In Russ.).

## ВЛИЯНИЕ ДОТАЦИИ ВИТАМИНА D НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И Кальцийрегулирующие маркеры минерального обмена у трех поколений лабораторных животных на фоне гиповитаминоза D

Светлицкий К. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической биохимии, лабораторной диагностики, бактериологии с курсом ДПО, 355017, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия

**Для корреспонденции:** Светлицкий Кирилл Сергеевич, ассистент кафедры клинической биохимии, лабораторной диагностики, бактериологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, e-mail: kirill.svetlitskiy@mail.ru

**For correspondence:** Kirill S. Svetlitskiy, Assistant of the Department of Clinical Biochemistry, Laboratory Diagnostics, Bacteriology with a course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, e-mail: kirill.svetlitskiy@mail.ru

### Information about author:

Svetlitskiy K. S., <https://orcid.org/0009-0005-6503-2139>

### РЕЗЮМЕ

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является недостаточность витамина D в процессе беременности, как ведущего фактора программирования развития плода с последующим риском заболеваний в детстве и взрослой жизни. Нарушения пищевого поведения в нескольких поколениях одной семьи обращает внимание на широкий масштаб проблемы недостаточности витамина D, решение которой необходимо для укрепления здоровья и улучшения качества жизни населения. Целью исследования явился анализ изменений биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального обмена в критические периоды постнатального развития трех поколений лабораторных животных, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. Материал и методы. В исследовании было использовано 255 лабораторных животных. На первом этапе исследования у 24 половозрелых самок крыс линии Вистар основной группы моделировали гиповитаминоз D, и после спаривания рандомизированно разделили на две подгруппы: 1 подгруппа – без дотаций витамина D (n=12), подгруппа 2 – с дотацией витамина D 500МЕ в сутки (n=12). Для контроля были отобраны 12 паритетных лабораторных животных. Результаты исследования показали, что у лабораторных животных с дефицитным уровнем витамина D регистрируется гипокальциемия, гипофосфатемия, с достоверным повышением концентрации паратгормона в сыворотке крови - в среднем в 5,5 раза (p<0,001) и увеличением активности щелочной фосфатазы – в среднем в 1,6 раза (p<0,001) по сравнению с группой с нормальной обеспеченностью витамином D. Эти изменения были наиболее выражены в периоды активного роста и грудного вскармливания. Заключение. Полученные данные указывают на важность достаточного потребления витамина D, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенетического и биохимического обоснования дозозависимого эффекта применяемого витамина D с позиции здоровья будущих поколений.

**Ключевые слова:** гиповитаминоз D, минеральный обмен, кальцийрегулирующие маркеры, лабораторные животные, критические периоды постнатального онтогенеза, дотация витамина D.

### INFLUENCE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON BIOCHEMICAL AND CALCIUM-REGULATING MARKERS OF MINERAL METABOLISM IN THREE GENERATIONS OF LABORATORY ANIMALS WITH HYPOVITAMINOSIS D

Svetlitskiy K. S.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

### SUMMARY

One of the most pressing public health issues of our time is vitamin D insufficiency during pregnancy, as it is a major factor in programming foetal development with subsequent risk of disease in childhood and adulthood. Eating disorders in several generations of a family indicate the magnitude of the problem of vitamin D insufficiency, the solution to which is necessary to promote health and improve the quality of life of the population. The aim was to analyse changes in biochemical and calcium-regulating markers of mineral metabolism during critical periods of postnatal development in three generations of laboratory animals, as a function of the level of vitamin D supply. Material and methods. A total of 255 experimental animals were used in the study. In the first phase, 24 mature female Wistar rats were modelled with hypovitaminosis D and randomly divided into two subgroups after mating: Subgroup 1 - without vitamin D supplementation (n=12), Subgroup 2 - with vitamin D supplementation at 500 IU per day (n=12). 12 parity laboratory animals were selected as controls. The results of the study showed that hypocalcaemia and hypophosphatemia were observed in vitamin D-deficient experimental animals, with a significant increase in serum parathyroid hormone

concentration - on average 5.5 times ( $p < 0.001$ ) and an increase in alkaline phosphatase activity - on average 1.6 times ( $p < 0.001$ ) compared to the group with normal vitamin D supply. These changes were most pronounced during periods of active growth and lactation. Conclusion. The data obtained indicate the importance of adequate vitamin D intake, which suggests the need for further study of the pathogenetic and biochemical basis of the dose-dependent effect of applied vitamin D from the point of view of the health of future generations.

**Key words:** hypovitaminosis D, mineral metabolism, calcium-regulating markers, laboratory animals, critical periods of postnatal ontogenesis, vitamin D supplementation.

В настоящее время, большое внимание врачей и исследователей разных специальностей уделяется роли витамина D на протяжении всей жизни, начиная уже с внутриутробного периода. Так, гиповитаминоз D регистрируется у 60-80% взрослого населения, у 66% детей дошкольного и у более чем 94% школьного возраста и подростков [1-3]. Недостаток витамина D может привести к серьезным нарушениям работы различных органов и систем организма, поэтому в настоящее время активно исследуется биологическая роль данного витамина в перинатальный период, включая разнообразные эффекты витамина D, его влияние на органогенез и тканевую дифференцировку плода и новорожденного, что имеет ключевое значение для формирования здоровья ребёнка [4-9]. Так же поступающий с пищей кальций играет роль независимого фактора регуляции обмена веществ в костной ткани, при этом его потребность увеличивается в период беременности, что свидетельствует о компенсаторно-приспособительных реакциях в организме матери, направленных на поддержание гомеостаза. В нормальных условиях витамин D способствует усилению абсорбции кальция в кишечнике; его дефицит ведет к повышению концентрации паратгормона (ПТГ) и развитию вторичного гиперпаратиреоза, который обеспечивает стабильный уровень кальция путем его высвобождения из костей, что в конечном итоге приводит к уменьшению минеральной плотности костей (МПК), развитию остеопении и остеопороза [5; 6].

Таким образом, актуальным остается вопрос биохимического обоснования дозозависимого эффекта пролонгированного применения витамина D, в основанные критические периоды пренатального и постнатального онтогенеза, а оценка влияния витамина D на минеральный обмен и дальнейшее здоровье будущих поколений не исследована.

Целью исследования явился анализ изменений биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального обмена в критические периоды постнатального развития трех поколений лабораторных животных, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках научного исследования «Адаптационные особенности и интегративные показатели функциональных систем организма человека», (регистрационный номер 122072100044-9 от 21.07.2022 г.).

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, установленными «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой от 18 марта 1986 г. в Страсбурге и подтвержденной от 15 июня 2006 г. Экспериментальная работа проводилась в рамках требований Приказа МЗ и СР РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», требованиями Приказа МЗ СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23 января 1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Эксперимент был одобрен и утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №114 от 15 декабря 2022 г.): животных декапитировали под действием эфирного наркоза.

В исследовании было использовано 255 лабораторных животных трех последовательных поколений: 36 первого поколения, 122 второго и 97 третьего. Все животные имели свободный доступ к воде и пище, естественный температурный и световой режим. В ходе моделирования двухэтапного дизайна лабораторно-научного исследования 24 половозрелых самок крыс линии Вистар основной группы, средней массой  $200,1 \pm 8,9$  грамм, примерно одного возраста (3-х месячный возраст), находящихся на общепринятом (стандартном) рационе питания, изымали продукты, содержащие кальций и витамин D, такие как мясо, мел, мясокостную муку, рыбий жир и молоко, и после спаривания рандомизированно разделили на две подгруппы: 1 подгруппа – без дотаций витамина D ( $n=12$ ), подгруппа 2 – с дотацией витамина D 500МЕ в сутки ( $n=12$ ). Кон-

трольную группу составили 12 соответствующих по критериям включения лабораторных животных, находящихся на общепринятом (стандартном) рационе питания, без изъятия продуктов, содержащих кальций и витамин D.

В качестве дотации рациона питания витамином D использовали препарат «Аквадетрим®», 15 000 МЕ, капли для приема внутрь» (Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО (Польша), АО «АКРИХИН» (Россия). Расчет дозы «Аквадетрима®» проводился персонально с учетом массы тела каждого животного, используя коэффициент пересчета доз с отдельного животного на человека в соответствии с методическими рекомендациями, изложенными в «Руководстве по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ», с учетом группового рациона питания [10]. Потомство в возрасте 1 месяца пересаживали от кормившей их матери и на протяжении двух месяцев держали на групповом рационе питания в зависимости от дотации витамином D. Затем из каждой группы отбирали 12 самок крыс половозрелого возраста и эксперимент повторяли для второго поколения.

Известно, что 30 дней жизни крысы соответствует 3-4 годам жизни человека, поэтому исследования проводились через 1, 2 и 3 месяца после рождения, а также, в постлактационном периоде, так как именно эти возрастные периоды относятся к критическим периодам постнатального онтогенеза [11].

В исследовании использовали стандартные биохимические методы оценки концентрации кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в плазме крови, с последующим расчетом кальций-фосфорного соотношения, а также иммунохемилюминисцентный метод определения в плазме крови уровня 25(OH)D и ПТГ.

Статистическую обработку и анализ данных проводили методами непараметрического анализа с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Attestat и STATISTICA 10, фирмы StatSoft. При аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й квартили (ME [25Q–75Q]). Различия считались установленными при оценке ошибки вероятности  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе нашей работы в группах исследования и контроля проводился сравнительный анализ обеспеченности лабораторных животных витамином D характеризующийся уровнем

суммарного 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови.

У лабораторных животных, находящихся на элиминационной диете, среднее значение уровня суммарного 25(OH)D составило 6,8 нг/мл, что статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) среднего значения лабораторных животных, находящихся на стандартном рационе питания (41,6 нг/мл), что подтверждает экспериментальное моделирование алиментарного гиповитаминоза D в группах исследования.

На втором этапе исследование уровня суммарного 25(OH)D проводили в трех поколениях лабораторных животных, разделенных в зависимости от дотации витамином D на подгруппы, а исследование контрольной группы не проводилось, так как это не соответствовало цели и задачам исследования.

