

2023. ТОМ 12. № 2

НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года,  
1 раз в 3 месяца

**Учредитель:**

федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Ставропольский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Территория  
распространения:**

Российская Федерация

Зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору  
в сфере связи,  
информационных  
технологий  
и массовых  
коммуникаций  
ПИ № ФС77-49267  
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен  
в Реферативный журнал  
и Базы данных ВИНТИ РАН  
и зарегистрирован в НЭБ  
(научной электронной библиотеке)  
в базе данных РИНЦ (Российского  
индекса научного цитирования)  
на основании сублицензионного  
договора № 596-12/2012  
от 21 декабря 2012 г.

**E-mail:**  
smu@stgmu.ru

**Технический редактор**  
Максименко Е.В.

**Перевод**  
Владимирова О.В.;

**Журналист**  
Недосекова М.В.

**Тираж:** 550 экз.

**Адрес редакции:**  
355017, Ставрополь,  
ул. Мира, 310

**Телефоны:**  
(8652) 35-25-24; 35-32-29

**Факс:** (8652) 35-25-24

# Вестник молодого учёного

## Journal of Young Scientist

**Главный редактор**

ХРИПУНОВА А. А., к.м.н., доцент (Ставрополь)

**Заместители главного редактора**

Минаев С. В., д.м.н., профессор (Ставрополь)

Долгалев А.А., д.м.н., доцент (Ставрополь)

**Научный редактор**

Щетинин Е. В., д.м.н., профессор (Ставрополь)

**Ответственный секретарь**

Максименко Е.В., к.ф.-м.н. (Ставрополь)

**Редакционная коллегия**

Айрапетов Г.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Амлаев К.Р., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Батуринов В.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Бондарь Т.П., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Владимирова О.В., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Гаража С.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Голубева М.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Гришилова Е.Н., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Ефременко А.А., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Коробкеев А.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Корой П.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Лежнина О.Ю., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Одинец А.В., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Соловьева О.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Трубушкина Е.М., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Фаткулина Н., д.м.н., профессор (Литва);  
Цатурян Л.Д., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Юсупов Р.Д., д.м.н., профессор (Пятигорск)

**Редакционный совет**

Jingbo Нои, д.м.н., профессор (Китай);  
Аксельров М.А., д.м.н., профессор (Тюмень);  
Алиева Е.В., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Барычева Л.Ю., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Воротников А.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Гладких Н.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Губарева Л.И., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Дайхес Н.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва);  
Жакиев Б.С., д.м.н., профессор (Казахстан);  
Иванов С.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва);  
Иванова Н.Е., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);  
Исмагулова Э.К., д.м.н., профессор (Казахстан);  
Карпов С.М., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Киргизов И.В., д.м.н., профессор (Москва);  
Климов Л.Я., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Койчуев А.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Кошель И.В., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Манвелян Э.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Обедин А.Н., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Суворов А.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург);  
Суховская О.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);  
Ходжаева Д.Т., д.м.н., профессор (Узбекистан);  
Чумаков П.И., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Юнусов А.С., д.м.н., профессор (Москва)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ**

Н. Н. ДИДЕНКО, Е. Е. ШЧЕТИНИНА, Е. С. СИРАК, Г. Г. ПЕТРОСЯН  
ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА  
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ПАРОДОНТИТА  
НА ФОНЕ ГИПОСАЛИВАЦИИ 41

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

А. А. ВАРТАНЯН, М. В. БАТУРИНА, А. А. ФИЛЬ, Е. В. ГРУДИНА  
ИСПЫТАНИЯ НОВОЙ ИФА ТЕСТ-СИСТЕМЫ  
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ IgG В СЫВОРОТКЕ  
КРОВИ К МЕТФОРМИНУ У КРЫС 45

А. С. ФИЛЕВ, А. А. ВАРТАНЯН, М. В. БАТУРИНА, Е. В. ГРУДИНА, А. А. ФИЛЬ  
ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ  
(IgG) К ГАЛОПЕРИДОЛУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЕГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ 48

**СТОМАТОЛОГИЯ**

Д. С.-А. ЕЛДАШЕВ, А. А. ДОЛГАЛЕВ, Д. В. БОБРЫШЕВ,  
Н. Н. ДИДЕНКО, Е. М. БОЙКО, В. М. АВАНИСЯН, И. В. РЖЕПАКОВСКИЙ  
РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА  
КОСТНОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ С РАЗНЫМ  
УРОВНЕМ СОДЕРЖАНИЯ КСЕНОКОЛЛАГЕНА С ПОМОЩЬЮ  
КОМПЬЮТЕРНОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ 52

Д. С.-А. ЕЛДАШЕВ, А. А. ДОЛГАЛЕВ, Д. В. БОБРЫШЕВ,  
Н. Н. ДИДЕНКО, М. Г. МУСАЕВ, К. С. СААКЯН, Б. Х. ТЛЯБИЧЕВА  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕПАРАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ  
КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ СФОРМИРОВАННЫХ  
КРИТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ  
СОДЕРЖАНИЯ КОЛЛАГЕНА В КСЕНОМАТЕРИАЛАХ ДЛЯ  
НАПРАВЛЕННОЙ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ 57

**ОБЗОРЫ**

Т. А. ДОТДАЕВА  
СЛОЖИВШАЯСЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ  
ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА 63

**МАТЕРИАЛЫ  
III МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
НЕЙРОНАУК «MedNeuroScience»**

**НЕВРОЛОГИЯ**

Н. К. ХАЙДАРОВ, М. М. РАИМОВА, Н. Н. ПАНЖИЕВА  
УЧАСТИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА  
И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ  
ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ,  
РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ 69

П. А. ЛЕХНИЦКАЯ  
ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ  
С СИНХРОННОЙ ЗАПИСЬЮ ДАННЫХ ЭЭГ И АЙТРЕКИНГА 73

Е. Е. ТЯГУНОВА, В. З. ДОБРОХОТОВА  
ГЛИОМЫ И РЕАКТИВНЫЕ АСТРОЦИТЫ:  
ЕСТЬ ЛИ НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ? 80

С. В. ИШКОВ, Л. М. АЛЛАХЕРДИЕВ  
ЛЕЧЕНИЕ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ МЕТОДОМ  
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРИВЕНТРИКУЛОСТОМИИ 85

Ю. И. КОЦЕНКО, Е. А. СТАТИНОВА, В. П. КОЦЕНКО, О. Л. МАКСИМЕНКО, А. М.  
БУБЛИКОВА, В. В. МАСЕНКО  
ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ  
АВТОНОМНОЙ НЕВРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 89

А. М. БУБЛИКОВА, Е. А. СТАТИНОВА, Ю. И. КОЦЕНКО,  
О. Л. МАКСИМЕНКО, В. С. СОХИНА, С. А. СОХИН, В. В. ШЕВЧЕНКО  
ДИЗУРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ  
ПАРКИНСОНА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) 93

Е. А. СТАТИНОВА, В. В. ШЕВЧЕНКО, А. М. БУБЛИКОВА, О. А. ГОЛУБОВА  
КОМПИЛЯЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ  
КИШЕЧНО-МОЗГОВОЙ ОСИ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ 97

М. И. ГОРЛОВА, Е. В. ПАНКРАТОВА, Е. В. КОЛЕСНИКОВА, О. А. МИНАЕВА  
ВРОЖДЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ РММ2-CDG  
У ДЕТЕЙ (СИНДРОМ ЖАКЕНА): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 105

М. В. ЛИНКОВ, В. В. КОШКЕВИЧ  
КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ  
ДО НАЧАЛА КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ 109

А. Э. КОКОЗОВА, С. В. ОГАНЯН, А. И. РАЕВСКАЯ, Т. О. СТЕПАНЯН  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГОЛОВНОЙ БОЛИ  
СРЕДИ СТУДЕНТОВ СТГМУ 115

Д. К. АЛИБЕКОВА, Е. С. ЛОМОНОСОВА, И. А. ВЫШЛОВА, С. М. КАРПОВ  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ 117

Г. Н. АМБАРЦУМЯН, Р. В. БРЕСЛАВЦЕВА, О. А. МИНАЕВА, Е. В. КОЛЕСНИКОВА  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛАЗНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ 121

**ORIGINAL RESEARCH****PATHOPHYSIOLOGY**

N. N. DIDENKO, E. E. SHCHETININA, E. S. SIRAK, G. G. PETROSYAN  
PECULIARITIES OF THE OXIDATIVE STATUS  
IN MODELING ACUTE PERIODONTITIS  
ON THE BACKGROUND OF HYPOSALIVATION 41

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

A. A. VARTANYAN, M. V. BATURINA, A. A. FIL, E. V. GRUDINA  
EVALUATION OF THE NOVEL ELISA  
TEST FOR DETERMINATION OF IgG ANTIBODIES  
TO METFORMIN IN BLOOD SERUM IN RATS 45

A. S. FILEV, A. A. VARTANYAN, M. V. BATURINA, E. V. GRUDINA, A. A. FIL  
STUDY OF THE DYNAMICS OF THE LEVEL OF SPECIFIC  
ANTIBODIES (IgG) TO HALOPERIDOL IN THE BLOOD SERUM  
OF RATS IN VARIOUS SCHEMES OF ITS CHRONIC USE 48

**STOMATOLOGY**

D. S.-A. EL DASHEV, A. A. DOLGALEV, D. V. BOBRYSEV,  
N. N. DIDENKO, E. M. BOYKO, V. M. AVANISYAN, I. V. RZHEPAKOVSKY  
RESULTS OF MICROSTRUCTURAL ANALYSIS  
OF BONE REPLACEMENT MATERIALS WITH DIFFERENT  
GRADES OF MINERALISATION USING COMPUTED  
MICROTOMOGRAPHY 52

D. S.-A. EL DASHEV, A. A. DOLGALEV, D. V. BOBRYSEV,  
N. N. DIDENKO, M. H. MUSAEV, K. S. SAAKYAN, B. K. TLYABICHEVA  
COMPARATIVE ANALYSIS OF BONE  
TISSUE REPAIR AND REGENERATION IN CONDITIONS  
OF FORMED CRITICAL DEFECTS DEPENDING  
ON THE PROPERTIES OF DIRECTED BONE  
REGENERATION MATERIALS 57

**REVIEWS**

T. A. DOTDAEVA  
ESTABLISHED PRACTICE IN THE TREATMENT  
OF POST-COVIDIAN LESIONS OF THE LUNG AND HEART 63

**PAPERS  
OF THE III INTERNATIONAL CONFERENCE  
«MedNeuroScience»**

**NEUROLOGY**

N. K. KHAYDAROV, M. M. RAIMOVA, N. N. PANJIEVA  
PARTICIPATION OF OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL  
DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT  
OF CHEMOINDUCED POLYNEUROPATHY  
DEVELOPING DURING OVARIAN CANCER THERAPY 69

P. A. LEKHNITSKAYA  
FEATURES OF CONDUCTING RESEARCH WITH  
SYNCHRONOUS RECORDING OF EEG AND EYETRACING DATA 73

E. E. TYAGUNOVA, V. Z. DOBROKHOTOVA  
GLIOMAS AND REACTIVE ASTROCYTES:  
ARE THERE NEW TARGETS FOR MORE  
EFFECTIVE ANTITUMOR THERAPY? 80

S. V. ISHKOV, L. M. ALLAKHERDIEV  
TREATMENT OF OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS  
BY ENDOSCOPIC TRIVENTRICULOSTOMY 85

YU. I. KOTSENKO, E. A. STATINOVA, V. P. KOTSENKO, O. L. MAKSIMENKO, A. M.  
BUBLIKOVA, V. V. MASENKO  
CEREBRAL PATHOLOGY IN CARDIOVASCULAR  
AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH  
DIABETES MELLITUS TYPE 2 89

A. M. BUBLIKOVA, E. A. STATINOVA, YU. I. KOTSENKO,  
O. L. MAKSIMENKO, V. S. SOKHINA, S. A. SOKHIN, V. V. SHEVCHENKO  
DYSURIC DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE  
(LITERATURE REVIEW) 93

E. A. STATINOVA, V. V. SHEVCHENKO, A. M. BUBLIKOVA, O. A. GOLUBOVA  
COMPILATION OF THE REPRESENTATION  
OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE GUT-BRAIN  
AXIS WITH THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE 97

M. I. GORLOVA, E. V. PANKRATOVA, E. V. KOLESNIKOVA, O. A. MINAEVA  
CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION PMM2-CDG  
IN CHILDREN (JACQUEN'S SYNDROME): A CLINICAL CASE 105

M. V. LINKOV, V. U. KASHKEVICH  
CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA BEFORE  
THE START OF CHEMOTHERAPY 109

A. E. KOKOZOVA, S. V. OGANYAN, A. I. RAEVSKAYA, T. O. STEPANYAN  
THE PREVALENCE OF HEADACHE  
AMONG STUDENTS OF STSMU 115

D. K. ALIBEKOVA, E. S. LOMONOSOVA, I. A. VYSHLOVA, S. M. KARPOV  
MODERN IDEAS ABOUT  
DIABETIC NEUROPATHY 117

G. N. AMBARTSUMYAN, R. V. BRESLAVTSEVA, O. A. MINAEVA, E. V. KOLESNIKOVA  
CLINICAL CASE OF OCULAR FORM OF MYASTHENIA GRAVIS 121

## ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ ГИПОСАЛИВАЦИИ

Н. Н. Диденко<sup>1</sup>, Е. Е. Щетинина<sup>1</sup>, Е. С. Сирак<sup>2</sup>, Г. Г. Петросян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Представлены результаты оценки патогенетических звеньев острого пародонтита на фоне экспериментальной гипосаливации. Крысы с острым пародонтитом оказались более устойчивы к окислительному (оксидативному) стрессу и тканевому повреждению, чем животные с такой патологией, осложненной ксеростомией. У данных животных отмечена прямая корреляция между тяжестью окислительного стресса и типом химического раздражителя, вызвавшего ксеростомию. Так, при аппликациях этиакрила в сыворотке крови и в гомогенатах десен наблюдалось уменьшение уровня конечного продукта липидной пероксидации – ТБК-активных продуктов, а также истощение антиоксидантных систем защиты от свободных радикалов.

**Ключевые слова:** слюнные железы, пародонтит, ксеростомия.

**Для цитирования:** Диденко Н. Н., Щетинина Е. Е., Сирак Е. С., Петросян Г. Г. ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ ГИПОСАЛИВАЦИИ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):41-44.

---

## PECULIARITIES OF THE OXIDATIVE STATUS IN MODELING ACUTE PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF HYPOSALIVATION

N. N. Didenko<sup>1</sup>, E. E. Shchetinina<sup>1</sup>, E. S. Sirak<sup>2</sup>, G. G. Petrosyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

---

**Abstract.** The results of the assessment of the pathogenetic links of acute periodontitis against the background of experimental hyposalivation are presented. Rats with acute periodontitis were more resistant to oxidative (oxidative) stress and tissue damage than animals with this pathology, complicated by xerostomia. In these animals, a direct correlation was noted between the severity of oxidative stress and the type of chemical stimulus that caused xerostomia. Thus, when ethacryl was applied in blood serum and in gum homogenates, a decrease in the level of the end product of lipid peroxidation, TBA-active products, was observed, as well as the depletion of antioxidant defense systems against free radicals.

**Key words:** salivary glands, periodontitis, xerostomia.

**For citation:** Didenko N. N., Shchetinina E. E., Sirak E. S., Petrosyan G. G. PECULIARITIES OF THE OXIDATIVE STATUS IN MODELING ACUTE PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF HYPOSALIVATION. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):41-44.

---

**Н**а современном этапе развития науки концепция развития, течения и исходов заболеваний пародонта основывается на взаимодействии причин и условий, приводящих к запуску механизмов повреждения тканей пародонта с одновременной активацией защитно-приспособительных реакций [1, 2]. Значительное влияние на развитие воспалительного процесса в тканях пародонта может оказывать секреторная и гуморальная активность больших слюнных

желез, обеспечивающих гомеостатическое равновесие факторов агрессии и защиты [3, 4]. Вместе с тем, литературные данные не позволяют оценить патогенетические звенья пародонтита в условиях гипосаливации, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель работы – оценить механизмы развития экспериментального пародонтита в условиях моделирования гипосаливации.

**Материалы и методы.** Экспериментальных животных (60 белых лабораторных крыс-

самцов) разделили на 6 групп (по 10 животных в каждой):

1-я: интактные животные, которым слизистую оболочку полости рта обрабатывали дистиллированной водой в течение 30-и суток;

2-я: животные, которым моделировали ксеростомию путем аппликации 0,01 % раствора атропина сульфата в дозе 25 мг/кг в течение 30-и суток;

3-я: животные, которым моделировали ксеростомию путем аппликации Этакрила в дозе 25 мг/кг в течение 30-и суток;

4-я: животные, которым моделировали острый пародонтит (ОП) в течение 30-и суток;

5-я: животные, которым моделировали ОП на фоне ксеростомии с использованием атропина;

6-я: животные, которым моделировали ОП на фоне ксеростомии с использованием этакрила.

Для измерения АФК – уровня активных форм кислорода в клетках применяли дихлорфлюоресцентный диацетат (ДФХ-ДА) («Sigma Aldrich», USA). Анализ производили по интенсивности свечения красителя на проточном цитометре NovoCyte 3000 (ф. «АСЕА», США), оснащенном 3-х лазерной системой (488 нм, 640 нм, 405 нм). Значение выражали в условных единицах (интенсивность свечения на клетку).

Концентрацию гидропероксидов липидов (ГПЛ) определяли следующим образом. К 0,2 мл плазмы или 10 % гомогената добавляли 4 мл смеси гептан-изопропанола (1:1) и встряхивали 15 мин на вибрационном столике. Затем в пробирку добавляли по 1 мл раствора HCl (рН=2,0) и 2 мл гептана, снова встряхивали и после отстаивания и расслоения смеси (через 30 мин) отбирали гептановый слой и измеряли его оптическую плотность на лазерном спектрофотометре ЛФ-26. Как контроль использовали пробу, которая содержала 0,2 мл дистиллированной воды вместо исследуемого материала.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли в плазме или 10 % гомогенатах десен. В обычные центрифужные пробирки наливали по 1 мл дистиллированной воды, 1 мл 10 % гомогената или 0,5 мл плазмы, 2 мл 30 % р-ра трихлоруксусной кислоты, 0,2 мл 5 моль р-ра HCl, 2 мл тиобарбитуровой кислоты и выдерживали 15 мин на водяной бане при 100 С. Пробу центрифугировали 10 мин и измеряли оптическую плотность верхней фазы на лазерном спектрофотометре ЛФ-26. Активность выражали в мкмоль/л в плазме крови мкмоль/кг в гомогенатах десен.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли следующим образом. Для исследований брали 1 мл 10 % гомогената десен, приготовленного на фосфатном буфере (рН 7,4). Предварительно исследуемый материал обрабатывали хлороформ-спиртовой смесью с последующим центрифугированием при 12000 об/мин в течение 15 мин при 4 С. К 0,2 мл супернатанта добавляли 1,3 мл раствора с молярной концентрацией 0,1 моль/л фосфатного буфера

(рН 8,3), 1 мл раствора нитротетразоля синего, 0,3 мл раствора феназинметасульфата. Пробу 10 мин выдерживали в темноте и исследовали на лазерном спектрофотометре ЛФ-26. Контролем служили пробы, в которых вместо гомогената находилось 0,2 мл фосфатного буфера. Количество фермента, способного ингибировать восстановление нитротетразоля синего на 50 %, принимали за 1 усл. ед. активности.

Каталазную активность определяли в плазме крови и ткани десен, из которой на холоде готовили 10 % гомогенат на трис-буфере с молярной концентрацией 0,05 моль/л (рН 7,8). Реакцию запускали добавлением 0,1 мл плазмы крови или гомогената к 2 мл 0,03 % раствора пероксида водорода. Параллельно готовили холостую пробу, в которую вместо исследуемого материала внесли 0,1 мл дистиллированной воды. Интенсивность окраски измеряли на лазерном спектрофотометре ЛФ-26 при 410 нм.

Все экспериментальные исследования проводились с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011) и положительным заключением этического комитета (протокол №34 от 09.11.2017 г.).

Результаты исследований подвергали статистическому анализу с использованием пакета «STATISTICA» 12.0 («Statsoft», США). Качественные данные представляли в виде частот (в %), для которых рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Значимость различий между сравниваемыми группами по качественным признакам оценивали с помощью  $\chi^2$  – критерия Пирсона, при сравнении двух групп использовали точный критерий Фишера. Для всех видов анализа значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Как показали проведенные исследования, уровень активных форм кислорода у животных с ксеростомией, вызванной атропином, составил 66,9 % (95 % ДИ 62,7-70,2) от показателя интактных животных ( $p < 0,05$ ), что можно считать следствием снижения активности метаболических процессов в полости рта, в том числе и тех, которые сопровождаются продукцией активных форм кислорода в условиях дефицита паротина. Воспалительный процесс в пародонте после окончания моделирования ОП сопровождался развитием оксидативного стресса, который характеризовался увеличением интенсивности продуцирования активных форм кислорода. На 60-е сутки модели-

рования ОП у экспериментальных животных продукция АФК значительно возростала, в среднем, в 2,75 раза от уровня интактных животных, к 90-м суткам от момента моделирования патологического процесса этот показатель несколько снижился, однако все равно превышал показатели 1-ой группы в среднем в 2 раза.

Моделирование ОП у крыс, которым в течение 21-х суток вызывали ксеростомию использованием атропина (5-я группа), привело к значительно меньшему росту АФК, чем у животных 4-ой группы (ОП). На 60-е сутки показатель составил плюс 144,2 % к уровню интактных животных, на 90-е – плюс 89,0 %. Схожая тенденция наблюдалась у животных и с этакрил-индуцированной ксеростомией, с той лишь разницей, что на 60 сутки моделирования ОП (6 группа) рост АФК составил лишь чуть более 75 % (95 % ДИ 67,3-79,6), а к 90 суткам – 59,0 % (95 % ДИ 52,4-64,2), к значениям интактных особей.

Содержание ГПЛ в сыворотке крови животных с ОП на 60-е сутки составил, в среднем, 70,4 % (95 % ДИ 66,8-76,3) от аналогичного показателя интактных животных, тогда как в условиях моделирования ОП на фоне ксеростомии при аппликациях атропина и этакрила – 243,8 % и 228,9 % соответственно, в срок 90 суток данные показатели составили 175,4 и 158,6 % соответственно.

В гомогенатах десен крыс с ОП описанная тенденция сохранялась во всех исследуемых группах с одним лишь отличием у животных с ОП и этакрил-индуцированной ксеростомией (6 группа): содержание ГПЛ в гомогенатах десен нарастало не к 60-му, а к 90-му дню моделирования ОП.

Снижение продукции супероксидного анион-радикала НАДФН-оксидазой нейтрофилов у крыс с ксеростомией (2 и 3 группы) сопровождалось также уменьшением уровня конечного продукта липидной перекисидации – ТБК-активных продуктов в гомогенатах десен и в сыворотке крови на всех этапах эксперимента (60-е и 90-е сутки). В условиях экспериментального ОП (4 группа) их содержание в сыворотке крови крыс оказалось выше в 2,3 раза, а в гомогенатах десен – в 1,4 раза по отношению к значениям здоровых животных. К 90-м суткам концентрация ТБК-активных продуктов в сыворотке крови существенно снижалась и составляла 137,4 % от уровня интактных животных, а в гомогенатах десен – 112,8 %.

Моделирование острого пародонтита на фоне ксеростомии не сопровождалось существенным ростом ТБК-активных продуктов. На 60-е сутки уровень ТБК-активных продуктов в гомогенатах десны у крыс с ксеростомией находился, в среднем, в 1,24 раза ниже по сравнению с интактными животными, в сыворотке крови – почти в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, к 90-м суткам эксперимента значения ТБК-активных продуктов приближались к параметрам контрольной группы, находясь на уровне лишь 18,5 % (95 % ДИ 15,2-21,6) ниже в гомогенатах десны и на 24,8 % (95 % ДИ

21,3-28,6) в сыворотке крови, что достоверно не отличалось от данных интактных крыс.

Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают, что крысы с ОП испытывают тяжелый окислительный (оксидативный) стресс [5], который усугубляется на фоне экспериментальной ксеростомии. У данных животных отмечена прямая корреляция между тяжестью окислительного стресса и типом химического раздражителя, вызвавшего ксеростомию. Так, при аппликациях этакрила в сыворотке крови и в гомогенатах десен наблюдалось уменьшение уровня конечного продукта липидной перекисидации – ТБК-активных продуктов.

Поскольку активность свободнорадикальных процессов зависит не только от интенсивности продуцирования активных форм кислорода, но и от их способности создавать цепи липоперекисидации или окислительной модификации белков, особый интерес представлял анализ состояния ферментного и не ферментного звеньев антиоксидантной системы, которая, собственно, и противодействует распространению этих свободно-радикальных цепей [6].