Уровень суммарного 25(OH)D в первой подгруппе (без дотации) был статистически значимо ниже в сравнении с второй подгруппой (дотация 500МЕ/сут). В первом поколении у постлактацирующих самок крыс первой подгруппы значения суммарного 25(OH)D (Me(25Q – 75Q)) составили (6,8(5,3-8,5) нг/мл), а во второй подгруппе – (36,7(35,4-38,0) нг/мл). У лабораторных животных второго поколения исследования проводились через 1,2,3 месяца после рождения и в постлактационный период, что обусловлено основными критическими периодами постнатального онтогенеза [11]. Так через один месяц после рождения у лабораторных животных с дотацией витамина D 500МЕ в сутки (во второй подгруппе) выявлены наибольшие значения суммарного 25(OH)D (62,7(56,7-68,5) нг/мл), достоверно отличающиеся от показателей первой подгруппы (14,8(12,1-17,9) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). На втором месяце жизни во второй подгруппе значения суммарного 25(OH)D составили (54,0(49,3-59,0) нг/мл), в первой подгруппе – (5,8(4,8-7,8) нг/мл). Такой падение медианы суммарного 25(OH)D объясняется переходом от грудного вскармливания на самостоятельную питание и активным ростом. Через три месяца после рождения у лабораторных животных второй подгруппы выявлены значения суммарного 25(OH)D (63,1(56,3-68,8) нг/мл), достоверно превышающие показатели первой подгруппы (12,2(10,2-13,9) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). У второй подгруппы лабораторных животных второго поколения в постлактационный период значения суммарного 25(OH)D составили (50,2(42,4-57,2) нг/мл), в первой подгруппе – (8,1(6,3-9,7) нг/мл). У лабораторных животных третьего поколения исследования проводились через 1,2 и 3 месяца после рождения. Через один месяц после рождения у лабораторных животных с дотацией витамина D 500МЕ в сутки выявлены наибольшие

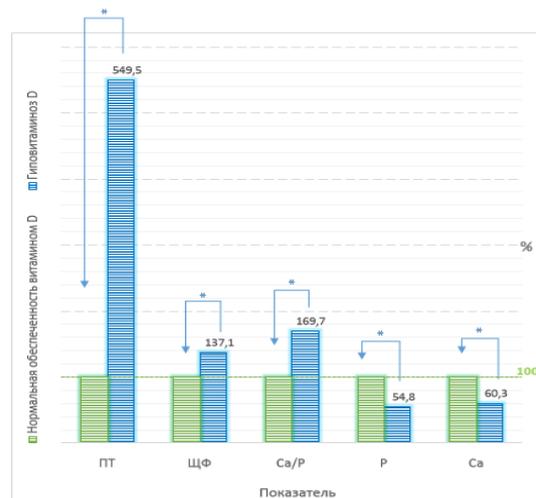
значения суммарного 25(ОН)D (62,6(55,7-67,5) нг/мл), достоверно отличающиеся от показателей первой подгруппы (13,8(11,1-17,0) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). На втором месяце жизни во второй подгруппе значения суммарного 25(ОН)D составили (58,8(52,3-64,5) нг/мл), в первой подгруппе – (7,6(6,5-8,4) нг/мл). Через три месяца после рождения у лабораторных животных второй подгруппы выявлены значения суммарного 25(ОН)D (62,3(57,2-66,7) нг/мл), достоверно превышающие показатели первой подгруппы (11,1(9,2-12,8) нг/мл) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ полученных данных демонстрирует, что в любом временном интервале лабораторные животные второй подгруппы, которые ежедневно получали 500МЕ витамина D, имеют значительно более высокие показатели суммарного 25(ОН)D по сравнению с лабораторными животными первой подгруппы, не принимавшими витамин D. У лабораторных животных первой подгруппы во всех поколениях уровень витамина D в крови был ниже нормы, а после перехода от грудного вскармливания на самостоятельное питание, находился в области глубокого дефицита, причем как у постлактацирующих самок крыс, так и у потомства. При этом регулярный прием витамина D в профилактической дозе (500МЕ в сутки) во всех возрастных периодах поддерживал среднее значение суммарного 25(ОН)D в диапазоне нормальных значений. Исследование обеспеченности витамином D трёх поколений лабораторных животных позволила выявить возрастные особенности и основные причины дефицита витамина D, связанные главным образом с энтеральным поступлением витамина D.

На втором этапе нашей работы в группах исследования проводился сравнительный анализ биохимических и кальцийрегулирующих показателей, изменения которых, несомненно связаны, в первую очередь, с классическими эффектами витамина D по регуляции кальций-фосфорного обмена. Для проведения сравнительного анализа результатов биохимического и гормонального исследований плазмы крови данные лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D были приняты за 100%, рассчитали относительное содержание аналогичных показателей в группе с дефицитом витамина D.

У лабораторных животных первого поколения в постлактационный период отмечались значительные изменения биохимических и кальцийрегулирующих показателей минерального гомеостаза, обусловленных преимущественно лактацией и дотацией витамина D (рис. 1).

Биохимические и кальцийрегулирующие маркеры первого поколения постлактацирующих ла-



**Рис. 1. Сравнительная характеристика биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у первого поколения лабораторных животных в зависимости от обеспеченности витамином D**

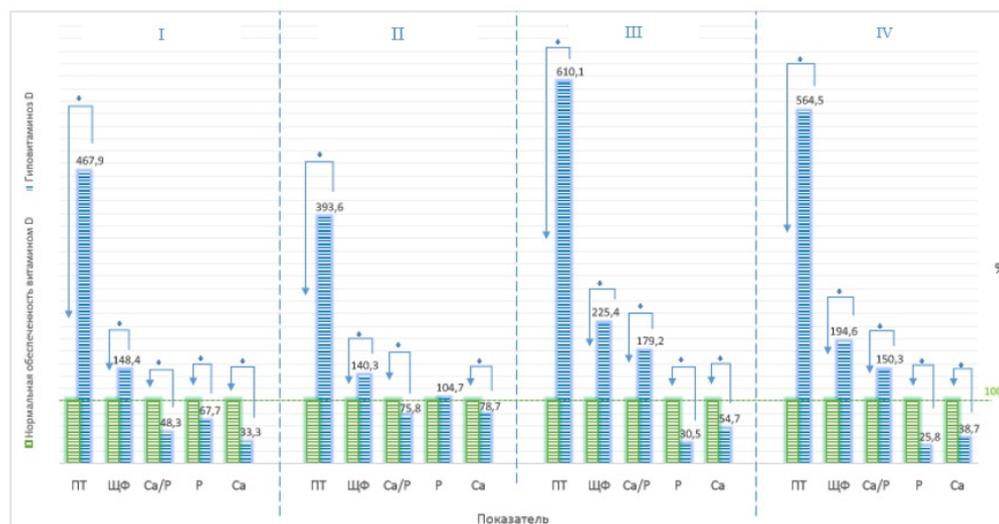
Примечание: \* - наличие статистически значимых различий между группами ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 1. Comparative characteristics of biochemical and calcium-regulating markers of mineral homeostasis in the first generation of laboratory animals depending on vitamin D supply**

Note: \* - presence of statistically relevant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

бораторных животных с дефицитным уровнем витамина D отличались достоверно более высокими показателями ПТГ ( $M(\min-max) = 234,78(211,21-249,07)$  пг/мл), щелочной фосфатазы (437,32 (407,36-448,92) Ед/л), кальций-фосфорного соотношения (1,85 (1,82-1,86), более низкими значениями Ca (0,88 (0,84-0,91) ммоль/л) и P (0,46 (0,44-0,47) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателем лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D. Таким образом, изменения биохимических и кальцийрегулирующих маркеры минерального обмена у первого поколения лабораторных животных с гиповитаминозом D, развившимся на фоне недостаточного поступления кальция и витамина D, характеризовался гипокальциемией, гипофосфатемией, повышением концентрации паратгормона в сыворотке крови - в среднем в 5,5 раза ( $p < 0,001$ ) и увеличением активности щелочной фосфатазы.

Динамика изменения биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у лабораторных животных второго поколения имеет ряд особенностей и представлена на рис. 2.



**Рис. 2. Сравнительная характеристика биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у второго поколения лабораторных животных в зависимости от обеспеченности витамином D**

Примечание: I – первый возрастной период (1 месяц после рождения); II – второй возрастной период (2 месяца после рождения); III – третий возрастной период (3 месяца после рождения); IV – четвертый возрастной период (постлактационный); \* - наличие статистически значимых различий между группами ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 2. Comparative characteristics of biochemical and calcium-regulating markers of mineral homeostasis in the second generation of laboratory animals depending on vitamin D supply**

Note: I - first age period (1 month after birth); II - second age period (2 months after birth); III - third age period (3 months after birth); IV - fourth age period (post-lactation); \* - presence of statistically relevant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

Через 1 месяц после рождения (в первом возрастном периоде) биохимические и кальцийрегулирующие показатели второго поколения лабораторных животных с дефицитом витамина D отличались достоверно более высокими показателями ПТГ (M(min-max)) = 252,14 (252,14-258,78) пг/мл, щелочной фосфатазы (470,34 (465,45-478,10) Ед/л), более низкими значениями кальций-фосфорного соотношения (0,69 (0,69-0,70)), Са (0,31 (0,29-0,32) ммоль/л) и Р (0,44 (0,42-0,45) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D.

Через 2 месяца после рождения биохимические и кальцийрегулирующие маркеры минерального обмена статистически значимо отличались в обеих подгруппах. У лабораторных животных первой подгруппы (с гиповитаминозом D) выявлены наибольшие значения ПТГ (M(min-max)) = 147,16 (138,58-160,72) пг/мл, щелочной фосфатазы (380,77 (372,58-397,93) Ед/л), с достоверно более низкими значениями кальций-фосфорного соотношения (1,16 (1,12-1,19)) и Са (1,29 (1,27-1,33) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

Биохимические и кальцийрегулирующие маркеры минерального обмена в группе животных, обследованных через три месяца после рождения, имели статистически значимые различия с данными группы сравнения. Показатели лабораторных животных первой подгруппы отличались от показателей лабораторных животных второй подгруппы достоверно более высокими показателями ПТГ (M(min-max)) = 246,31 (233,96-262,43) пг/мл, щелочной фосфатазы (473,46 (467,54-490,78) Ед/л), кальций-фосфорного соотношения (3,28 (2,94-3,36)), более низкими значениями Са (1,05 (1,00-1,09) ммоль/л) и Р (0,32 (0,31-0,34) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