В результате проведенных исследований установлено, что снижение функциональной активности слюнных желез сопровождается не только снижением продуцирования АФК и активности процессов липоперекисидации, но и снижением активности антиоксидантных ферментов в линии защиты слюны – СОД и каталазы. В частности, у животных, которым моделировали ксеростомию (2 и 3 группы), супероксиддисмутазная активность крови оказывалась ниже показателя интактных животных на 62,8 % (95 % ДИ 58,2-69,5), а в гомогенатах десен на 92,5 % (95 % ДИ 88,5-97,6). Вместе с тем, при атропиновой ксеростомии на 90 сутки активность СОД в крови и ткани десны составляла 55,2 % (95 % ДИ 51,3-59,8) и 60,5 % (95 % ДИ 57,4-65,9), в то время, как при воздействии этакрила показатели СОД активности мало отличались от значений интактной группы. Каталазная активность при ксеростомии имела схожую тенденцию с одной лишь разницей – на 90-е сутки при воздействии атропина активность фермента в крови и ткани десны составляла 83,2 % (95 % ДИ 78,6-86,2) и 75,4 % (95 % ДИ 71,3-79,7) по отношению к интактным крысам, в то время, как ксеростомия с этакрилом способствовала к данному сроку проявлялась существенным приростом активности каталазы на 198,0 % и 132,7 % в крови и гомогенатах десны соответственно.

У животных с ОП (4 группа) супероксиддисмутазная активность крови на 60-е сутки составляла 124,6 %, гомогената – 112,4 % от уровня интактных животных. К 90-м суткам показатели значительно снижались и составили, в среднем, 84,1 % (95 % ДИ 79,2-88,5;  $p < 0,05$ ) в обеих исследуемых биологических жидкостях.

Моделирование острого пародонтита на фоне ксеростомии сопровождалось снижением активности СОД уже с 60-х суток – в крови она состав-

ляла около 80 %, в гомогенатах десен – 54,7 % (95 % ДИ 50,6-58,2) от нормы. К 90-м суткам энзимная активность оставалась сниженной в группе атропина по отношению к интактным животным на 21,6 % (95 % ДИ 18,2-26,7) и 40,7 % (95 % ДИ 36,8-43,6) в крови и деснах соответственно, а в группе этакрила – на 41,4 % (95 % ДИ 38,2-44,8) и 44,2 % (95 % ДИ 40,1-48,6), соответственно.

Представленные результаты свидетельствуют о существенном влиянии слюнных желез на антиоксидантный статус пародонта и всего организма животного. В частности, крысы с ОП оказались более устойчивы к окислительному (окси-

дательному) стрессу и тканевому повреждению, чем животные с ОП, осложненным ксеростомией. У данных животных отмечена прямая корреляция между тяжестью окислительного стресса и типом химического раздражителя, вызвавшего ксеростомию. Так, при аппликациях этакрила в сыворотке крови и в гомогенатах десен наблюдалось уменьшение уровня конечного продукта липидной пероксидации – ТБК-активных продуктов, а также истощение антиоксидантных систем защиты от свободных радикалов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int. Dent. J.* 2021;71(6):462-476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
2. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):7-23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
3. Liukkonen J, Gürsoy UK, Könönen E, Gürsoy M, Metso J, et al. Salivary biomarkers in association with periodontal parameters and the periodontitis risk haplotype. *Innate Immun.* 2018;24(7):439-447. <https://doi.org/10.1177/1753425918796207>
4. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AM, et al. Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D.* 2017;17(1):1-28. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>
5. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front. Physiol.* 2017;8:910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
6. Veljovic T, Djuric M, Mirnic J, Gusic I, Maletin A, et al. Lipid Peroxidation Levels in Saliva and Plasma of Patients Suffering from Periodontitis. *J. Clin. Med.* 2022;11(13):3617. <https://doi.org/10.3390/jcm11133617>

Статья поступила в редакцию 18.03.2023; одобрена после рецензирования 15.04.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 18.03.2023; approved after reviewing 15.04.2023; accepted for publication 27.06.2023.

#### Сведения об авторах:

Диденко Николай Николаевич, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: patphysiology@stgmu.ru

Щетинина Елизавета Евгеньевна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: patphysiology@stgmu.ru

Сирак Екатерина Сергеевна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Петросян Григорий Григорьевич, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: patphysiology@stgmu.ru

## ИСПЫТАНИЯ НОВОЙ ИФА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ IGG В СЫВОРОТКЕ КРОВИ К МЕТФОРМИНУ У КРЫС

А. А. Вартанян<sup>1</sup>, М. В. Батурина<sup>1,3</sup>, А. А. Филь<sup>2</sup>, Е. В. Грудина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь,  
Российская Федерация

---

**Аннотация.** Была разработана тест-система для проведения иммуноферментного анализа с определением уровня специфических антител класса IgG к противодиабетическому средству – метформин. В опытах на 18 белых крысах линии Wistar (масса тела 250-280 г) с целью апробации тест-системы было изучено изменение уровней антител к метформину при его введении по различным схемам: 10 мг/кг с адъювантом (гидроокись алюминия) внутривентрально однократно; 10 мг/кг с адъювантом два раза с интервалом 7 суток; 20 мг/кг с адъювантом однократно и 20 мг/кг с адъювантом два раза с интервалом 7 суток. Контрольные крысы получали внутривентрально физиологический раствор. Соответственно, было сформировано 5 групп животных. У контрольных крыс не было обнаружено IgG к метформину. У животных, получавших метформин, уже после одной инъекции 10 мг/кг через 7 суток обнаруживались в сыворотке крови специфические антитела в количестве 74,6-154,0 Ед/мл. Через 7 суток после второй инъекции препарата уровень антител составил 82,6–199,4 Ед/мл. При использовании 20 мг/кг через 7 суток после первой инъекции выявлен уровень IgG к метформину 109,6-182,2 Ед/мл и после второй инъекции – 91,6-258,1 Ед/мл.

**Ключевые слова:** метформин, антитела, крысы, иммуноферментный анализ, тест-система.

**Для цитирования:** Вартанян А. А., Батурина М. В., Филь А. А., Грудина Е. В. ИСПЫТАНИЯ НОВОЙ ИФА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ IgG В СЫВОРОТКЕ КРОВИ К МЕТФОРМИНУ У КРЫС. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):45-47.

---

## EVALUATION OF THE NOVEL ELISA TEST FOR DETERMINATION OF IGG ANTIBODIES TO METFORMIN IN BLOOD SERUM IN RATS

А. А. Vartanyan<sup>1</sup>, М. В. Baturina<sup>1,3</sup>, А. А. Fil<sup>2</sup>, Е. В. Grudina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> «Immunotex» LLC NPO, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup> «Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy» LLC, Stavropol,  
Russian Federation

---

**Abstract.** A test system was developed for conducting enzyme immunoassay to determine the level of specific IgG class antibodies to the antidiabetic agent – metformin. 18 Wistar rats (body weight 250-280 g), in order to evaluate the test system, we studied the change in the levels of antibodies to metformin when it was administered according to various schemes: 10 mg/kg with an adjuvant (aluminum hydroxide) intraperitoneally once; 10 mg/kg with adjuvant twice with an interval of 7 days; 20 mg/kg with adjuvant once and 20 mg/kg with adjuvant twice with an interval of 7 days. Control rats received saline intraperitoneally. Accordingly, 5 groups of animals were formed. In control rats, IgG to metformin was not detected. In animals treated with metformin, after a single injection of 10 mg/kg, specific antibodies were detected in blood serum the amount of 74.6-154.0 units/ml after 7 days. 7 days after the second injection of the drug, the level of antibodies was 82.6–199.4 units/ml. When using 20 mg/kg, 7 days after the first injection, the level of IgG to metformin was 109.6-182.2 units /ml and after the second injection – 91.6-258.1 units /ml.

**Keywords:** metformin, antibodies, rats, enzyme immunoassay, test system.

**For citation:** Vartanyan A. A., Baturina M. V., Fil A. A., Grudina E. V. EVALUATION OF THE NOVEL ELISA TEST FOR DETERMINATION OF IgG ANTIBODIES TO METFORMIN IN BLOOD SERUM IN RATS. *Journal of young scientists.* 2023;12(2): 45-47.

---

**Х**орошо известно, что лекарственные средства являясь низкомолекулярными соединениями сами не обладают иммуногенностью, но после введения в организм могут соединяться с белками и вызывать развитие аллергических реакций [1]. Сегодня разработаны диагностические системы, позволяющие определять уровни специфических к лекарственным средствам IgE, которые опосредуют реакции анафилактического типа. Точно также могут образовываться и IgG специфические к конкретным лекарственным веществам. В 1985 году была опубликована монография И.Е. Ковалева и О.Ю. Полевой «Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям» в которой масштабно были представлены экспериментальные и клинические данные [2]. Установлено, что высокие уровни антител к лекарственным средствам могут быть важной причиной формирования фармакорезистентности [2, 3, 4]. Сравнительно недавно работами сотрудников нашей лаборатории было обнаружено, что хроническое введение нейролептика галоперидола приводит к накоплению специфических к нему IgG, что коррелирует с ослаблением фармакологической активности препарата [5]. Можно предположить, что аналогичный механизм формирования фармакорезистентности возможен для многих лекарственных средств, которые используются больными длительно (хронически). Среди таких лекарств, применяемых пожизненно, следует отметить препараты для лечения сахарного диабета. Очевидно, что ослабление эффективности таких медикаментов может угрожать жизни больного.

Цель исследования – разработать и апробировать в эксперименте на животных тест-систему для иммуноферментного определения специфических IgG к метформину для изучения и прогнозирования фармакорезистентности при сахарном диабете.

**Материалы и методы.** Для изготовления тест-системы были использованы 96 луночные полистироловые планшеты для вертикального сканирования, которые были сорбированы комплексом метформина с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА). Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе «Униплан» (Россия), сканируя планшеты при длине волны 450 нм. Полученные в ходе ИФА данные обрабатывались и для характеристики концентрации специфических к метформину IgG представлялись в Ед/мл.

Опыты были выполнены на 18 белых крысах самцах линии Wistar массой тела 250-270 г. Животные были разделены на 5 групп. Первая группа крыс получала раствор метформина в дозе 10 мг/кг с адьювантом – гидроокись

алюминия (ААГ) внутривентриально. Раствор для введения готовился по схеме, предложенной И.Е. Ковалевым. Второй группе крыс также внутривентриально вводили метформин в дозе 10 мг/кг с ААГ два раза с интервалом 7 суток. Третья группа животных получала метформин в дозе 20 мг/кг с ААГ однократно, а четвертая – метформин в дозе 20 мг/кг с ААГ два раза с интервалом 7 суток. Контрольным животным (пятая группа) вводили физиологический раствор по такой же схеме.

Забор крови у животных и получение сыворотки производили по следующей схеме:

- первая группа (3 крысы) – через 7 суток после инъекции метформина (10 мг/кг) с ААГ;
- вторая группа (3) – через 7 суток после второй инъекции метформина (10 мг/кг) с ААГ;
- третья группа (3) – через 7 суток после однократного введения метформина (20 мг/кг) с ААГ;
- четвертая группа (3) – через 7 суток после второй инъекции метформина (20 мг/кг) с ААГ;
- пятая – контрольная группа – у половины животных (3 крысы) через 7 суток после одной инъекции физиологического раствора и у другой половины (3) – через 7 суток после второй.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009), и с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), общими этическими принципами экспериментов на животных (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

**Результаты и обсуждение.** Проверка тест-системы на специфичность показала, что у животных, получавших физиологический раствор, фоновые значения фотометрии не превышали 0–0,6 Ед/мл. Оценка воспроизводимости при повторных определениях одной и той же сыворотки показала возможность отклонений в пределах 5 %.

Определение специфических IgG к метформину показало, что в сыворотке крови животных уже через неделю после введения препарата в дозе 10 мг/кг с ААГ обнаруживается значительное количество специфических антител (IgG). После двух инъекций с интервалом в 7 суток к метформину достигался аналогичный уровень антител. Применение большей дозы – 20 мг/кг обеспечивало более выраженный иммунологический ответ у некоторых животных (таблица).

Таблица

**Уровни специфических антител (IgG) к метформину в сыворотке крови крыс при использовании нескольких схем введения в сочетании с адъювантом – алюминия гидроокись**

Группы крыс	Доза метформина, количество инъекций	Крыса №	Содержание IgG к метформину (Ед/мл) через 7 суток после завершения инъекций
1	10 мг/кг, одна инъекция	1	108,2
		2	154,0
		3	74,6
2	10 мг/кг, две инъекции	4	199,4
		5	82,6
		6	135,1
3	20 мг/кг, одна инъекция	7	182,2
		8	109,6
		9	176,1
4	20 мг/кг, две инъекции	10	91,6
		11	258,1
		12	157,2
К	Две инъекции	13	0
		14	0
		15	0,3
		16	0,6
		17	0,5
		18	0,1

**Заключение.** Таким образом, разработанная тест-система позволяет выявлять специфические антитела класса IgG к противодиабетическому препарату – метформину. При этом уровни антител были достаточно высокими при однократном и двукратном введении пролонгированного с помощью гидроокиси алюминия метформина. Учитывая возможности тест-системы, представляется перспективным её использование для выявления причин недостаточной эффективности метформина при лечении сахарного диабета. Представляется целесообразным провести разработку аналогичной тест-системы для определения уровней специфических антител (IgG) к другим противодиабетическим препаратам.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Список источников**

1. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука; 1985.
3. Полевая О.Ю., Башарова Л.А., Ковалев И.Е. Определение антител к нейролептику трифтазину. *Фармакология и токсикология*. 1982;45(2):84-89.
4. Быкова А.А. О поликлональном характере иммунного ответа на ксенобиотики и эндобиотики. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1999;62(2):43-47.
5. Батурина М.В., Бейер Э.В., Грудина Е.В., Филь А.А., Боев О.И., Батурин В.А. Разработка метода прогнозирования толерантности к антипсихотическим средствам. Биотехнология: Взгляд в будущее. Материалы VII международной научно-практической конференции. Ставрополь; 2021.

Статья поступила в редакцию 01.05.2023; одобрена после рецензирования 17.06.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 01.05.2023; approved after reviewing 17.06.2023; accepted for publication 27.06.2023.

**Сведения об авторах:**

Вартанян Альберт Ашотович, научный сотрудник лаборатории фармакологии научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: albert.vartanyan.1998@mail.ru

Батурина Мария Владимировна, к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nimdark@mail.ru

Филь Аревик Аркадиевна, к.б.н., начальник научного отдела ООО НПО «Иммунотэкс»; e-mail: fil-arevik@yandex.ru

Грудина Екатерина Владимировна, к.б.н., научный сотрудник ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»; e-mail: kvgrud@rambler.ru

## ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ (IGG) К ГАЛОПЕРИДОЛУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЕГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А. С. Филев<sup>2,3</sup>, А. А. Вартанян<sup>1</sup>, М. В. Батурина<sup>1,3</sup>, Е. В. Грудина<sup>3</sup>, А. А. Филь<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь, Российская Федерация

**Аннотация.** В опытах на 50 белых крысах самцах линии Wistar массой тела 250-280 г изучено влияние различных схем внутрибрюшинного хронического введения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг. Контролем служило введение физиологического раствора. Определяли методом иммуноферментного анализа содержание специфических к галоперидолу иммуноглобулинов IgG в сыворотке крови и ткани головного мозга. У контрольной группы крыс антитела не обнаруживались. При длительном ежедневном введении (в течение 30 дней) через 2 и 4 недели применения галоперидола выявлен высокий уровень антител в крови и в ткани мозга. Через 4 суток после отмены инъекций препарата сохранялось такое же содержание антител в сыворотке крови и в ткани мозга. Значительное снижение уровня антител в сыворотке и в мозге произошло через 14 суток. При введении галоперидола с адьювантом – гидроокись алюминия однократно или двукратно с интервалом 7 суток также обнаруживалось повышение антител к галоперидолу сопоставимое с содержанием IgG при ежедневном применении препарата.

**Ключевые слова:** галоперидол, антитела, сыворотка крови, головной мозг.

**Для цитирования:** Филев А. С., Вартанян А. А., Батурина М. В., Грудина Е. В., Филь А. А. ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ (IgG) К ГАЛОПЕРИДОЛУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЕГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):48-51.

## STUDY OF THE DYNAMICS OF THE LEVEL OF SPECIFIC ANTIBODIES (IGG) TO HALOPERIDOL IN THE BLOOD SERUM OF RATS IN VARIOUS SCHEMES OF ITS CHRONIC USE

A. S. Filev<sup>2,3</sup>, A. A. Vartanyan<sup>1</sup>, M. V. Baturina<sup>1,3</sup>, E. V. Grudina<sup>3</sup>, A. A. Fil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> «Immunotex» LLC NPO, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup> «Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy» LLC, Stavropol, Russian Federation

**Abstract.** In experiments on 50 white Wistar rats weighing 250-280 g, the effect of various schemes of intraperitoneal chronic administration of haloperidol at a dose of 0.5 mg/kg was studied. Physiological saline was administered as the control. The level of IgG immunoglobulins specific to haloperidol in blood serum and brain tissue was determined by enzyme immunoassay. No antibodies were found in the control group of rats. With long-term daily intake (for 30 days), after 2 and 4 weeks of daily intake of haloperidol, a high level of antibodies in the blood and brain tissue was detected. 4 days after the cessation of the drug administration, the same content of antibodies in the blood serum and in the brain tissue remained. A significant decrease in the level of antibodies in the blood serum and in the brain occurred after 14 days. With the administration of haloperidol with an adjuvant – aluminum hydroxide once or twice with an interval of 7 days, an increase in antibodies to haloperidol was also detected, comparable to the content of IgG with daily use of the drug.

**Keywords:** haloperidol, antibodies, blood serum, brain.

**For citation:** Filev A. S., Vartanyan A. A., Baturina M. V., Grudina E. V., Fil A. A. STUDY OF THE DYNAMICS OF THE LEVEL OF SPECIFIC ANTIBODIES (IgG) TO HALOPERIDOL IN THE BLOOD SERUM OF RATS IN VARIOUS SCHEMES OF ITS CHRONIC USE. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):48-51.

**П**одавляющее большинство лекарственных средств – это низкомолекулярные соединения. Однако к ним после взаимодействия с белками в организме человека и животных могут образовываться специфические иммуноглобулины различных классов [1, 2, 3]. Эти антитела могут участвовать в формировании иммунного ответа при повторных введениях ЛС с развитием аллергических реакций различного типа. Вместе с тем есть ряд исследований доказывающих, что высокий уровень таких антител (в частности IgG), образующийся при хроническом использовании лекарственных средств может снижать их эффективность [2]. Так, при изучении действия психотропных средств в психиатрической клинике было показано, что к нейролептикам у больных шизофренией также могут образовываться антитела и это совпадает с ослаблением терапевтической результативности антипсихотического лечения [1, 4, 6]. В экспериментальных условиях также удалось обнаружить накопление в организме животных специфических иммуноглобулинов – IgG в ответ на хроническое введение галоперидола крысам. Высокие уровни антител коррелировали с заметным ослаблением эффективности нейролептика в тесте «открытого поля» и при оценке галоперидоловой катаlepsии [5]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение иммунологического процесса при хроническом введении нейролептиков. Поэтому представлялось целесообразным изучить особенности накопления специфических антител (IgG) к эталонному в экспериментальной практике нейролептику – галоперидолу при различных схемах его введения и сравнить содержание антител в сыворотке крови и в ткани переднего мозга крыс.

Цель исследования – изучить изменение уровня специфических антител IgG к нейролептику – галоперидолу в сыворотке крови и ткани переднего мозга крыс при различных схемах его хронического введения.

**Материалы и методы.** Опыты были выполнены на 50 белых крысах самцах линии Wistar с массой тела 250-280 г (питомник Рапполово). Были сформированы 10 групп животных (по 5 крыс в каждой). Крысам контрольной группы (первая группа) внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Остальные животные получали внутрибрюшинно галоперидол в дозе 0,5 мг/кг: вторая группа в течение 2 недель ежедневно, третья, четвертая, пятая и шестая группы в течение 4 недель ежедневно. Седьмой и восьмой группам крыс вводили галоперидол в дозе 0,5 мг/кг в сочетании с адьювантом – алюминия гидроокись (ААГ) однократно, девятой и десятой группам – галоперидол (0,5 мг/кг) с ААГ двукратно с интервалом 7 суток.

После завершения инъекций у крыс забирали кровь по следующей схеме: первая группа (контрольная) – через 4 дня после последней инъекции физиологического раствора; вторая группа – на следующие сутки после завершения введения галоперидола в течение 2 недель; третья группа – на следующие сутки после завершения введения галоперидола в течение 4 недель; четвертая группа – через 4 суток после последней инъекции в течение 28 дней; пятая группа – через 7 суток после последней инъекции галоперидола в течение 28 дней; шестая группа – через 14 суток после последней инъекции галоперидола в течение 28 дней; седьмая группа – через 4 дня после однократного введения галоперидола с ААГ; восьмая группа – через 7 суток после однократного введения галоперидола с ААГ; девятая группа – через 4 дня после второго введения галоперидола с ААГ; десятая группа – через 7 дней после второго введения галоперидола с ААГ. Кровь забирали в пробирки, отстаивали в течение 30 минут при температуре +37°C, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученные образцы сыворотки хранились в морозильной камере при температуре -40° С. Животных декапитировали и извлекали головной мозг, который отмывали от крови холодным физиологическим раствором в течение 40-50 сек, очищали от паутинной оболочки, обсушивали на фильтровальной бумаге и замораживали. Материал до проведения иммунологического тестирования хранился в морозильной камере при температуре -40° С. Перед исследованием на наличие антител к галоперидолу передний мозг взвешивали, измельчали и гомогенизировали механически, добавляли охлажденный фосфатно-солевой буферный раствор (рН 7,4) в соотношении «ткань: буфер – 1:3), перемешивали, осаждали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочная жидкость использовалась для проведения ИФА.

Определение уровней антител к галоперидолу в сыворотке крови и супернатанте гомогената головного мозга проводили с помощью оригинальной тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) (разработка ООО НПО «Иммунотэк», Россия). Полистироловые планшеты (96 лунок) для вертикального сканирования, были сорбированы комплексом галоперидола с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА), что позволяло выявлять содержание в биологическом материале уровня IgG с количественным определением в ЕД/мл. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе «Униплан» (Россия), сканируя планшеты при длине волны 450 нм.

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения. Учи-

таявая, что распределения не соответствовали нормальному, применяли критерии непараметрической статистики.

Исследование выполнялось в соответствии с положениями Женевской конвенции 1985 года о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» и Хельсинкской декларацией 2000 года о гуманном отношении к животным, а также Приказа МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г.

**Результаты и обсуждение.** У контрольных животных ни в сыворотке крови, ни в ткани мозга антитела к галоперидолу не обнаруживались. В ходе исследования установлено, что хроническое введение галоперидола приводит к накоплению в крови антител класса IgG. При этом прослеживается динамика с нарастающим титра антител (в крови и в ткани мозга) и с их последующим снижением после прекращения введения нейролептика (табл. 1). Уже через 2 недели регулярного применения галоперидола достигается достаточно высокий титр антител и сохраняется на этом уровне и на 4 неделю применения препарата и через 4 суток после его отмены. Однако в последующие сроки наблюдается снижение содержания антител в сыворотке крови. При статистическом анализе с помощью критерия Краскела-Уоллиса определялось значимое уменьшение антител ( $p=0,019$ ). При апостериорном анализе динамики снижения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови в период после завершения инъекций установлено, что на 4 сутки после отмены инъекций содержание антител было значимо выше, чем через 2 недели ( $p=0,00902$ , при критическом уровне значимости  $0,0253$ ).

Таблица 1

**Изменение уровней специфических IgG антител (Ед/мл) к галоперидолу в сыворотке крови и ткани переднего мозга крыс при хроническом введении нейролептика [Me (Q<sub>1-3</sub>)]**

	В период иммунизации галоперидолом 0,5 мг/кг		После завершения иммунизации галоперидолом		
	Через 2 недели	Через 4 недели	4 сутки	7 сутки	14 сутки
В сыворотке крови	102,9 (90,6-125,2)	101,7 (101,6-181,1)	96,3 (84,3-107,2)	74,2 (71,3-87,5)	10,8 (10,3-11,7)
В ткани мозга	13,8 (12,1-16,1)	11,4 (11,1-11,8)	11,2 (9,5-12,8)	9,7 (9,3-10,0)	8,1 (6,97-8,5)

При использовании галоперидола в сочетании с ААГ в сыворотке крови также достигался высокий уровень антител, несмотря на введение в сумме гораздо меньшего количества препарата. Пролонгация действия нейролептика с помощью ААГ обеспечивала прак-

тически такой же уровень антител, как при его длительном ежедневном введении (таблица 2).

Таблица 2

**Изменение уровней специфических IgG антител (Ед/мл) к галоперидолу в сыворотке крови и ткани переднего мозга крыс при введении нейролептика с адьювантом [Me (Q<sub>1-3</sub>)]**

	После одной инъекции галоперидола 0,5 мг/кг с ААГ		После второй инъекции галоперидола 0,5 мг/кг с ААГ	
	Через 4 дня	Через 7 суток	Через 4 дня	Через 7 суток
В сыворотке крови	79,5 (69,8-85,5)	96,9 (86,6-115,0)	79,8 (77,2-86,4)	65,8 (64,0-86,2)
В ткани мозга	10,3 (8,7-10,3)	6,5 (5,7-10,7)	10,7 (10,3-11,7)	8,6 (6,8-9,6)

В ткани головного мозга также обнаруживались антитела к галоперидолу (табл. 1). Впрочем, их уровень был значительно меньше, чем в крови. Это, видимо, объясняется наличием гематоэнцефалического барьера, препятствующего проникновению иммуноглобулинов в мозг. Однако, как было показано в некоторых исследованиях [7], IgG способны диффундировать через ГЭБ и могут обнаруживаться в мозговой ткани, хотя и в меньших концентрациях, что согласуется с нашими данными. В динамике также наблюдалась тенденция к снижению содержания антител к галоперидолу в переднем мозге крыс, однако изменения согласно критерию Краскела-Уоллиса не были достоверными.