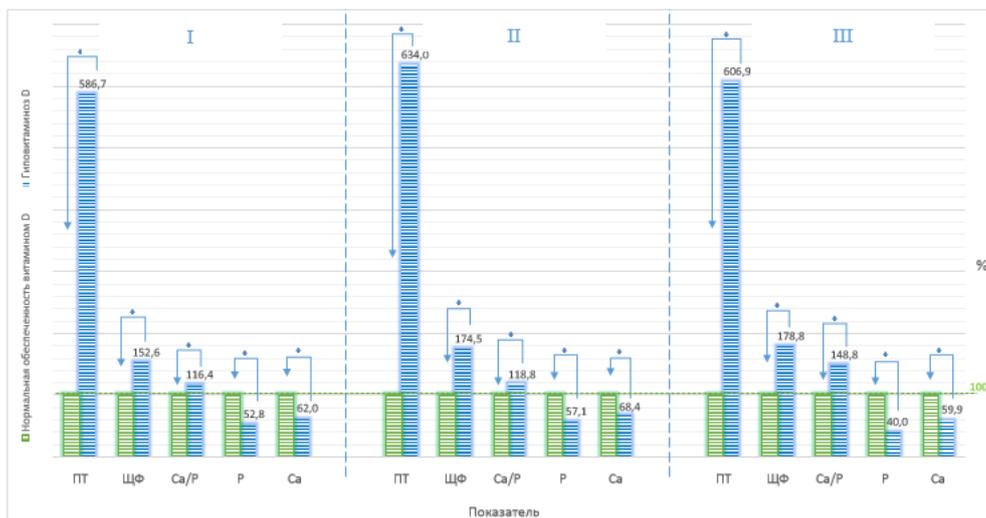
Параметры биохимических и кальцийрегулирующих показателей минерального обмена второго поколения лабораторных животных в постлактационный период с низкой обеспеченностью витамином D отличались от показателей лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D достоверно более высокими показателями ПТГ (M(min-max)) = 254,14 (241,21-269,42) пг/мл, щелочной фосфатазы (480,72 (467,12-498,98) Ед/л), кальций-фосфорного соотношения (2,24 (2,12-2,36)), более низ-

кими значениями Ca (0,72 (0,69-0,74) ммоль/л) и P (0,32 (0,31-0,34) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у лабораторных животных с дефицитным уровнем суммарного 25(OH)D, наблюдались гипокальциемия в сочетании с гипофосфатемией, достоверное увеличение активности щелочной фосфатазы и уровня паратгормона

во всех возрастных интервалах с усугублением данных изменений в критические периоды активного роста и грудного вскармливания.

Динамика изменения биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у лабораторных животных третьего поколения представлена на рис.3.



**Рис. 3. Сравнительная характеристика биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у третьего поколения лабораторных животных в зависимости от обеспеченности витамином D**

Примечание: I – первый возрастной период (1 месяц после рождения); II – второй возрастной период (2 месяца после рождения); III – третий возрастной период (3 месяца после рождения); \* - наличие статистически значимых различий между группами ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 3. Comparative characteristics of biochemical and calcium-regulating markers of mineral homeostasis in the third generation of laboratory animals depending on vitamin D supply**

Note: I - first age period (1 month after birth); II - second age period (2 months after birth); III - third age period (3 months after birth); \* - presence of statistically relevant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

Характерными чертами подгруппы с низкой обеспеченностью витамином D также являются выраженная гипокальциемия, гипофосфатемия с увеличением активности щелочной фосфатазы и уровня ПТГ по сравнению с группой с нормальной обеспеченностью витамином D во всех возрастных периодах. Однако уже во втором критическом периоде у лабораторных животных первой подгруппы (с гиповитаминозом D) выявлены наибольшие значения кальций-фосфорного соотношения ( $M(\min-max) = 2,02 (1,97-2,04)$ ), ПТГ (255,50 (246,85-261,55) пг/мл), щелочной фосфатазы (448,97 (442,58-457,93) Ед/л), с достоверно более низкими значениями Ca (1,30 (1,28-1,33) ммоль/л) и P (0,64 (0,63-0,66) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ), которые регистрировались только через три месяца после рождения у лабораторных животных второго поколения.

Таким образом, в третьем поколении мы видим схожие изменения биохимических и каль-

цийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза, которые регистрировались в более раннем возрасте.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что все новорожденные и дети грудного возраста являются самой уязвимой группой по формированию дефицита витамина D и нуждаются в профилактической дотации витамина D, из-за низкого его содержания в грудном молоке (10-80 МЕ в 1 л) и молочных смесях (350-480 МЕ в 1 л) [12]. Многочисленные исследования подтверждают, что обеспеченность витамином D матери напрямую влияет на обеспеченность плода и новорожденного ребенка. Однако в дискуссии остается вопрос влияния адекватного подбора дозы, сроков, способов и форм введения витамина D, беременным и их детям [3-5]. В нашей работе показано, что на протяжении всей жизни требуется поддержание устойчивого уров-

ня витамина D в организме, причем начиная уже с внутриутробного развития.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что во всех поколениях лабораторных животных, не получавших ежедневную дотацию витамина D, регистрируется дефицитный уровень суммарного 25(ОН)D, значительное снижение уровня кальция и фосфора в плазме крови с повышением активности щелочной фосфатазы и уровня ПТГ, с усугублением данных изменений в критические периоды активного роста и грудного вскармливания. Ежедневная дотация витамина D (500МЕ в сутки) способствовала поддержанию более высокого уровня суммарного 25(ОН)D, сопровождающегося отсутствием биохимических сдвигов минерального обмена в трех поколениях лабораторных животных с гиповитаминозом D. Полученные данные указывают на важность достаточного потребления витамина D, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенетического и биохимического обоснования дозозависимого эффекта применяемого витамина D с позиции здоровья будущих поколений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О. А. Витамин D и его синергисты. *Consilium medicum. Pediatric (Suppl.)*. 2015;1:14-19. URL: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015\\_1/vitamin-d-i-ego-sinergisty-lektsiya/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/vitamin-d-i-ego-sinergisty-lektsiya/) (Дата обращения: 10.12.2024).

2. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Витамин D: новое время, новый взгляд. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):195-200 doi:10.24110/0031-403X-2020-99-4-195-200

3. Фомин С. А., Александрович Ю. С., Курникова И. А., Пшениснов К. В., Фомин А. М., Александрович И. В. Концентрация кальциферола в плазме крови как маркер дефицита витамина D у новорожденных с врожденными пороками развития. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(3):58-64. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-3-58-65

4. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D. Обзор симпозиума. Эксперты: Громова О. А., Мальцев С. В., Захарова И. Н., Намазова-Баранова Л. С. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13. URL: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/>

[pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015\\_1/rol-vitamina-d-v-formirovanii-zdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-po-obespechennosti-vitaminom/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/rol-vitamina-d-v-formirovanii-zdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-po-obespechennosti-vitaminom/) (Дата обращения: 10.12.2024).

5. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Курьянинова В. А., Долбня С. В., Майкова И. Д., Касьянова А. Н., Анисимов Г. С., Бобрышев Д. В., Евсеева Е. А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):68-76. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76

6. Козловский А. А., Козловский Д. А. Региональные особенности содержания витамина D в организме новорожденных и детей первого года жизни. *Проблемы здоровья и экологии* 2023;20(3):61-66. doi:10.51523/2708-6011.2023-20-3-08

7. Шарипов Р. Х., Мавлянова З. Ф., Ашуруп Р. Ф., Мавлянов С. Ф., Шамсиддинова М. Ш. Современный взгляд на проблему влияния витамина D на здоровье женщин и детей. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*. 2024;3(2):262-267. URL: <https://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/2147> (Дата обращения: 10.12.2024).

8. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S., Mirza A., Saxena V., Dakshinamurthy S., Chaturvedi J., Goyal J. P., Chegondi M. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. *Cureus*. 2020;12(11):e11353. doi:10.7759/cureus.11353.

9. Matejek T., Zemankova J., Malakova J., Cermakova E., Skalova S., Palicka V. Severe Vitamin D Deficiency in Preterm Infants: Possibly no Association with Clinical Outcomes? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2022;35(8):1562-1570. doi:10.1080/14767058.2020.1762560.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А. Н. М.: Издательство Гриф и К.; 2012.

11. Бондарь Т. П., Светлицкий К. С., Светлицкая Ю. С., Асеева О. А. Оценка биохимических показателей потомства самок крыс, в различные возрастные периоды, получавших высокобелковый, обогащенный кальцием и витамином D молочный продукт. *Наука. Инновации. Технологии*. 2016;1:157-166. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biohimicheskikh-pokazateley-potomstva-samok-krys-v-razlichnye-vozrastnye-periody-poluchavshih-vysokobelkovyy-obogashchennyi](https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biohimicheskikh-pokazateley-potomstva-samok-krys-v-razlichnye-vozrastnye-periody-poluchavshih-vysokobelkovyy-obogashchennyi-kaltsiem-i-vitaminom-d-molochnyy-produkt) (Дата обращения: 10.12.2024).

12. Abrams S. A. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):6-14. doi:10.1159/000508421.

### REFERENCES

1. Gromova O. A. Vitamin D and its synergists. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:14-19. URL: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/>

- dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015\_1/vitamin-d-i-ego-sinergisty-lektsiya/ (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).
2. Maltsev S. V., Mansurova G. S. Vitamin D: Modern Times, Modern View. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(4):195-200 (In Russ.). doi:10.24110/0031-403X-2020-99-4-195-200
  3. Fomin S. A., Aleksandrovich Yu. S., Kurnikova I. A., Pshenisnov K. V., Fomin A. M., Aleksandrovich I. V. Plasma calcifediol Concentration as a Marker of Vitamin D Deficiency in Newborns with Congenital Malformations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(3):58-65. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2021-18-3-58-65
  4. The Role of Vitamin D in the Formation of Child Health. The National Program of Vitamin D Provision. Experts: Gromova O. A., Maltsev S. V., Zakharova I. N., Namazova-Baranova L. S. Symposium Overview. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13. URL: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015\\_1/rol-vitamina-d-v-formirovaniizdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-pobespechennosti-vitaminom/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/rol-vitamina-d-v-formirovaniizdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-pobespechennosti-vitaminom/) (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).
  5. Zakharova I. N., Klimov L. Ya., Kuryaninova V. A., Dolbnya S. V., Maikova I. D., Kasyanova A. N., Anisimov G. S., Bobryshev D. V., Evseeva E. A. Vitamin D Provision For Babies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(6):68-76. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76.
  6. Kozlovsky A. A., Kozlovsky D. A. Regional Features of Vitamin D Content in the Body of Newborns and Children of the First Year of Life. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(3):61-66. (In Russ.). doi:10.51523/2708-6011.2023-20-3-08.
  7. Sharipov R. H., Mavlyanova Z. F., Ashurov R. F., Mavlyanov S. F., Shamsiddinova M. Sh. Modern View on the Problem of Vitamin D influence on Women's and Children's Health. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*. 2024;3(2):262-267. URL: <https://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/2147>. (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).
  8. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S., Mirza A., Saxena V., Dakshinamurthy S, Chaturvedi J., Goyal J. P., Chegondi M. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. *Cureus*. 2020;12(11):e11353. doi:10.7759/cureus.11353.
  9. Matejek T., Zemankova J., Malakova J., Cermakova E., Skalova S., Palicka V. Severe Vitamin D Deficiency in Preterm Infants: Possibly no Association with Clinical Outcomes? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2022;35(8):1562-1570. doi:10.1080/14767058.2020.1762560.
  10. Manual on conducting preclinical studies of medicines. Mironov A. N. eds. Moscow.: Grif and K; 2012. (In Russ.).
  11. Bondar T. P., Svetlitskiy K. S., Svetlitskaya Yu. S., Aseeva O. A. Evaluation of Biochemical Parameters of Offspring of Female Rats at Different Ages Receiving High-protein, Fortified with Calcium and Vitamin D, Dairy Product. *Science. Innovation. Technologies*. 2016;1:157-166. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biohimicheskikh-pokazateley-potomstva-samok-krysv-razlichnyevozrastnyeperiody-poluchavshih-vysokobelkovyy-obogaschenny> (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).
  12. Abrams S. A. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):6-14. doi:10.1159/000508421.

## РОЛЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЫ В РАЗВИТИИ ВЕЙПИНГ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Марьяненко С. П., Белоглазов В. А., Яцков И. 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:** Марьяненко София Павловна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: sofya-maryanenko@mail.ru

**For correspondence:** Sofia P. Maryanenko, 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: sofya-maryanenko@mail.ru

### Information about authors:

**Maryanenko S. P.**, <https://orcid.org/0000-0003-0765-5336>

**Beloglazov V. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Yatskov I. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

### РЕЗЮМЕ

С момента коммерческой разработки, использование современных электронных сигарет продолжает расти среди людей, которые никогда не курили, бывших курильщиков, которые перешли на электронные сигареты, и пользователей, как обычных сигарет, так и электронных. С таким увеличением использования накапливаются знания о раздражающем, токсическом и потенциально канцерогенном воздействии на легкие. Вещества, вдыхаемые в электронных сигаретах, содержат множество химических соединений, включая добавки, такие как растительный глицерин и пропиленгликоль, а также ароматизаторы, никотин и ацетат витамина Е. При нагревании глицерин и пропиленгликоль образуют пар и действуют как переносчики никотина и ароматизаторов. Ключевым фактором риска для появления респираторных заболеваний, связанных с вейпингом является использование электронных сигарет или подобных продуктов. Однако патогенез таких заболеваний все еще остается неясным. Было сообщено о различных патологических результатах, связанных с подобными заболеваниями, включая острое повреждение легких, диффузное альвеолярное повреждение, диффузное альвеолярное кровотечение, организующую пневмонию, острую эозинофильную пневмонию, липоидную пневмонию и респираторно-бронхиолитическое интерстициальное заболевание легких. Кроме того, было упомянуто, что липополисахарид может вызывать заболевание, связанное с вейпингом. В данном обзоре был проведен поиск в научных базах данных: Киберленинка, База РИНЦ, PubMed, Cochrane, Lancet на русском и английском языках за период с 2019 по 2024 годы. Изучив литературу, мы выявили новую роль основного компонента электронной сигареты - глицерина в усилении вызванного эндотоксином повреждения посредством активации хемотаксиса нейтрофилов и фиброза. Данный эффект опосредован повышением экспрессии молекул адгезии и фиброгенеза. Эти результаты предоставляют важные доказательства того, что данный компонент электронной сигареты оказывает специфическое провоспалительное действие.

**Ключевые слова:** электронная сигарета, острое повреждение легких, растительный глицерин, липополисахарид, вейпинг.

### THE ROLE OF GRAM-NEGATIVE FLORA LIPOPOLYSACCHARIDE IN THE DEVELOPMENT OF VAPING-INDUCED LUNG INJURY

Maryanenko S. P., Beloglazov V. A., Yatskov I. A.

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

Since its commercial development, the use of modern e-cigarettes has continued to grow among people who have never smoked, former smokers who have switched to e-cigarettes, and users of both conventional cigarettes and e-cigarettes. With this increase in use comes growing knowledge of the irritant, toxic, and potentially carcinogenic effects on the lungs. The substances inhaled in e-cigarettes contain a variety of substances, including additives such as vegetable glycerin and propylene glycol, as well as flavorings, nicotine, and vitamin E acetate. When heated, glycerin and propylene glycol form a vapor and act as carriers of nicotine and flavorings. The key risk factor for vaping-related respiratory illnesses is the use of e-cigarettes or similar products. However, the pathogenesis of such illnesses remains unclear. Many different pathological findings have been reported associated with such diseases, including acute lung injury, diffuse alveolar injury, diffuse alveolar hemorrhage, organizing pneumonia, acute eosinophilic pneumonia, lipid pneumonia, and respiratory bronchiolitic interstitial lung disease. In addition, it has been mentioned that lipopolysaccharide may cause vaping-related disease. In this review, we searched scientific databases such as Cyberleninka, RINTS Database, PubMed, Cochrane, Lancet in Russian and English for the period from 2019 to 2024. After reviewing the literature, we identified a new role for the main component of the e-cigarette - glycerol in enhancing endotoxin-induced injury through activation of neutrophil chemotaxis and fibrosis. This effect is mediated by increased expression of adhesion molecules and fibrogenesis. These results provide important evidence that this component of

the e-cigarette has a specific pro-inflammatory effect. Corresponding author contact information: Maryanenko Sofia Pavlovna, first-year resident in the specialty «Therapy»; Orden Trudovogo Krasnogo Znameni Meditsinsky institute named S.I. Georgievsky of Vernadskij CFU.

**Key words:** e-cigarette, acute lung injury, vegetable glycerin, lipopolysaccharide, vaping.

Респираторные заболевания являются проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, 8 миллионов человек ежегодно умирают от табака, в том числе 1,3 миллиона некурящих, подверженных воздействию вторичного табачного дыма, что определяет актуальность разработки новых методов профилактики курения, и новых методов диагностики заболеваний легких [1].

Относительно недавно парение электронных жидкостей возникло как современный вариант курения. В своей первоначальной конструкции компоненты электронных жидкостей содержали только четыре химических вещества: никотин, пропан-1,2-диол, пропан-1,2,3-триол и воду, с целью обеспечения менее опасного способа доставки никотина, чем табачный лист [2; 3].

Электронные (е)-сигареты представляют собой новейший табачный продукт, который все чаще используется населением [4]. Однако, несмотря на свою популярность, эффект от использования электронных сигарет (вейпинга) остается плохо изученным, и хроническое использование электронных сигарет, вероятно, приведет к серьезным последствиям для здоровья. За последнее десятилетие населению было предложено множество электронных сигарет в условиях отсутствия регулирующих мер [5].

Повреждение легких, связанное с использованием электронных сигарет, вейпингом, или EVALI (E-cigarette and Vaping use-Associated Lung Injury), является недавно описанным явлением, находящимся на переднем крае исследований, привлекающим внимание врачей и ученых к результатам действия продуктов для вейпинга [6].

Сейчас электронные сигареты состоят из предварительно заполненных или заправляемых картриджей, которые содержат пропиленгликоль (PG) и растительный глицерин (VG), смешанные с различными концентрациями никотина и ароматизаторов [7]. При вдыхании они могут изменять иммунные реакции, критически важные для нормальной функции легких, и вызывать повреждение легких. Патологические проявления этого разнообразны: от организуемой пневмонии или диффузного альвеолярного повреждения до установленного интерстициального заболевания легких [8; 9].

В данном обзоре будут рассмотрены экспериментальные модели для изучения патологических изменений в легочной ткани.

Исследование Винсента И-Фонг Су и соавторов, появилось при изучении растительного глицерина, как компонента электронных сигарет, усиливающего миграцию нейтрофилов и фиброз при эндотоксин-индуцированном поражении легких посредством активации р38 MAPK [10].

Изучение окрашенных гематоксилином и эозином срезов легких мышей, которым интратрахеально вводили липополисахарид (ЛПС), выявило острое повреждение легких (ОПЛ), характеризующееся альвеолярным отеком с привлечением нейтрофилов [11]. Интратрахеальное введение растительного глицерина вызвало острую воспалительную реакцию, приведшую к легкой форме дистресс-синдрома у мышей. Примечательно, что мыши, которым вводили растительный глицерин, показали усиление патологических изменений в легких после воздействия ЛПС-индуцированного дистресс-синдрома.

На гистологических препаратах легочной ткани, окрашенных трихромом Массона, показано, что у всех мышей, которым вводили ЛПС, был выявлен значительный фиброз легких. У мышей, которым вводили растительный глицерин без ЛПС, наблюдалось значительное увеличение фиброза легких по сравнению с контрольными животными, которым вводили только фосфатный буферный раствор (ФБР) [12]. У мышей, которым вводили растительный глицерин до введения ЛПС, наблюдалось значительно более тяжелое развитие фиброза легких, чем у мышей, которым вводили ЛПС и которые не подвергались воздействию растительного глицерина [13].

Результаты этого исследования показывают, что введение растительного глицерина вызывает воспаление легких и фиброз и увеличивает тяжесть дистресс-синдрома. Привлечение легочных нейтрофилов и фиброз преобладали при дистресс-синдроме, вызванном глицерином [14].

Иммуногистохимическое (ИГХ) маркирование общих маркеров нейтрофилов: комплексного локуса лимфоцитарного антигена и миелопероксидазы показали, что по сравнению с контрольными мышами у мышей, которым вводили глицерин, наблюдалось небольшое увеличение набора нейтрофилов в легких, в то время как у мышей

с воспалением, вызванным ЛПС, наблюдалось выраженное накопление нейтрофилов в легких. Для выявления индукции фибротических изменений в легких была проведена ИГХ-маркировка трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), центрального медиатора фиброгенеза [15]. По сравнению с контрольными мышами, значительно более высокая экспрессия TGF- $\beta$  была обнаружена в легких мышей с воспалением, вызванным ЛПС (8,7% против 70,4%) и мышей, получавших глицерин. Предварительное введение глицерина усиливало экспрессию TGF- $\beta$  в легких мышей с воспалением, вызванным ЛПС [16].