У животных, получавших галоперидол с ААГ, также выявлялся сопоставимый уровень антител в мозговой ткани (табл. 2). При этом у животных, которым препарат вводился дважды, выявлялось достоверное различие между группами крыс с определением через 4 и 7 дней после последней инъекции ( $p=0,016$ , при критическом уровне значимости  $0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, применение нейролептика галоперидола – низкомолекулярного ксенобиотика приводит к формированию иммунного ответа с образованием специфических иммуноглобулинов класса – IgG. Антитела накапливаются не только в крови, но и в ткани головного мозга. Через 2 недели после прекращения хронического введения препарата у животных наблюдается заметное снижение уровня антител в крови, а в ткани мозга снижение происходит медленнее. Следовательно, определение антител к нейролептикам может быть перспективным методом оценки механизмов резистентности к психотропным медикаментам. Целесообразна разработка таких тест-систем для диагностики в психиатрической клинике.

Применение галоперидола с адьювантом также создавало высокие уровни антител в крови и мозге крыс. В связи с этим при изучении механизмов фармакорезистентности целесообразно использовать менее трудоемкую схему

иммунизации с однократным введением комбинации препарата и адьюванта – гидроокиси алюминия.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Полевая О.Ю., Башарова Л.А., Ковалев И.Е. Определение антител к нейрорептику трифтазину. *Фармакология и токсикология*. 1982;45(2):84-89.
2. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука; 1985.
3. Быкова А.А. О поликлональном характере иммунного ответа на ксенобиотики и эндобиотики. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1999;62(2):43-47.
4. Полевая О.Ю., Башарова Л.А., Шайдров В.В., Ковалев И.Е. Ковалентное связывание этаперазина с белком для получения антител, нейтрализующих физиологическое действие этаперазина. *Химико-фармацевтический журнал*. 1976;9:15-19.
5. Батурина М.В., Бейер Э.В., Грудина Е.В., Филь А.А., Боев О.И., Батурин В.А. Разработка метода прогнозирования толерантности к антипсихотическим средствам. Биотехнология: Взгляд в будущее. Материалы VII международной научно-практической конференции. Ставрополь; 2021.
6. Говорин Н.В., Ложкина А.Н. Антитела к нейрорепептикам и их роль в механизмах формирования терапевтической резистентности при психофармакотерапии больных параноидной шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1991;91(7):117-121.
7. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R., Howes O.D., David A.S., McGuire P.K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016;233:1605-1621. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4156-y>

Статья поступила в редакцию 14.04.2023; одобрена после рецензирования 12.05.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 14.04.2023; approved after reviewing 12.05.2023; accepted for publication 27.06.2023.

#### Сведения об авторах:

Филев Александр Сергеевич, старший лаборант научного отдела ООО НПО «Иммунотэкс», научный сотрудник ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»; e-mail: afilev97@gmail.com

Вартанян Альберт Ашотович, научный сотрудник лаборатории фармакологии научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: albert.vartanyan.1998@mail.ru

Батурина Мария Владимировна, к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nimdark@mail.ru

Грудина Екатерина Владимировна, к.б.н., научный сотрудник ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»; e-mail: kvgrud@rambler.ru

Филь Аревик Аркадиевна, к.б.н., начальник научного отдела ООО НПО «Иммунотэкс»; e-mail: fil-arevik@yandex.ru

## РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА КОСТНОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СОДЕРЖАНИЯ КСЕНОКОЛЛАГЕНА С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ

Д. С.-А. Елдашев<sup>1</sup>, А. А. Долгалев<sup>1</sup>, Д. В. Бобрышев<sup>1</sup>, Н. Н. Диденко<sup>1</sup>,  
Е. М. Бойко<sup>2</sup>, В. М. Аванисян<sup>1</sup>, И. В. Ржепаковский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Эссентукский филиал ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ, Эссентуки, Российская Федерация

<sup>3</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Потеря зубов является одной из основных проблем современной стоматологии. Одним из методов лечения частичной и полной потери зубов является дентальная имплантация. Несмотря на большое количество методов увеличения объема альвеолярного гребня, решение проблемы лечения атрофии костной ткани в области предполагаемой установки дентальных имплантатов остается актуальной темой для научных дискуссий, ведь в эпоху прогресса появляется все больше новых костнозамещающих материалов.

**Ключевые слова:** потеря зубов, атрофия костной ткани, костнозамещающие материалы, субтотальная деминерализация, тотальная минерализация.

**Для цитирования:** Елдашев Д. С.-А., Долгалев А. А., Бобрышев Д. В., Диденко Н. Н., Бойко Е. М., Аванисян В. М., Ржепаковский И. В. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА КОСТНОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СОДЕРЖАНИЯ КСЕНОКОЛЛАГЕНА С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):52-57.

---

## RESULTS OF MICROSTRUCTURAL ANALYSIS OF BONE REPLACEMENT MATERIALS WITH DIFFERENT GRADES OF MINERALISATION USING COMPUTED MICROTOMOGRAPHY

D. S.-A. Eldashev<sup>1</sup>, A. A. Dolgalev<sup>1</sup>, D. V. Bobryshev<sup>1</sup>, N. N. Didenko<sup>1</sup>,  
E. M. Boyko<sup>2</sup>, V. M. Avanisyan<sup>1</sup>, I. V. Rzhepakovsky<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> Essentuki Branch of Stavropol State Medical University, Ministry of Health Care  
of the Russian Federation, Essentuki, Russian Federation

<sup>3</sup> North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

---

**Abstract.** Tooth loss is one of the major problems in modern dentistry. One of the treatments for partial and total tooth loss is dental implants. In spite of the great number of alveolar ridge augmentation methods, the treatment of bone atrophy in the area of prospective dental implants remains a hot topic for scientific discussion, because more and more new bone substitute materials are available in the era of progress.

**Keywords:** tooth loss, bone atrophy, bone replacement materials, subtotal demineralisation, and total mineralisation.

**For citation:** Eldashev D. S.-A., Dolgalev A. A., Bobryshev D. V., Didenko N. N., Boyko E. M., Avanisyan V. M., Rzhepakovsky I. V. RESULTS OF MICROSTRUCTURAL ANALYSIS OF BONE REPLACEMENT MATERIALS WITH DIFFERENT GRADES OF MINERALISATION USING COMPUTED MICROTOMOGRAPHY. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):52-57.

---

**П**отеря зубов является одной из основных проблем современной стоматологии. Одним из методов лечения частичной и полной потери зубов является дентальная имплантация. Для достижения долгосрочных и прогнозируемых результатов при установке имплантатов необходимо их оптимальное позиционирование с учетом параметров будущей ортопедической конструкции. Но в области дефекта зубного ряда не всегда имеются необходимые условия для оптимальной установки из-за атрофии, которая встречается более чем в 30 % случаев [1, 2]. Несмотря на большое количество методов увеличения объема альвеолярного гребня, решение проблемы лечения атрофии костной ткани в области предполагаемой установки дентальных имплантатов остается как актуальной темой для научных дискуссий, так и насущной практической задачей стоматологов-хирургов и имплантологов [3, 4].

Целью работы явилось проведение микроструктурного анализа костнозамещающих материалов с разной степенью минерализации с помощью компьютерной микротомографии.

**Материалы и методы.** Научно-исследовательская работа выполнялась на базе научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии СКФУ.

Основными компонентами НИР явились костнозамещающие материалы субтотальной и тотальной минерализации.

Для изучения структуры исследуемых материалов использовали рентгеновский компьютерный микротомограф Skyscan 1176 (Bruker).

В пробах исследовали два типа материалов.

Проба 1 – «Опыт 2.1». Костнозамещающий материал субтотальной деминерализации «bioOST Xenograft Collagen»

Проба 2 – «Опыт 2.2». Костнозамещающий материал тотальной минерализации «bioOST Xenograft Mineral»

Параметры сканирования обеих проб в программе Skyscan 1176 control program (10.0.0.0, Bruker-microCT): X-ray voltage 65 kV, X-ray current 380  $\mu$ A, filter Al 1 mm, image pixel size 8,87  $\mu$ m, rotation step 0,3°, frame averaging 4. Сканированный объект реконструировался в программе Nrecon (1.7.4.2, Bruker-microCT).

Ориентация в пространстве (x, y, z) и выделение отдельных областей реконструированных материалов проводились в программе DataViewer (1.5.6.2, Bruker-microCT).

Визуализация, анализ данных и получение 3D моделей проводились в программах CT-analyser (1.18.4.0, Bruker-microCT), CTvox (3.3.0r1403, Bruker-microCT) и CTvol (2.3.2.0, Bruker-microCT).

Для определения средней минеральной плотности («mineral density») материала, его сканирование проводилось вместе с двумя фантомами (0,25 и 0,75 г/см<sup>3</sup> гидроксиапатита кальция Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(OH), имеющими диаметр, соответствующий толщине пробы (рис. 1).

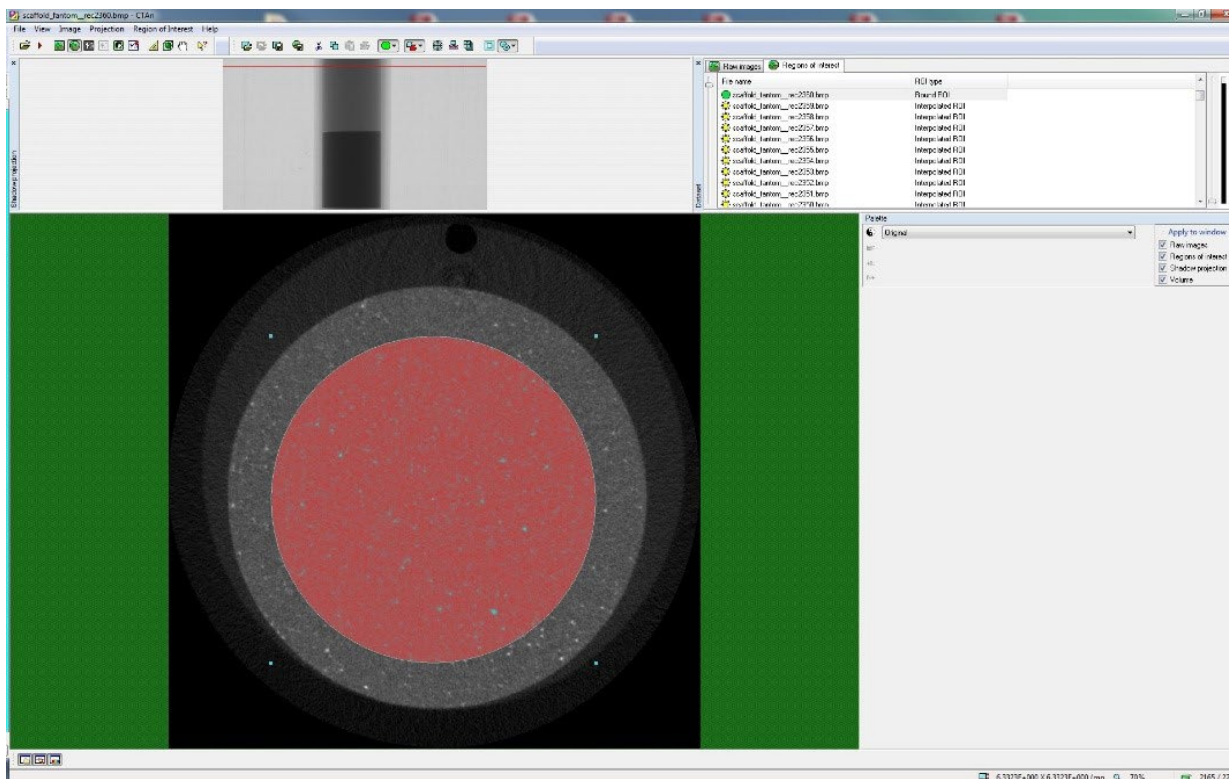


Рис. 1. Калибровка прибора для определения минеральной плотности материала.