Патологические данные, описанные в случаях EVALI, включают пневмонию, диффузное альвеолярное повреждение, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильную пневмонию, липоидную пневмонию, респираторно-бронхиолитическое интерстициальное заболевание легких, организующую пневмонию и многое другое, что позволяет предположить, что может быть задействовано более одного механизма повреждения легких [17]. Хотя ключевым фактором риска для EVALI является использование электронных сигарет, патогенез EVALI остается неясным. Результаты этого исследования показывают, что введение глицерина вызывает воспаление легких и фиброз и увеличивает тяжесть EVALI [18].

Еще одно исследование, проведенное в 2019 году Mi-Sun Lee et al, показало, что одной из возможных причин развития EVALI является эндотоксин, который может содержаться на поверхности устройства, тем самым попадая внутрь, оказывая токсический эффект [19].

Эндотоксины распространены в окружающей среде и присутствуют в более высоких концентрациях в табачном дыме, чем в воздухе помещений, свободных от табачного дыма [20].

Воздействие эндотоксина вызывает эмфизематозные изменения и ремоделирование дыхательных путей у экспериментальных животных. У людей профессиональное воздействие эндотоксина было связано с развитием обструкции дыхательных путей, респираторными симптомами, снижением функции легких и текущей атопической и неатопической астмой [21; 22]. Воздействие эндотоксина в быту также было связано с увеличением количества периферических лейкоцитов, биомаркера воспаления, и увеличением распространенности астмы [23]. Эндотоксин измеряли с помощью эндотоксин-специфического кинетического турбидиметрического анализа в лизате амебоцитов.

Среди 75 протестированных жидкостей для вейпинга, концентрация эндотоксинов была превышена в 25 продуктах. При оценке по марке производителя, концентрация эндотоксина была

выше в 7 из 10 марок [24; 25]. Это исследование является первым, в котором эндотоксин был обнаружен в картриджах электронной жидкости. Загрязнение могло произойти в любой момент во время производства ингредиентов или готовых продуктов электронных сигарет, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, приводят ли микробные загрязнители, присутствующие в электронных жидкостях до распыления, к воздействию или риску для здоровья пользователей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аэрозоли, образующиеся при парении электронных сигарет, содержат чрезвычайно сложные нехарактерные смеси продуктов пиролиза.

Установлено, что воздействие жидкости для электронных сигарет без никотина, состоящей из глицерина и пропиленгликоля, *ex vivo* и *in vivo* приводит к острому повреждению легких. Гистологическое исследование образцов показало наличие участков эмфизематозного расширения альвеол, утолщение альвеолярных перегородок и явление плазменной проницаемости, которое *in vivo* выражено меньше, чем при воздействии *ex vivo*. Это исследование вносит вклад в наше понимание EVALI посредством разработки модели на животных, которую можно использовать для оценки потенциальной роли предполагаемо токсических веществ, входящих в состав жидкости для вейпинга. Для более подробного понимания EVALI, и решения проблем необходимы будущие исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Layden J. E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Layer M., Tenforde M. W., Navon L., Hoots B., Salvatore P. P., Elderbrook M., Haupt T., Kanne J., Patel M. T., Saathoff-Huber L., King B. A., Schier J. G., Mikosz C. A., Meiman J. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):903-916. doi: 10.1056/NEJMoa1911614.
2. Sapru S., Vardhan M., Li Q., Guo Y., Li X., Saxena D. E-cigarettes use in the United States: reasons for use, perceptions, and effects on health. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1518. doi:10.1186/s12889-020-09572-x
3. Christiani DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(10):960-962. doi: 10.1056/NEJMe1912032.
4. Hajek P., Etter J. F., Benowitz N., Eissenberg T., McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use,

content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*. 2014;109(11):1801-10. doi: 10.1111/add.12659.

5. Kaisar MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology*. 2016 Jul 15;365:67-75. doi: 10.1016/j.tox.2016.07.020.

6. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *J Gen Intern Med*. 2020 Jul;35(7):2130-2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2.

7. Komura, M., Sato, T., Yoshikawa, H. et al. Propylene glycol, a component of electronic cigarette liquid, damages epithelial cells in human small airways. *Respir Res*. 2022. 23;216. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02142-2>.

8. Wolf M., Richards J. Acute Eosinophilic Pneumonia Due to Vaping-Associated Lung Injury. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2020;6(4):259-262. doi:10.2478/jccm-2020-0037

9. Hippenstiel, S., Opitz, B., Schmeck, B. et al. Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia – molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction. *Respir Res*. 2006;7(97). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-97>

10. O'Callaghan M., Boyle N., Fabre A., Keane M. P., McCarthy C. Vaping-Associated Lung Injury: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Mar 10;58(3):412. doi:10.3390/medicina58030412.

11. Su VY, Chen WC, Yu WK, Wu HH, Chen H, Yang KY. Nintedanib Regulates GRK2 and CXCR2 to Reduce Neutrophil Recruitment in Endotoxin-Induced Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9898. doi: 10.3390/ijms22189898.

12. Gan, C., Zhang, Q., Liu, H. et al. Nifuroxazide ameliorates pulmonary fibrosis by blocking myofibroblast genesis: a drug repurposing study. *Respir Res*. 2023;23(32). <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01946-6>

13. Atzori L, Chua F, Dunsmore SE, Willis D, Barbarisi M, McAnulty RJ, Laurent GJ. Attenuation of bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice using the heme oxygenase inhibitor Zn-deuteroporphyrin IX-2,4-bisethylene glycol. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):217-23. doi: 10.1136/thx.2003.008979.

14. Su V. Y., Chen W. C., Yu W. K., Wu H. H., Chen H., Yang K. Y. The main e-cigarette component vegetable glycerin enhances neutrophil migration and fibrosis in endotoxin-induced lung injury via p38 MAPK activation. *Respir Res*. 2023 Jan 10;24(1):9. doi:10.1186/s12931-022-02307-z.

15. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636.

16. Sayed AA, Allam AA, Sayed AI, Alraey MA, Joseph MV. The use of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a marker for COVID-19 infection in Saudi Arabia: A case-control retrospective multicenter study. *Saudi Med J*. 2021;42(4):370-376. doi: 10.15537/smj.2021.42.4.20200818.

17. Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol*. 2022;52(3):188-220. doi: 10.1080/10408444.2022.2082918.

18. Hage R., Fretz V., Schuurmans M. M. Electronic cigarettes and vaping associated pulmonary illness (VAPI): A narrative review. *Pulmonology*. 2020 Sep-Oct;26(5):291-303. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.02.009.

19. Bhakat B, Pal J, Das S, Charaborty SK, SircarMedical NR, Kolkata, RGKar, NorthBengal, Siliguri. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *J Assoc Physicians India*. 2023 Jan;71(1):1.

20. Szponar B., Pehrson C., Larsson L. Bacterial and fungal markers in tobacco smoke. *Sci Total Environ*. 2012 Nov 1;438:447-51. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.08.067.

21. Sebastian A, Pehrson C, Larsson L. Elevated concentrations of endotoxin in indoor air due to cigarette smoking. *J Environ Monit*. 2006 May;8(5):519-22. doi: 10.1039/b600706f.

22. Cervilha DAB, Ito JT, Lourenço JD, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Volpini RA, Oliveira-Junior MC, Mauad T, Martins MA, Tibério IFLC, Vieira RP, Lopes FDTQS. The Th17/Treg Cytokine Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in an Animal Model of Cigarette Smoke Exposure and Lipopolysaccharide Challenge Association. *Sci Rep*. 2019;9(1):1921. doi: 10.1038/s41598-019-38600-z.

23. Fessler M. B., Carnes M. U., Salo P. M., Wilkerson J., Cohn R. D., King D., Hoppin J. A., Sandler D. P., Travlos G., London S. J., Thorne P. S., Zeldin D. C. House Dust Endotoxin and Peripheral Leukocyte Counts: Results from Two Large Epidemiologic Studies. *Environ Health Perspect*. 2017 May 31;125(5):057010. doi:10.1289/EHP661.

24. Lee M. S., Allen J. G., Christiani D. C. Endotoxin and [Formula: see text] Contamination in Electronic Cigarette Products Sold in the United States. *Environ Health Perspect*. 2019 Apr;127(4):047008. doi:10.1289/EHP3469.

25. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, McGraw MD, Croft DP. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):1017-1026. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1.

## REFERENCES

1. Layden J. E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Layer M., Tenforde M. W., Navon L., Hoots B., Salvatore P. P., Elderbrook M., Haupt T., Kanne J., Patel M. T., Saathoff-Huber L., King B. A., Schier J. G., Mikosz C. A., Meiman J. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):903-916. doi: 10.1056/NEJMoa1911614.
2. Sapru S., Vardhan M., Li Q., Guo Y., Li X., Saxena D. E-cigarettes use in the United States: reasons for use, perceptions, and effects on health. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1518. doi:10.1186/s12889-020-09572-x
3. Christiani DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(10):960-962. doi: 10.1056/NEJMe1912032.
4. Hajek P., Etter J. F., Benowitz N., Eissenberg T., McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction.* 2014;109(11):1801-10. doi: 10.1111/add.12659.
5. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology.* 2016 Jul 15;365:67-75. doi: 10.1016/j.tox.2016.07.020.
6. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *J Gen Intern Med.* 2020 Jul;35(7):2130-2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2.
7. Komura, M., Sato, T., Yoshikawa, H. et al. Propylene glycol, a component of electronic cigarette liquid, damages epithelial cells in human small airways. *Respir Res.* 2022. 23;216. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02142-2>.
8. Wolf M., Richards J. Acute Eosinophilic Pneumonia Due to Vaping-Associated Lung Injury. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2020;6(4):259-262. doi:10.2478/jccm-2020-0037
9. Hippenstiel, S., Opitz, B., Schmeck, B. et al. Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia – molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction. *Respir Res.* 2006;7(97). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-97>
10. O'Callaghan M., Boyle N., Fabre A., Keane M. P., McCarthy C. Vaping-Associated Lung Injury: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Mar 10;58(3):412. doi:10.3390/medicina58030412.
11. Su VY, Chen WC, Yu WK, Wu HH, Chen H, Yang KY. Nintedanib Regulates GRK2 and CXCR2 to Reduce Neutrophil Recruitment in Endotoxin-Induced Lung Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9898. doi: 10.3390/ijms22189898.
12. Gan, C., Zhang, Q., Liu, H. et al. Nifuroxazide ameliorates pulmonary fibrosis by blocking myofibroblast genesis: a drug repurposing study. *Respir Res.* 2023;23(32). <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01946-6>
13. Atzori L, Chua F, Dunsmore SE, Willis D, Barbarisi M, McAnulty RJ, Laurent GJ. Attenuation of bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice using the heme oxygenase inhibitor Zn-deuteroporphyrin IX-2,4-bisethylene glycol. *Thorax.* 2004 Mar;59(3):217-23. doi: 10.1136/thx.2003.008979.
14. Su V. Y., Chen W. C., Yu W. K., Wu H. H., Chen H., Yang K. Y. The main e-cigarette component vegetable glycerin enhances neutrophil migration and fibrosis in endotoxin-induced lung injury via p38 MAPK activation. *Respir Res.* 2023 Jan 10;24(1):9. doi:10.1186/s12931-022-02307-z.
15. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636.
16. Sayed AA, Allam AA, Sayed AI, Alraey MA, Joseph MV. The use of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a marker for COVID-19 infection in Saudi Arabia: A case-control retrospective multicenter study. *Saudi Med J.* 2021;42(4):370-376. doi: 10.15537/smj.2021.42.4.20200818.
17. Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol.* 2022;52(3):188-220. doi: 10.1080/10408444.2022.2082918.
18. Hage R., Fretz V., Schuurmans M. M. Electronic cigarettes and vaping associated pulmonary illness (VAPI): A narrative review. *Pulmonology.* 2020 Sep-Oct;26(5):291-303. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.02.009.
19. Bhakat B, Pal J, Das S, Charaborty SK, SircarMedical NR, Kolkata, RGKar, NorthBengal, Siliguri. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *J Assoc Physicians India.* 2023 Jan;71(1):1.
20. Szponar B., Pehrson C., Larsson L. Bacterial and fungal markers in tobacco smoke. *Sci Total Environ.* 2012 Nov 1;438:447-51. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.08.067.
21. Sebastian A, Pehrson C, Larsson L. Elevated concentrations of endotoxin in indoor air due to cigarette smoking. *J Environ Monit.* 2006 May;8(5):519-22. doi: 10.1039/b600706f.
22. Cervilha DAB, Ito JT, Lourenço JD, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Volpini RA, Oliveira-Junior MC, Mauad T, Martins MA, Tibério IFLC, Vieira RP, Lopes FDTQS. The Th17/Treg Cytokine Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in an Animal Model of