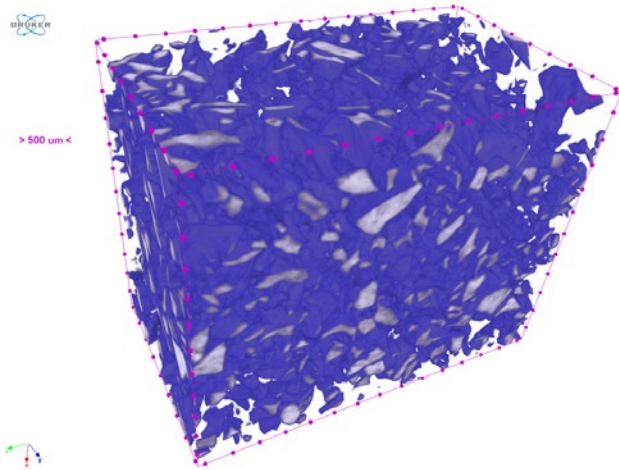


Рис. 4. 3D-визуализация пробы с линейными размерами в программе CTvox.

Костнозамещающий материал тотальной минерализации представляет собой порошок с высокой рентгеноплотностью (в среднем  $0,417 \text{ г/см}^3$ ) и с частицами в основном от 0,1 до 0,6 мм ( $\approx 60\%$  частиц), частицы размером 0,04-0,1 мм и 0,6-1,0 мм составляют порядка 15 % каждого размера, остальные пылевидные частицы самых малых размеров и крупные конгломераты от 1,0 до 2,3 мм составляют 7,0 и 3,0 % соответственно. Большинство частиц данного материала имеют удлиненную, местами разветвленную плоскую форму, о чем свидетельствует большая площадь поверхности порошка ( $1792,5 \text{ мм}^2$ ), и с малым расстоянием между частицами (порядка 100-600 мкм), объем занимаемый частицами порошка составляет почти 43 % (в исследуемом объеме  $163,2 \text{ мм}^3$ ) (рис. 5-7).

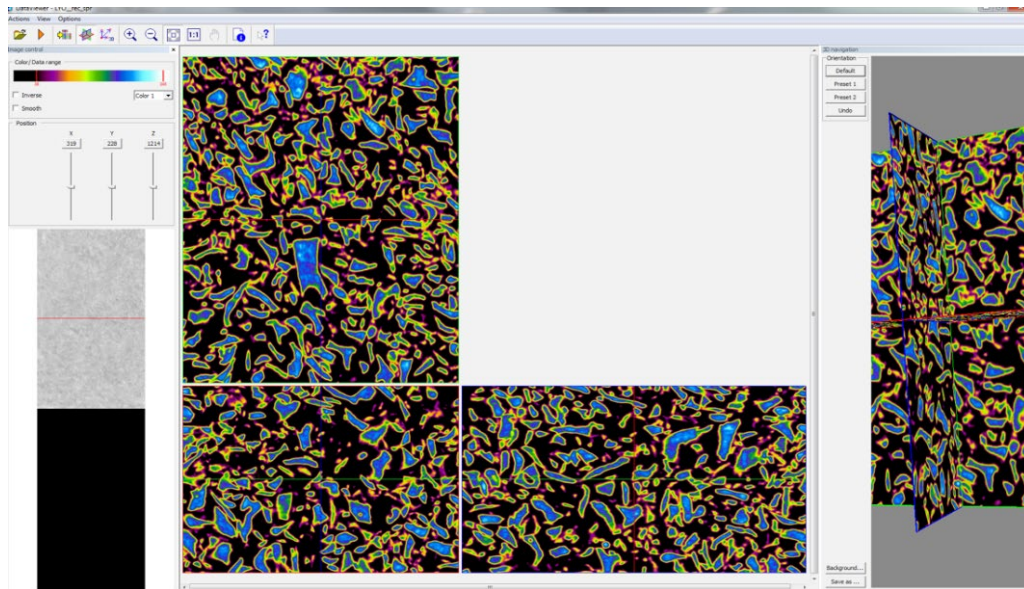


Рис. 5. 3D-визуализация в программе DataViewer костнозамещающего материала bioOST Xenograft Mineral.

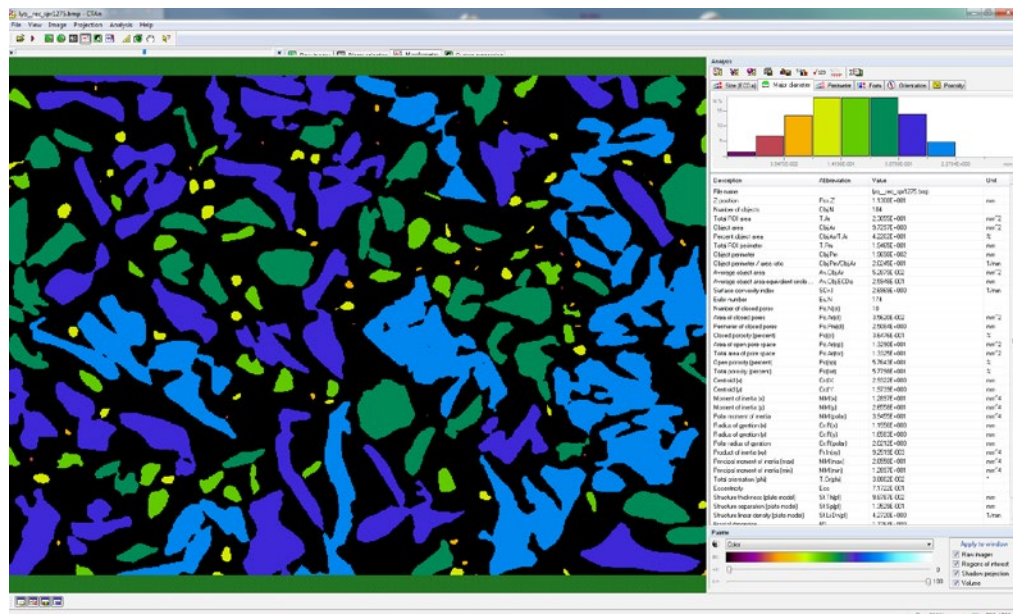


Рис. 6. 2D-визуализация пробы с цветной градацией размеров частиц в программе CT-analyser.

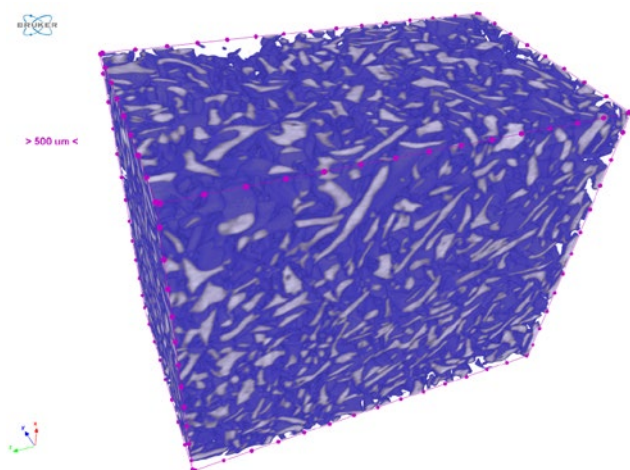


Рис. 7. 3D-объемная визуализация пробы с линейными размерами в программе CTvox.

Сравнительные характеристики архитектуры костнозамещающих материалов bioOST Xenograft Collagen и bioOST Xenograft Mineral представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Архитектура костнозамещающих материалов bioOST Xenograft Collagen и bioOST Xenograft mineral**

Изученные параметры	Результаты	
	bioOST Xenograft Collagen	bioOST Xenograft Mineral
Средняя минеральная плотность (включая поры), г/см <sup>3</sup>	0,199	0,417
Общий объем (Total VOI volume, TV), мм <sup>3</sup>	176,4	163,2
Объем порошка (Object volume, Obj.V) (без пор, градации серого – 80...255), мм <sup>3</sup>	37,9	70,0
Процент порошка (Percent object volume, Obj.V/TV), %	21,5	42,9
Пористость, %	78,5	57,1
Площадь поверхности порошка (Object surface, Obj.S), мм <sup>2</sup>	871,8	1792,5

**Список источников**

1. Михайловский А.А., Кулаков А.А., Королев В.М., Винниченко О.Ю. Клинико-рентгенологические особенности регенерации тканей после аугментации лунки с помощью различных остеопластических материалов и мембран. *Стоматология*. 2014;93(4):37-40.
2. Смбалян Б.С. Восстановление костной ткани при лечении пациентов с использованием стоматологических имплантатов в различных клинических ситуациях : специальность 14.01.14 : дис. ... д-ра мед. наук / Б. С. Смбалян. – Москва, 2012. – 325 с.

**Заключение.** Сравнительные характеристики архитектуры костнозамещающих материалов показали высокий процент пористости, низкий процент минеральной плотности, большое расстояние между частицами у материала bioOST Xenograft Collagen в сравнении с bioOST Xenograft Mineral, что делает материал с более высоким содержанием коллагена более перспективным для направленной тканевой регенерации.

На основе полученных данных, были сделаны следующие выводы:

1. Костнозамещающий материал BioOST Xenograft mineral представляет собой порошок с высокой рентгеноплотностью (в среднем 0,417 г/см<sup>3</sup>) и с частицами в основном удлиненной плоской формы размером от 0,1 до 0,6 мм, и с малым расстоянием (от 100 до 600 мкм) между частицами. Костнозамещающий материал BioOST Xenograft collagen представляет собой порошок с умеренной рентгеноплотностью (0,199 г/см<sup>3</sup>) и с крупными частицами неровной формы, и большим расстоянием (до 3000 мкм) между частицами. В целом, сравнительные характеристики архитектуры костнозамещающих материалов показали высокий процент пористости, низкий процент минеральной плотности, большое расстояние между частицами у материала bioOST Xenograft Collagen в сравнении с bioOST Xenograft Mineral, что делает материал с более высоким содержанием коллагена более перспективным для направленной тканевой регенерации.

2. При применении методов направленной костной регенерации для устранения дефектов альвеолярного гребня при атрофии II-IV степени в качестве костных наполнителей рекомендовано применять костнозамещающие материалы с высоким содержанием коллагена, а не минерального компонента.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Работа выполнена в рамках государственного задания 03/1-835 ГЗ\_3 «Разработка материала на основе внеклеточного коллагенового матрикса, содержащего эцзосомы, для индукции процессов регенерации костно-хрящевых структур млекопитающих» (2021-2023 гг.).**

3. Венедиктов А.А., Долгалев А.А., Кручинина А.Д., Брусницын Д.А., Юдичева Ю.А. Анализ физико-механических параметров мембран на основе внеклеточного коллагенового матрикса для направленной тканевой регенерации. *Мед. алфавит*. 2018;1(2):48-52.
4. Кулаков О.Б., Супрунов С.Н., Мальгинов Н.Н., Шорстов Я.В. Показания для применения и качественный анализ трансплантата из гребня подвздошной кости при замещении дефектов альвеолярного отростка челюстей в сочетании с дентальными имплантатами. *Ин-т стоматологии*. 2011;1(50):206-210.

Статья поступила в редакцию 20.05.2023; одобрена после рецензирования 16.06.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 20.05.2023; approved after reviewing 16.06.2023; accepted for publication 27.06.2023.

**Сведения об авторах:**

Елдашев Джабраил Саид-Ахмедович, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: Zuhra.kataeva.95@mail.ru

Долгалев Александр Александрович, д. м. н., профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, начальник центра инноваций и трансфера технологий научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры клинической стоматологии с курсом ХС и ЧЛХ Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ Минздрава России; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., заведующий лабораторией регенеративной медицины научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Диденко Николай Николаевич, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Бойко Евгений Михайлович, к.м.н., преподаватель Ессентукского филиала ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: evgedentzub@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1827-8487>

Аванисян Вазген Михайлович, ординатор 1 года обучения кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: avanvaz@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0316-5957>; SPIN-код: 1207-9234

Ржепаковский Игорь Владимирович, к.б.н., доцент кафедры прикладной биотехнологии, ведущий научный сотрудник межведомственной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»; e-mail: irzhepakovskii@ncfu.ru

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.715.4-018.4-003.93.9

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕПАРАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ СФОРМИРОВАННЫХ КРИТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ КОЛЛАГЕНА В КСЕНОМАТЕРИАЛАХ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Д. С.-А. Елдашев<sup>1</sup>, А. А. Долгалев<sup>1</sup>, Д. В. Бобрышев<sup>1</sup>,  
Н. Н. Диденко<sup>1</sup>, М. Г. Мусаев<sup>1</sup>, К. С. Саакян<sup>2</sup>, Б. Х. Тлябичева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Несмотря на большое количество методов увеличения объема альвеолярного гребня, лечение атрофии костной ткани в области имплантации остается актуальной темой как для научных дискуссий, так и насущной практической задачей стоматологов-хирургов и имплантологов. Атрофия костной ткани с точки зрения регенерации рассматривается как критический дефект, то есть дефект, в котором нет условий для восстановления полноценного объема кости естественным образом. В связи с этим возникает необходимость использования ксеногенных костных материалов для направленной костной регенерации в комбинации с титановыми каркасными мембранами с оптимальным диаметром отверстий.

**Ключевые слова:** атрофия костной ткани, костнозамещающие материалы, титановые пластины, ангиогенез.

**Для цитирования:** Елдашев Д. С.-А., Долгалев А. А., Бобрышев Д. В., Диденко Н.Н., Мусаев М. Г., Саакян К. С., Тлябичева Б. Х. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕПАРАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ СФОРМИРОВАННЫХ КРИТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ КОЛЛАГЕНА В КСЕНОМАТЕРИАЛАХ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):57-63.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF BONE TISSUE REPAIR AND REGENERATION IN CONDITIONS OF FORMED CRITICAL DEFECTS DEPENDING ON THE PROPERTIES OF DIRECTED BONE REGENERATION MATERIALS

D. S-A. Eldashev<sup>1</sup>, A. A. Dolgalev<sup>1</sup>, D. V. Bobryshev<sup>1</sup>,  
N. N. Didenko<sup>1</sup>, M. H. Musaev<sup>1</sup>, K. S. Saakyan<sup>2</sup>, B. K. Tlyabicheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

**Abstract.** Despite the large number of methods for increasing alveolar ridge volume, the treatment of bone atrophy in the implant area remains a hot topic for both scientific discussion and an urgent practical task for dental surgeons and implantologists. Bone atrophy is considered as a critical defect from the regeneration point of view, i.e. a defect where there are no conditions for the restoration of the full bone volume naturally. This necessitates the use of xenogenic bone materials for directed bone regeneration in combination with titanium skeleton membranes with optimal foramen diameter.

**Keywords:** bone tissue atrophy, bone replacement materials, titanium plates, angiogenesis.

**For citation:** Eldashev D. S-A., Dolgalev A. A., Bobryshev D. V., Didenko N. N., Musaev M. H., Saakyan K. S., Tlyabicheva B. K. COMPUTER MICROTOMOGRAPHY AS A METHOD OF MORPHOLOGICAL STUDY OF HARD TISSUES IN NORM AND IN SIMULATION OF OSTEOPOROSIS IN ANIMALS. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):57-63.

**А**трофия костной ткани с точки зрения регенерации рассматривается как критический дефект, то есть дефект, в котором нет условий для восстановления полноценного объёма кости естественным образом. Принципом направленной тканевой регенерации в зоне критического дефекта является создание условий для дифференцировки клеток на привнесённом или естественном субстрате методом изоляции зоны регенерации от преждевременного прорастания соединительной ткани [1, 2]. Предлагаемый подход дифференцированного применения костнозамещающих материалов с разной степенью минерализации и с использованием титановых мембран с разным диаметром отверстий ранее не практиковался. Это стало обоснованием для исследования эффективности комбинаций этих материалов при лечении костных дефектов челюстных костей в эксперименте с внедрением этих методов в виде клинических рекомендаций в медицинскую практику [3, 4].

Целью работы явилось проведение сравнительного анализа репарации и регенерации костной ткани в условиях сформированных критических дефектов в зависимости от свойств материалов для направленной костной регенерации. Задачи, которые были поставлены для успешного проведения вышеописанного анализа, были следующие:

- провести сравнительный анализ регенерации костной ткани в области критических дефектов при использовании костных материалов с разной степенью минерализации;

- изучить регенерацию костной ткани в области критических дефектов при использовании титановых мембран с разным диаметром отверстий.

**Материалы и методы.** Научно-исследовательская работа выполнялась на базе научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии СКФУ.

Результаты микроструктурного анализа костнозамещающих материалов разной степени минерализации с помощью компьютерной микрофотографии показали, что костнозамещающий материал субтотальной деминерализации представляет собой порошок со средней рентгеноплотностью 0,199 г/см<sup>3</sup>, с частицами в основном от 0,1 до 1,0 мм (≈80 % частиц), остальные пылевидные частицы самых малых размеров и крупные конгломераты от 1,0 до 2,3 мм составляют 17,0 и 3,0 % соответственно. Большинство частиц данного материала имеют неровную форму с закругленными краями, площадь поверхности порошка – 871,8 мм<sup>2</sup> (в исследуемом объеме 176,4 мм<sup>3</sup>). Расстояние между частицами значительно варьирует и составляет от 100 до 3000 мкм, объем занимаемый частицами порошка составляет около 22 %.

Костнозамещающий материал тотальной минерализации представляет собой порошок с высокой рентгеноплотностью в среднем 0,417 г/см<sup>3</sup> и с частицами в основном от 0,1 до 0,6 мм (≈60 % частиц), частицы размером 0,04-0,1 мм и 0,6-1,0 мм составляют порядка 15 % каждого размера, остальные пылевидные частицы самых малых размеров и крупные конгломераты от 1,0

до 2,3 мм составляют 7,0 и 3,0 % соответственно. Большинство частиц данного материала имеют удлиненную местами разветвленную плоскую форму, о чем свидетельствует большая площадь поверхности порошка ( $1792,5 \text{ мм}^2$ ), и с малым расстоянием между частицами порядка 100-600 мкм, объем занимаемый частицами порошка составляет почти 43 % (в исследуемом объеме  $163,2 \text{ мм}^3$ ).

Экспериментальное исследование по сравнению эффективности титановых мембран с разным диаметром пор и костнозамещающих материалов с разной степенью минерализации проводили на 8 половозрелых овцах Северо-Кавказской породы в возрасте от 1,5 до 2 лет с полностью сформированными корнями зубов.

Эффективность материалов для НРКТ исследовалась на регенерации критических дефектов тела нижней челюсти. Три дефекта заполняли костнозамещающим материалом «bioOST Xenograft Collagen», три дефекта заполняли костнозамещающим материалом «bioOST Xenograft Mineral». Дефекты парами закрывали коллагеновой мембраной, титановой мембраной с диаметром пор 0,25 мм, титановой мембраной с диаметром пор 1,0 мм. Два дефекта оставляли под кровяным сгустком.

Всего было прооперировано 8 животных, овцы были разбиты на две группы по 4 особи, которых выводили из эксперимента через 30 и 90 дней. Было получено 16 фрагментов нижней челюсти: 8 с правой стороны и 8 с левой.

Из 16 фрагментов нижней челюсти было получено 64 биоблока, из них 48 экспериментальные пробы, 16 контрольные. Полученные образцы предварительно подвергали неацетной декальцинации, затем заключали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толудиновым синим, по Маллори в модификацию Гейденгайна, а также проводили ШИК-реакцию.

На микрофотографиях гистопрепаратов с использованием программ ImageView, ImageToolv.2.00, проводили оценку воспалительной реакции, клеточного состава, коллагеновых и эластических волокон; выявляли процентное соотношение типа коллагена. Морфометрические значения регенерата кости устанавливались с использованием программы Морфология 5.0 Видео-Тест (Россия). При морфометрическом исследовании оценивали следующие показатели: ангиогенез и относительную плотность костной ткани. По тканевой дифференцировке оценивали площадь и процентное соотношение остеоида, грубоволокнистой костной ткани, пластинчатой костной ткани, соединительной ткани. Оценка остеогенного и фибробластического дифферона проводили по количеству и процентному соотношению остеобластов, остеоцитов, остеокластов и фибробластов. При исследовании ангиогенеза оценивали площадь сосудов, общий периметр их стенок и средний диаметр.

**Результаты и обсуждение.** При морфометрическом исследовании ангиогенеза в микропрепаратах, полученных от животных всех групп, оценивали площадь сосудов, общий периметр их стенки и средний диаметр. Морфометрические показатели ангиогенеза у животных первой группы, выведенных через один месяц, были следующими: площадь сосудов составила  $6173,3 \text{ мкм}^2$ , общий периметр стенки сосудов –  $1445,9 \text{ мкм}$ , а средний диаметр сосудов –  $6,90 \text{ мкм}$ . Показатели общего периметра стенки сосудов и среднего диаметра свидетельствуют о том, что ангиогенез микроциркуляторного русла в данных препаратах начинается с образования капилляров, однако большая часть этих капилляров находится еще в начале процесса формирования. Показатели ангиогенеза в образцах тканей, полученных от животных данной группы, выведенных из эксперимента через 3 месяца, выросли по сравнению с показателями, полученными через один месяц эксперимента. Общая площадь сосудов составила  $7597,8 \text{ мкм}^2$ , общий периметр стенки сосудов –  $1723,2 \text{ мкм}$ , а средний диаметр сосудов –  $7,3 \text{ мкм}$ , что позволяет говорить о пролиферации и усложнении организации микроциркуляторного русла, появлении некоторого количества сформированных капилляров.

Надо отметить, что показатели ангиогенеза выше, чем в контроле, были в третьей группе и существенно выше чем в контроле – в четвертой.

Так в третьей группе площадь сосудов в микропрепаратах, полученных от животных, выведенных из эксперимента после одного месяца, составила  $10352,6 \text{ мкм}^2$ , а общий периметр стенки сосудов –  $6728,8 \text{ мкм}$ . Данные показатели значительно превышают показатели контрольной группы и свидетельствуют о большей активности ангиогенеза у животных опытной группы. При этом средний диаметр сосудов в исследуемых образцах составил  $7,90 \text{ мкм}$ , что свидетельствует о преобладании сформированных капилляров среди всех сосудов микроциркуляторного русла. Через 3 месяца ангиогенез в опытной группе также проходил значительно более активно, чем у животных первой группы: общая площадь сосудов составила  $13216,4 \text{ мкм}^2$ , а общий периметр стенки сосудов –  $9251,4 \text{ мкм}$ . Средний диаметр сосудов микроциркуляторного русла составил  $10,6 \text{ мкм}$ , что позволяет предположить начало дифференцировки части капилляров на прекапиллярные артериолы и посткапиллярные вены.

В 4 группе показатели активности ангиогенеза при использовании титановой мембраны с диаметром пор 1,0 мм также оказались значительно выше, чем при заживлении под кровяным сгустком. Через один месяц общая площадь сосудов составила  $18953,8 \text{ мкм}^2$ , а общий периметр стенки сосудов –  $12647,1 \text{ мкм}$ . Средний диаметр сосудов микроциркуляторного русла составил  $7,73 \text{ мкм}$ , что свидетельствует о более активной дифференцировке их в капилляры по сравнению с сосудами контрольной

группы. Через 3 месяца общая площадь сосудов составила 28478,2 мкм<sup>2</sup>, что в 3,5 раза выше данного показателя в контрольной группе. Соответственно, также значительно выше оказался показатель общего периметра стенок сосудов – 16841,7 мкм. Средний диаметр сосудов составил 9,91 мкм, что подтверждает начало формирования пре- и посткапиллярных сосудов в данных препаратах, а, следовательно, и более высокий уровень организации микроциркуляторного русла.

Показатели неоангиогенеза во второй группе оказались незначительно выше, чем в первой группе. Через один месяц площадь сосудов составила 8856,4 мкм<sup>2</sup>, общий периметр стенки сосудов – 5975,7 мкм, а средний диаметр сосудов – 7,82 мкм. Показатели площади сосудов и общий периметр стенки сосудов по сравнению с показателями животных, выведенных из эксперимента через 3 месяца, также выросли, составив 11479,3 мкм<sup>2</sup> и 7994,3 мкм соответственно. Средний диаметр сосудов составил 8,02 мкм.

Активность образования сосудов микроциркуляторного русла над титановой мембраной с диаметром отверстий 1,0 мм (пятая группа) через один месяц также сопоставима с показателями контрольной группы – общая площадь сосудов составила 6515,3 мкм<sup>2</sup>, общий периметр стенки сосудов – 1579,6 мкм, а средний диаметр сосудов – 7,14 мкм. Показатели ангиогенеза в данной группе оказались незначительно ниже, чем показатели контрольной группы через 3 месяца после начала эксперимента: общая площадь сосудов составила 7003,1 мкм<sup>2</sup>, общий периметр стенки сосудов – 1913,5 мкм, а средний диаметр сосудов – 7,09 мкм.

Ангиогенез в шестой группе через один месяц также протекал медленнее, что подтверждается результатами измерения общей площади сосудов – 5443,9 мкм<sup>2</sup> и их общего периметра – 1215,4 мкм. Средний диаметр сосудов составил 6,71 мкм, следовательно, в микроциркуляторном русле данных препаратов большую часть занимают капилляры мелкого калибра. Через 3 месяца показатели общей площади и общего диаметра сосудов, а также средний диаметр сосудов оказались незначительно выше, чем в образцах, полученных через один месяц после начала эксперимента и составили 6285,9 мкм<sup>2</sup>, 1398,1 мкм и 6,99 мкм соответственно.