Cigarette Smoke Exposure and Lipopolysaccharide Challenge Association. *Sci Rep.* 2019;9(1):1921. doi: 10.1038/s41598-019-38600-z.

23. Fessler M. B., Carnes M. U., Salo P. M., Wilkerson J., Cohn R. D., King D., Hoppin J. A., Sandler D. P., Travlos G., London S. J., Thorne P. S., Zeldin D. C. House Dust Endotoxin and Peripheral Leukocyte Counts: Results from Two Large Epidemiologic Studies. *Environ Health Perspect.* 2017 May 31;125(5):057010. doi:10.1289/EHP661.

24. Lee M. S., Allen J. G., Christiani D. C. Endotoxin and [Formula: see text] Contamination in Electronic Cigarette Products Sold in the United States. *Environ Health Perspect.* 2019 Apr;127(4):047008. doi:10.1289/EHP3469.

25. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, McGraw MD, Croft DP. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med.* 2019 Dec;7(12):1017-1026. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ****Мяндина Г. И.<sup>1</sup>, Цибулевский А. Ю.<sup>2</sup>, Дубовая Т. К.<sup>3</sup>, Салюков Р. В.<sup>1</sup>, Попов С. В.<sup>1</sup>,****Кульченко Н. Г.<sup>1</sup>, Страчук А. Г.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия<sup>2</sup>Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», 117418, ул. Профсоюзная, 27, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова), 117997, г ул. Островитянова, 1, Москва, Россия**Для корреспонденции:** Кульченко Нина Геннадьевна, канд. мед. наук, врач-уролог, преподаватель кафедры анатомии человека медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; e-mail: kle-kni@mail.ru**For correspondence:** Nina G. Kulchenko, PhD, Department of Human Anatomy of the Medical Institute, RUDN, e-mail: kle-kni@mail.ru**Information about authors:****Myandina G. I.**, <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>**Tcibulevsky A. Yu.**, <https://orcid.org/0000-0003-4449-7859>**Dubovaya T. K.**, <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>**Salyukov R. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>**Popov S. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-0567-4616>**Kulchenko N. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>**Strachuk A. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-1787-5722>**РЕЗЮМЕ**

Болезнь Фабри, является редким наследственным генетическим заболеванием, вызванным дефицитом лизосомального фермента альфа-галактозидазы А ( $\alpha$ -Gal A). Этот фермент отвечает за расщепление жиров, а именно глоботриаозилцерамида (GL-3). При дефиците или отсутствии фермента  $\alpha$ -Gal A липидные включения накапливаются в клетках различных органов, в том числе и почках, что приводит к нарушению их функции. Отложение GL-3 в виде жировых включений происходит в различных клетках нефрона, включая подоциты, эндотелиальные клетки клубочков, мезангиальные клетки и эпителиальные клетки канальцев, что можно выявить при морфологическом изучении биоптатов почки. Накопление GL-3 способствует развитию местного воспаления, что приводит к утолщению висцерального и париетального листков капсулы Шумлянско-Боумана. Патоморфологические изменения в почках при болезни Фабри приводят к характерным клиническим признакам заболевания: протеинурия, гематурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, вплоть до развития хронической болезни почек и летального исхода. Заключение. Длительно существующая и прогрессирующая протеинурия у молодых лиц мужского пола является показанием к выполнению биопсии почки с последующим морфологическим анализом биоптатов с целью дифференциальной диагностики болезни Фабри и нефропатий другого генеза.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, генетическое заболевание, хроническая болезнь почек, морфологические изменения в почке, почечный клубочек, фильтрационный барьер.

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN FABRY DISEASE****Myandina G. I.<sup>1</sup>, Tcibulevsky A. Yu.<sup>2</sup>, Dubovaya T. K.<sup>3</sup>, Salyukov R. V.<sup>1</sup>, Popov S. V.<sup>1</sup>,  
Kulchenko N. G.<sup>1</sup>, Strachuk A. G.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russia<sup>2</sup>Moscow Medical University «REAVIZ», Moscow, Russia<sup>3</sup>Pirogov Medical University, Moscow, Russia**SUMMARY**

Fabry Disease, is a rare, inherited genetic disorder caused by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). This enzyme is responsible for breaking down a fatty substance called globotriaosylceramide (GL-3). When the enzyme is deficient or absent, GL-3 accumulates in various cells throughout the body, leading to a range of symptoms and organ damage. Deposition of GL-3 in the form of lipid inclusions occurs in various nephron cells, including podocytes, glomerular endothelial cells, mesangial cells, and tubule epithelial cells, which can be detected by morphological examination of kidney biopsies. The accumulation of GL-3 contributes to the development of local inflammation, which leads to thickening of the visceral and parietal leaves of the Bowman capsule. Pathomorphological changes in the kidneys in Fabry's disease lead to characteristic clinical signs of the disease: proteinuria, hematuria, de-

creased glomerular filtration rate, up to the development of chronic kidney disease and death. Conclusion. Long-term and progressive proteinuria in young males is an indication for performing a kidney biopsy followed by morphological analysis of biopsies for the purpose of differential diagnosis of Fabry disease and nephropathies of another genesis.

**Key words: Fabry Disease, genetic disease, chronic kidney disease, morphological changes in the kidney, renal glomerulus, filtration barrier.**

Болезнь Фабри – это редкое генетическое заболевание, которое относится к группе нозологий, известных как лизосомальные болезни накопления [1; 2]. При болезни Фабри возникает дефицит фермента лизосом под названием альфа-галактозидаза А ( $\alpha$ -GAL A), который приводит к накоплению гликофинголипидов – глоботриаозилцерамида (GL-3) в различных тканях, включая почки [3-6].

Болезнь Фабри является наследственным заболеванием, вызванное мутацией гена GLA, которое сцеплено с X-хромосомой [7-9]. Следовательно это заболевание наследуется по мужской линии и клинически проявляется у лиц мужского пола. У женщин -носителей болезнь Фабри часто протекает бессимптомно [10]. Однако, возможно течение заболевания у лиц женского пола в легкой степени. Таким образом распространенность заболевания составляет от 1:17 000 до 1:117 000 среди мужчин европеоидной расы [11]. Скрининг новорожденных указывает на более высокую частоту — от 1:3100 до 1:1250 у мужчин [12]. Однако, мутации гена GLA встречается во всех этнических и расовых группах с той или иной частотой.

Патогенез болезни Фабри напрямую зависит от активности фермента  $\alpha$ -Gal A и его дефицита. Этот фермент способствует расщеплению жиров, а именно GL-3. Гиперлипидемия приводит к накоплению липидов в цитоплазме и лизосомах клеток, что приводит к развитию жировой дистрофии органа [13].

Клинически болезнь Фабри проявляется различными симптомами со стороны органов сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и мочевыводящей систем. Известно, что почечная недостаточность является основной причиной смерти среди пациентов с болезнью Фабри, поэтому анализ поражения почек при данном генетическом заболевании имеет важное значение современной медицины.

Клинические особенности болезни Фабри (рис. 1).

Микроальбинурия, как наиболее ранний признак болезни Фабри, начинает появляться у пациентов уже детском или подростковом возрасте, что указывает на повреждение фильтрационного барьера, а именно подоцитов. В процессе прогрессирования заболевания на втором или третьем десятилетии жизни больного появляется



**Рис.1. Основные клинические признаки болезни Фабри при нефротическом синдроме.**

**Fig.1. The main clinical signs of Fabry disease in nephrotic syndrome.**

протеинурия. Доказано, что протеинурия при болезни Фабри может наблюдаться у обоих полов. Однако, у мужчин протеинурия встречается чаще, чем у женщин: 44–54% против 33–41%. Известно, что выраженная протеинурия (>300мг/день) может быть почти у каждого второго пациента с болезнью Фабри с подтвержденной ХБП I стадии [14].

На фоне прогрессирующего гломерулосклероза у пациентов страдает фильтрационная функция почек. Так, пациентов с болезнью Фабри снижение скорости клубочковой фильтрации в год может достигать 8–12 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12].

Патологические изменения в почках у пациентов с болезнью Фабри в дальнейшем способствует развитию хронической болезни почек (ХБП). Если болезнь Фабри тяжело поддается коррекции (заместительная терапия препаратами, содержащие ферменты), то пациенты погибают из-за метаболических нарушений в терминальной стадии ХБП между четвертым и пятым десятилетием жизни. Известно, что тяжесть морфологических изменений в органах и течения ХБП напрямую коррелирует с остаточной активностью ферментов. Данные исследования Abensur H. и соавт. демонстрируют, что если активность ферментов ниже 1%, то морфологические изменения в почке клинически проявляется уже в возрасте 22 лет, а если активность составляла от 1–12%, то в возрасте 47 лет [15].

### Клиническая диагностика болезни Фабри.

Длительно существующая протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации у лиц мужского пола позволяют задуматься о дополнительных лабораторно-инструментальных методах диагностики болезни Фабри:

- Определение уровня GL-3 в моче. Повышенный уровень может указывать на наличие наследственного заболевания.
- Измерения активности фермента  $\alpha$ -GAL A в плазме или лейкоцитах периферической крови, в культурах фибробластов.
- Генетическая диагностика: выявление мутаций в гене GLA является подтверждающим фактором наличия наследственного заболевания, особенно у женщин (у которых может быть нормальный или почти нормальный уровень ферментов).

Многие авторы считают, что постановка диагноза возможна на основании морфологического анализа, т.е. результатов биопсии почки. Биопсия почки необходима у всех пациентов с любой степенью протеинурии, альбуминурии и/или почечной дисфункции для оценки степени гломерулосклероза и интерстициальных изменений.

### Морфологическая диагностика болезни Фабри.

Окончательное подтверждение поражения почек вследствие мутации гена GLA возможно установить после выполнения биопсии почки и гистологического исследования срезов (рис. 2). Это важный инструмент диагностики, который позволяет не только установить клинический диагноз, но и оценить эффективность лечения.



Рис. 2. Основные морфологические изменения в почках при болезни Фабри.

Fig.2. The main morphological changes in the kidneys in Fabry disease.

Типичными морфологическими признаками болезни Фабри являются накопление GL-3 в виде жировых включений в различных отделах нефрона: почечном тельце в проксимальном, тон-

ком, дистальном канальцах [16]. Световая микроскопия почки у пациентов с мутацией гена GLA позволяет визуализировать типичное увеличение количества вакуолей в цитоплазме клеток, особенно подоцитов (рисунок 3). Germain D.P. и соавт. отмечали укорочение и даже исчезновение ножек подоцитов, что приводит к увеличению просвета фильтрационных щелей и нарушению избирательности фильтрационного барьера, что клинически проявляется протеинурией [14].

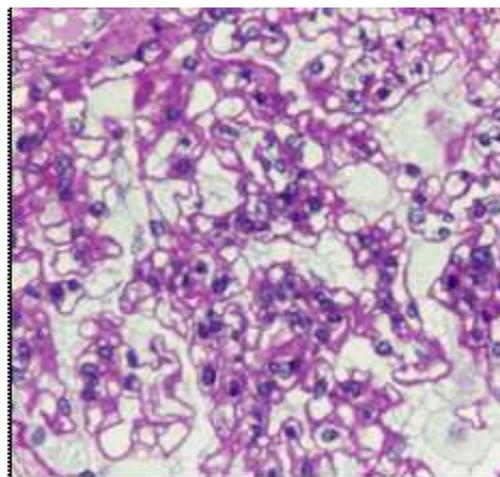


Рис. 3. Гистологический препарат почки пациента с болезнью Фабри. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x400. Вакуолизация цитоплазмы подоцитов, утолщение париетального листка капсулы почечного тельца.

Fig. 3. Histological specimen of a kidney from a patient with Fabry disease. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400. Vacuolization of the cytoplasm of podocytes, thickening of the parietal layer of the renal corpuscle capsule.

Также при болезни Фабри можно обнаружить признаки жировой дистрофии мезангиальных и эндотелиальных клеток почечного клубочка. По мере прогрессирования заболевания можно наблюдать утолщение мезангиального матрикса, связанное с гломерулосклерозом на фоне интерстициального фиброза и атрофии канальцев и утолщения стенок сосудов [13]. Fogo A.V. и соавт. показали, что у 63% пациентов с болезнью Фабри с ХБП I стадии наблюдался фокально-сегментарный гломерулосклероз, а у остальных фибропластический [17].

Многие авторы отмечали изменения в сосудах паренхимы почек при болезни Фабри. GL-3 чаще накапливается в эндотелиальных клетках почечных кровеносных сосудов, включая артериолы и капилляры. Это вызывает сужение сосудов, ишемию и, в конечном счете, нарушение функции почки. При прогрессирующем повреждении

сосудов может развиваться гиалиновый артериолосклероз, что еще больше ухудшает почечную перфузию. Склероз оболочек артериол разной степени выраженности может наблюдаться в 65% случаев. Однако, флуоресценции отложенных иммунных комплексов (Ig A, Ig G) для болезни Фабри обычно не характерно. Доказано, что гломерулосклероз и фиброз канальцев нефрона являются морфологическими признаками болезни Фабри, которые наиболее напрямую коррелируют с прогрессированием ХБП. По мере сужения просвета кровеносных сосудов развивается ишемия, способствующая интерстициальному фиброзу и атрофии канальцев. По данным Cathro Н.Р. и соавт. очаговый нефросклероз наблюдался у каждого пятого пациента с болезнью Фабри, а сегментарный в 2/3 случаях [18]. Таким образом патогенез повреждения почек при болезни Фабри затрагивает три основных аспекта: дистрофия подоцитов и развитие мезангиопролиферативного гломерулосклероза, и и тубулоинтерстициальный фиброз.

Электронная микроскопия почки при болезни Фабри играет ключевую роль в диагностике этого редкого генетического заболевания. Наиболее характерный морфологический признак болезни Фабри – это наличие «телец зебры», которые представляют собой концентрические пластинчатые включения, за счет увеличения вторичных лизосом и аутолизосом, которые лучше всего визуализируются при электронной микроскопии [19]. При болезни Фабри также наблюдается отек подоцитов, их деформация, слияние отростков, скопление вакуолей и миелоноподобных телец в цитоплазме [20].

Многие авторы указывают на высокую информативность электронной микроскопии биоптатов почек в диагностике болезни Фабри. Так, Najafian В. и соавт. указывали, что при электронной микроскопии во всех случаях было обнаружено сегментарное расширение отростков подоцитов, а в самих клетках и в эпителиоцитах, выстилающих дистальные канальцы, было выявлено большое количество включений Gb3. Так же авторы отметили, что накопление Gb3 наблюдалось в клетках мезангия и эндотелиоцитах, но в меньшем количестве [21]. В свою очередь Tøndel С. и соавт. указывали, что на фоне дистрофии подоцитов и деформации их ножек, а также мембранного гломерулосклероза, включения липидов в клетках мезангия и эндотелиоцитах могут отсутствовать если пациент получает заместительную медикаментозную терапию [22]. Исследователи из США и Норвегии указывали, что ширина ножки подоцита (нм) и количество включений Gb3 в этих клетках напрямую коррелировали с протеинурией ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,01$ ) [23].

Таким образом, морфологический анализ биоптатов почки позволяет не только выявить типичные признаки болезни Фабри, но и провести дифференциальную диагностику данного заболевания с диабетической нефропатией, ХБП после коронавирусной инфекции и т.д. [24; 25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующее накопление Gb3 в тканях мочевыделительной системы приводит к повреждению почек, которое является одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений наследственной болезни Фабри. Для болезни Фабри характерна «клиническая тишина» и отсутствие характерных специфических симптомов. Длительно существующая протеинурия у молодых лиц мужского пола является показанием к выполнению биопсии почки с последующим морфологическим анализом биоптатов с целью дифференциальной диагностики болезни Фабри и нефропатий другого генеза. Ранним морфологическим признаком болезни Фабри является очаговый и сегментарный нефросклероз на фоне большого количества вакуолей в клетках почечного тельца, что является ранним прогностическим индикатором ХБП. Выполнение электронной микроскопии необходимо для подтверждения болезни Фабри, визуализации типичного морфологического признака заболевания – «телец зебры», особенно в сочетании с биохимическими и генетическими исследованиями. Более того, повторные биопсии и морфологический анализ биоптатов почки могут быть полезными в оценке адекватности проводимой терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lerario S., Monti L., Ambrosetti I., Luglio A., Pietra A., Aiello V., Montanari F., Bellasi A., Zaza G., Galante A., Salera D., Capelli I., La Manna G., Provenzano M. Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. *Int Urol Nephrol.* 2024 Oct;56(10):3161-3172. doi: 10.1007/s11255-024-04042-4.
2. Coelho-Ribeiro B., Silva H. G., Sampaio-Marques B., Fraga A. G., Azevedo O., Pedrosa J., Ludovico P. Inflammation and Exosomes in Fabry Disease Pathogenesis. *Cells.* 2024 Apr 9;13(8):654. doi:10.3390/cells13080654.
3. Beck M., Ramaswami U., Hernberg-Ståhl E., Hughes D. A., Kampmann C., Mehta A. B., Nicholls K., Niu D. M., Pintos-Morell G., Reisin R., West M. L., Schenk J., Anagnostopoulou C., Botha J., Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome

- Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 20;17(1):238. doi:10.1186/s13023-022-02392-9.
4. Majid H., Verma N., Bhandari S., Gupta S., Nidhi. A Systematic Review on Safety and Efficacy of Migalastat for the treatment of Fabry's Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2024 Apr;25(6):769-782. doi:10.1080/14656566.2024.2354466.
  5. Студеникин В. М. Что известно о болезни фабри в 21-м веке. *Поликлиника.* 2023;5:37-40.
  6. Urtis M., Cavaliere C., Vilardo V., Paganini C., Smirnova A., Giorgianni C., Di Toro A., Chiapparini L., Pellegrini C., Grasso M., Arbustini E. Unambiguous Interpretation of the Pathogenicity of the GLA c.547+3A>G Variant Causing Fabry Disease. *Genes (Basel).* 2024 Sep 17;15(9):1212. doi:10.3390/genes15091212.
  7. Greillier S., Daniel L., Caillaud C., Dussol B., Touchard G., Goujon J. M., Jourde-Chiche N., Bobot M. First phenotypic description of a female patient with c.610T > C variant of GLA: a renal-predominant presentation of Fabry disease. *BMC Med Genet.* 2020 Jun 26;21(1):137. doi:10.1186/s12881-020-01071-5.
  8. Izhar R., Borriello M., La Russa A., Di Paola R., De A., Capasso G., Ingrosso D., Perna A. F., Simeoni M. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes (Basel).* 2023 Dec 26;15(1):37. doi:10.3390/genes15010037.
  9. Wagenhäuser L., Rickert V., Sommer C., Wanner C., Nordbeck P., Rost S., Üçeyler N. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Sep;10(9):e2029. doi:10.1002/mgg3.2029.
  10. Rossanti R., Nozu K., Fukunaga A., Nagano C., Horinouchi T., Yamamura T., Sakakibara N., Minamikawa S., Ishiko S., Aoto Y., Okada E., Ninchoji T., Kato N., Maruyama S., Kono K., Nishi S., Iijima K., Fujii H. X-chromosome inactivation patterns in females with Fabry disease examined by both ultra-deep RNA sequencing and methylation-dependent assay. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Nov;25(11):1224-1230. doi:10.1007/s10157-021-02099-4.
  11. Bernardes T. P., Foresto R. D., Kirsztajn G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s10-s16. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.10.
  12. Lenders M., Brand E. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36(Suppl 2):14-23. doi:10.1093/ndt/gfab038.
  13. Esposito P., Caputo C., Repetto M., Somaschini A., Pietro B., Colomba P., Zizzo C., Parodi A., Zanetti V., Canepa M., Eustachi V., Sanguineri F., Mandich P., Viazzi F. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol.* 2023 Nov 21;24(1):344. doi:10.1186/s12882-023-03388-8.
  14. Germain D. P., Altarescu G., Barriaes-Villa R., Mignani R., Pawlaczyk K., Pieruzzi F., Terryn W., Vujkovic B., Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61. doi: 0.1016/j.ymgme.2022.07.010.
  15. Abensur H., Reis M. A. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):245-54.
  16. Zhang R., Chen Z., Lang Y., Shao S., Cai Y., You Q., Sun Y., Wang S., Shi X., Liu Z., Guo W., Han Y., Shao L. Sudden onset of nephrotic syndrome in an asymptomatic Fabry patient: a case report. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):958-965. doi: 10.1080/0886022X.2020.1818578.
  17. Fogo A. B., Bostad L., Svarstad E., Cook W. J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovic B., Howie A. J., Burns A., Reeve R., Waldek S., Noel L. H., Grunfeld J. P., Valbuena C., Oliveira J. P., Muller J., Breunig F., Zhang X., Warnock D. G. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of Fabry nephropathy (ISGFN) *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2168–2177. doi: 10.1093/ndt/gfp528.
  18. Cathro H. P., Shen S. S., Truong L. D. Diagnostic histochemistry in medical diseases of the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Nov;35(6):360-369. doi: 10.1053/j.semmp.2018.10.001
  19. Huang X., Zhang R. Zebra Bodies in the Kidney. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):e2. doi:10.1056/NEJMicm1912889.
  20. Shima H., Tsukimura T., Shiga T., Togawa T., Sakuraba H., Doi T., Ikeda Y., Okamoto T., Yoshikawa Y., Kimura T., Iwase T., Inoue T., Tashiro M., Okada K., Minakuchi J. Effects of switching from agalsidase- $\alpha$  to agalsidase- $\beta$  on biomarkers, renal and cardiac parameters, and disease severity in fabry disease forming neutralizing antidrug antibodies: a case report. *CEN Case Rep.* 2024 Aug;13(4):290-296. doi:10.1007/s13730-023-00843-1.
  21. Najafian B., Mauer M., Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):679-87. doi: 10.1007/s00467-012-2222-9.
  22. Tøndel C., Bostad L., Hirth A., Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008 May;51(5):767-76. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.032.
  23. Najafian B., Svarstad E., Bostad L., Gubler M. C., Tøndel C., Whitley C., Mauer M. Progressive

podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):663-670. doi: 10.1038/ki.2010.484.

24. Генералов Е. А., Симоненко Е. Ю., Кульченко Н. Г., Яковенко Л. В. Молекулярные основы биологической активности полисахаридов при ассоциированных с COVID-19 состояниях. *Биомедицинская химия.* 2022;68(6):403-418.

25. Слободян Е. И., Эсатова З. Э., Говдалюк А. Л. Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей: фокус на мультидисциплинарный подход. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2024;14(3):59-71. doi:10.29039/2224-6444-2024-14-3-59-71.

## REFERENCES

1. Lerario S., Monti L., Ambrosetti I., Luglio A., Pietra A., Aiello V., Montanari F., Bellasi A., Zaza G., Galante A., Salera D., Capelli I., La Manna G., Provenzano M. Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. *Int Urol Nephrol.* 2024 Oct;56(10):3161-3172. doi: 10.1007/s11255-024-04042-4.

2. Coelho-Ribeiro B., Silva H. G., Sampaio-Marques B., Fraga A. G., Azevedo O., Pedrosa J., Ludovico P. Inflammation and Exosomes in Fabry Disease Pathogenesis. *Cells.* 2024 Apr 9;13(8):654. doi:10.3390/cells13080654.

3. Beck M., Ramaswami U., Hernberg-Ståhl E., Hughes D. A., Kampmann C., Mehta A. B., Nicholls K., Niu D. M., Pintos-Morell G., Reisin R., West M. L., Schenk J., Anagnostopoulou C., Botha J., Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 20;17(1):238. doi:10.1186/s13023-022-02392-9.

4. Majid H., Verma N., Bhandari S., Gupta S., Nidhi. A Systematic Review on Safety and Efficacy of Migalastat for the treatment of Fabry's Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2024 Apr;25(6):769-782. doi:10.1080/14656566.2024.2354466.

5. Studenikin V. M. What is known about Fabry disease in the 21st century. *Polyclinic.* 2023;5:37-40.

6. Urtis M., Cavaliere C., Vilardo V., Paganini C., Smirnova A., Giorgianni C., Di Toro A., Chiapparini L., Pellegrini C., Grasso M., Arbustini E. Unambiguous Interpretation of the Pathogenicity of the GLA c.547+3A>G Variant Causing Fabry Disease. *Genes (Basel).* 2024 Sep 17;15(9):1212. doi:10.3390/genes15091212.

7. Greillier S., Daniel L., Caillaud C., Dussol B., Touchard G., Goujon J. M., Jourde-Chiche N., Bobot M. First phenotypic description of a female patient with c.610T > C variant of GLA: a renal-predominant presentation of Fabry disease. *BMC*

*Med Genet.* 2020 Jun 26;21(1):137. doi:10.1186/s12881-020-01071-5.

8. Izhar R., Borriello M., La Russa A., Di Paola R., De A., Capasso G., Ingrosso D., Perna A. F., Simeoni M. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes (Basel).* 2023 Dec 26;15(1):37. doi:10.3390/genes15010037.

9. Wagenhäuser L., Rickert V., Sommer C., Wanner C., Nordbeck P., Rost S., Üçeyler N. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Sep;10(9):e2029. doi:10.1002/mgg3.2029.

10. Rossanti R., Nozu K., Fukunaga A., Nagano C., Horinouchi T., Yamamura T., Sakakibara N., Minamikawa S., Ishiko S., Aoto Y., Okada E., Ninchoji T., Kato N., Maruyama S., Kono K., Nishi S., Iijima K., Fujii H. X-chromosome inactivation patterns in females with Fabry disease examined by both ultra-deep RNA sequencing and methylation-dependent assay. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Nov;25(11):1224-1230. doi:10.1007/s10157-021-02099-4.

11. Bernardes T. P., Foresto R. D., Kirsztajn G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s10-s16. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.10.

12. Lenders M., Brand E. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36(Suppl 2):14-23. doi:10.1093/ndt/gfab038.

13. Esposito P., Caputo C., Repetto M., Somaschini A., Pietro B., Colomba P., Zizzo C., Parodi A., Zanetti V., Canepa M., Eustachi V., Sanguineri F., Mandich P., Viazzi F. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol.* 2023 Nov 21;24(1):344. doi:10.1186/s12882-023-03388-8.

14. Germain D. P., Altarescu G., Barriales-Villa R., Mignani R., Pawlaczyk K., Pieruzzi F., Terryn W., Vujkovic B., Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010.

15. Abensur H., Reis M. A. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):245-54.

16. Zhang R., Chen Z., Lang Y., Shao S., Cai Y., You Q., Sun Y., Wang S., Shi X., Liu Z., Guo W., Han Y., Shao L. Sudden onset of nephrotic syndrome in an asymptomatic Fabry patient: a case report. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):958-965. doi: 10.1080/0886022X.2020.1818578.

17. Fogo A. B., Bostad L., Svarstad E., Cook W. J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovic B., Howie A. J., Burns A., Reeve R., Waldek S., Noel L. H., Grunfeld J. P.,

- Valbuena C., Oliveira J. P., Muller J., Breunig F., Zhang X., Warnock D. G. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of Fabry nephropathy (ISGFN) *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2168–2177. doi: 10.1093/ndt/gfp528.
18. Cathro H. P., Shen S. S., Truong L. D. Diagnostic histochemistry in medical diseases of the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Nov;35(6):360-369. doi: 10.1053/j.semdp.2018.10.001
19. Huang X., Zhang R. Zebra Bodies in the Kidney. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):e2. doi:10.1056/NEJMicm1912889.
20. Shima H., Tsukimura T., Shiga T., Togawa T., Sakuraba H., Doi T., Ikeda Y., Okamoto T., Yoshikawa Y., Kimura T., Iwase T., Inoue T., Tashiro M., Okada K., Minakuchi J. Effects of switching from agalsidase- $\alpha$  to agalsidase- $\beta$  on biomarkers, renal and cardiac parameters, and disease severity in fabry disease forming neutralizing antidrug antibodies: a case report. *CEN Case Rep.* 2024 Aug;13(4):290-296. doi:10.1007/s13730-023-00843-1.
21. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):679-87. doi: 10.1007/s00467-012-2222-9.
22. Tøndel C., Bostad L., Hirth A., Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008 May;51(5):767-76. doi:10.1053/ajkd.2007.12.032.
23. Najafian B., Svarstad E., Bostad L., Gubler M. C., Tøndel C., Whitley C., Mauer M. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):663-670. doi: 10.1038/ki.2010.484.
24. Generalov E. A., Simonenko E. Yu., Kulchenko N. G., Yakovenko L. V. Molecular basis of biological activity of polysaccharides in COVID-19 associated conditions. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2022;68(6):403-418. (In Russ.).
25. Slobodian E. I., Esatova Z. E., Govdaliuk A. L. Tubulointerstitial kidney diseases in children: focus on the multidisciplinary approach. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2024;14(3):59-71. (In Russ.). doi:10.29039/2224-6444-2024-14-3-59-71.

Подписано в печать: 27.02.2025 г.

Дата выхода в свет:

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7