Показатели ангиогенеза в седьмой группе также были значительно ниже, чем в контрольной, составив следующие значения: общая площадь сосудов – 5843,8 мкм<sup>2</sup>, общий периметр стенки сосудов – 1346,8 мкм, а средний диаметр сосуда – 6,84 мкм. Морфометрическое исследование показателей ангиогенеза, проведенное через 3 месяца после начала эксперимента, обнаружило, что они сопоставимы с показателями контрольной группы, и представлены следующими значениями: общая площадь сосудов – 7867,2 мкм<sup>2</sup>, общий периметр сосудистой стенки – 1751,5 мкм, средний диаметр сосудов – 7,60 мкм, что отражает дифференцировку микроциркуляторного русла по капиллярному типу (рис. 1).

### Влияние условий опыта на средний диаметр сосудов, мкм

Критерий Краскела-Уоллиса:

1 месяц: p-Value= 0,88; 3 месяца: p-Value= 0,11.

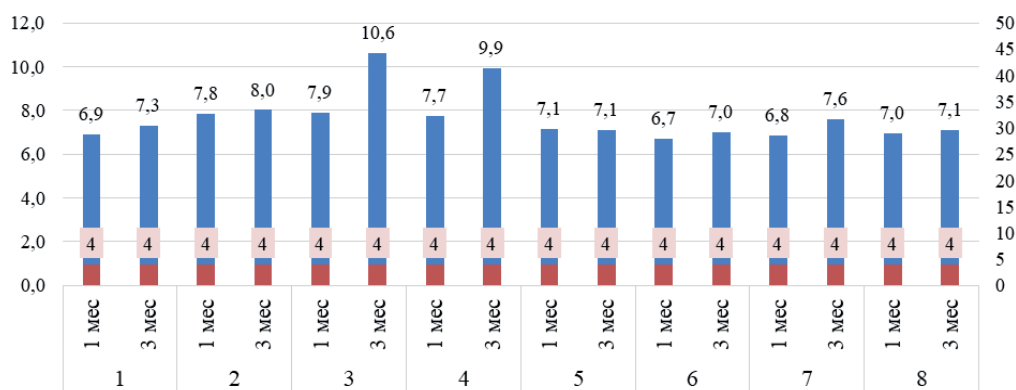


Рис. 1. Показатели общей площади среднего диаметра сосудов в гистопрепаратах во всех экспериментальных группах на всех этапах эксперимента.

При исследовании данных образцов из восьмой группы было обнаружено, что показатели ангиогенеза в данной группе сопоставимы с аналогичными значениями в контрольной группе: общая площадь сосудов – 6106,5 мкм<sup>2</sup>, общий периметр сосудистой стенки – 1698,3 мкм, а средний диаметр сосудов – 6,95 мкм. Общая площадь сосудов в микропрепаратах, полученных от животных данной опытной группы через 3 месяца после начала эксперимента, составила 6999,2 мкм<sup>2</sup>, что значительно меньше, чем общая площадь сосудов в контрольной группе, соответственно, общий периметр стенки сосудов также оказался меньше, и составил 1701,1 мкм. В совокупности эти показатели свидетельствуют о меньшей скорости ангиогенеза в опытной группе по сравнению с контролем. Средний диаметр сосудов составил 7,12 мкм, что сопоставимо с данным показателем в контрольной группе.

При оценке репарации костной ткани важным параметром определения уровня организации костной ткани является относительная плотность костной ткани. У животных первой группы, выведенных через один месяц, относи-

тельная плотность костной ткани, полученная при морфометрической оценке, составила 0,390 относительных единиц. Данный коэффициент свидетельствует об относительно невысокой плотности и состоятельности костной ткани в микропрепаратах, характерной для вновь образованной ткани. Через 3 месяца относительная плотность костной ткани, выраженная в относительных единицах, увеличилась на 14,97 % по сравнению с показателем, полученным при исследовании тканей животных, выведенных из эксперимента через 1 месяц, и составила 0,528.

По данному показателю значения выше были в 3, 4, 5 группе животных. Так, в третьей группе через один месяц относительная плотность костной ткани, выраженная в относительных единицах, составила 0,614, что в 1,5 раза превышает данный показатель в микропрепаратах контрольной группы и свидетельствует о большей дифференцировке и состоятельности костной ткани в данной опытной группе по сравнению с контрольной группой. Через 3 месяца показатель относительной плотности костной ткани в образцах составил 0,762 относительных единиц и оказался значительно выше данного показателя в микропрепаратах, полученных от животных первой группы.

В четвертой группе относительная плотность костной ткани в препаратах также оказалась значительно выше по сравнению с показателем первой группы и составила 0,639 относительных единиц. Через 3 месяца относительная плотность костной ткани, выраженная в относительных единицах, составила 0,803 и также оказалась значительно выше данного показателя в контрольной группе, что также подтверждает более высокий уровень организации костной ткани при использовании титановой мембраны с диаметром пор 1,0 мм и деминерализованного компонента.

В пятой группе через один месяц относительная плотность костной ткани составила 0,490 относительных единиц, что также превышает данный показатель в контрольной группе и свидетельствует о большей состоятельности костной ткани над титановой мембраной с диаметром отверстий 1,0 мм по сравнению с заживлением под кровяным сгустком. Через 3 месяца относительная плотность костной ткани в данных образцах составила 0,801 относительных единиц, что тоже выше, чем в образцах, полученных от контрольной группы и показывает большую состо-

тельность костной ткани над титановой мембраной.

В остальных группах показатель относительной плотности костной ткани был сопоставим с показателями контрольной группы. Так, во второй группе через один месяц относительная плотность костной ткани составила 0,378 относительных единиц, через 3 месяца составила 0,563 относительных единиц, что незначительно превышает данный показатель в 1 группе.

В шестой группе через один месяц относительная плотность костной ткани, выраженная в относительных единицах, составила 0,431, что превышает данный показатель в контрольной группе и, скорее всего, связано с наличием частиц минерализованного костнозамещающего материала. Через 3 месяца показатель относительной плотности составил 0,499 относительных единиц, что значительно меньше, чем соответствующий показатель контрольной группы.

В седьмой группе относительная плотность костной ткани составила 0,401 относительных единиц, что сопоставимо с показателем в контрольной группе. Через 3 месяца показатель относительной плотности костной ткани также оказался сопоставим с соответствующим показателем контрольной группы и составил 0,587 относительных единиц (рис. 2).

В восьмой группе относительная плотность костной ткани в группе, где заживление дефекта происходило под титановой мембраной с диаметром пор 1,0 мм и с использованием костного материала тотальной минерализации (bioOST Xenograft Mineral) составила 0,397 относительных единиц, значительно не отличаясь от соответствующего показателя в контрольной группе. Через три месяца относительная плотность костной ткани в данных образцах составила 0,503 относительных единиц, что незначительно меньше, чем аналогичный показатель контрольной группы и свидетельствует о меньшей состоятельности костной ткани при использовании титановой мембраны с диаметром отверстий 1,0 мм и костного материала тотальной минерализации.

Относительная плотность костной ткани, отн. ед.

Критерий Краскела-Уоллиса:

1 месяц: p-Value= 0,11; 3 месяца: p-Value= 0,072.

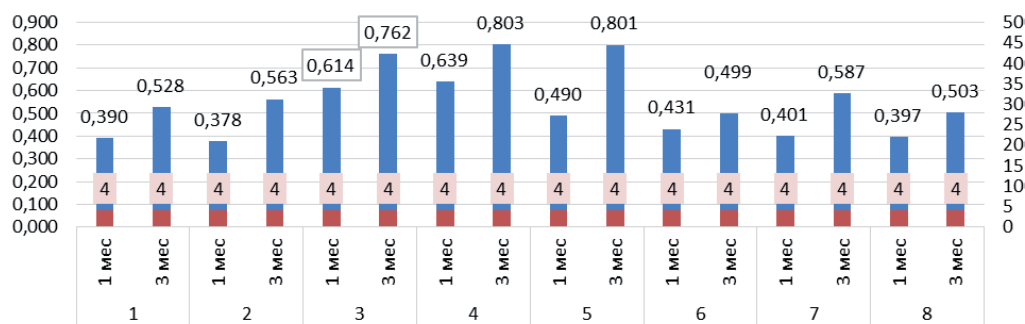


Рис.2. Показатели относительной плотности костной ткани в гистопрепаратах во всех экспериментальных группах на всех этапах эксперимента.

**Заключение.** Сравнительные характеристики архитектуры костнозамещающих материалов показали, что в четвертой группе относительная плотность костной ткани в препаратах оказалась значительно выше по сравнению с показателем контрольной группы и большинства остальных групп как через 1 месяц, так и через три, что также подтверждает более высокий уровень организации костной ткани при использовании титановой мембраны с диаметром пор 1,0 мм и деминерализованного компонента. Также стоит отметить, что показатели ангиогенеза выше, чем в контроле были в третьей группе и существенно выше, чем в контроле, наблюдались в четвертой группе.

На основе полученных данных, были сделаны следующие выводы:

1. Костные материалы для направленной регенерации с высоким содержанием коллагена показали более быструю и интенсивную репарацию, чем материалы с высоким содержанием кальций-фосфатных соединений. Так в экспериментальной группе животных, где применялись костные материалы субтотальной деминерализации, показатели ангиогенеза превысили показатели в контрольной группе в 2 раза.

2. Каркасные титановые мембраны в эксперименте на животных показали большую эффективность при направленной костной регенерации, чем коллагеновые мембраны, при этом эффективность титановых мембран не

зависит от диаметра отверстий, но диаметр отверстия необходимо учитывать при использовании материалов для направленной костной регенерации с разным размером гранул. Процесс новообразования кости по таким показателям, как завершение дифференцировки остеобластов (завершение остеогенеза), завершение ангиогенеза, процентное содержание коллагена I и III типа отмечается как при применении как коллагеновой, так и титановой мембраны.

3. При применении методов направленной костной регенерации для устранения дефектов альвеолярного гребня при атрофии II-IV степени в качестве барьерной и каркасной мембраны рекомендовано применять перфорированные титановые мембраны.

4. Выбор титановых мембран по принципу диаметра отверстий зависит от размера частиц костного наполнителя, применяемого в качестве костнозамещающего материала, при направленной костной регенерации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Работа выполнена в рамках государственного задания 03/1-835 ГЗ\_3 «Разработка материала на основе внеклеточного коллагенового матрикса, содержащего экзосомы, для индукции процессов регенерации костно-хрящевых структур млекопитающих» (2021-2023 гг.).**

#### Список источников

1. Urban IA, Monje A. Guided Bone Regeneration in Alveolar Bone Reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(2):331-338. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2019.01.003>
2. Васильев, М.Г. Исследование влияния пластических материалов на основе костного коллагена импрегнированного сульфатированными гликозаминогликанами на регенерацию костной ткани (экспериментально-клиническое исследование) : специальность 14.01.15,

14.01.24 : дис. ... канд. мед. наук / М.Г. Васильев. – Москва, 2011. – 168 с.

3. Эйзенбраун О.В., Тарасенко С.В. Сравнительный анализ реконструктивных операций альвеолярной кости традиционным методом и туннельным методом костной пластики. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2013;15(1-4):24-26.
4. Erverdi N, Motro M. Alveolar Distraction Osteogenesis. London: New York: Springer Heidelberg Dordrecht; 2015.

Статья поступила в редакцию 18.05.2023; одобрена после рецензирования 14.06.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 18.05.2023; approved after reviewing 14.06.2023; accepted for publication 27.06.2023.

#### Сведения об авторах:

Елдашев Джабраил Саид-Ахмедович, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: Zuhra.kataeva.95@mail.ru

Долгалева Александр Александрович, д. м. н., профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, начальник центра инноваций и трансфера технологий научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры клинической стоматологии с курсом ХС и ЧЛХ Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ Минздрава России; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., заведующий лабораторией регенеративной медицины научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Диденко Николай Николаевич, ассистент кафедры патологической физиологии  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Мусаев Марат Гаджимурадович, заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской  
стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: maratmusaev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-0765-0108

Саакян Кира Сааковна, студентка 6 курса направления подготовки «Медицинская биохимия»  
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»;  
e-mail: kirabo@inbox.ru

Тлябичева Бэла Хамзетовна, студентка 6 курса направления подготовки  
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»;  
e-mail: belatlybichevaa@gmail.com

© Т. А. Дотдаева, 2023  
УДК 616.98:578.834.1-036.21

## СЛОЖИВШАЯСЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА

Т. А. Дотдаева

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Осложнения новой коронавирусной инфекции Sars-Cov-2 стали глобальной проблемой. Ведущей патологией является поражение легких и сердца, приводящее к существенному ухудшению качества и продолжительности жизни. Изучение звеньев патогенеза с выявлением триггера развития постковидных поражений легких и сердца представляет первостепенную задачу. Существующие многочисленные исследования и сообщения вносят значительный вклад в процесс поиска идеальной терапии последствий новой коронавирусной инфекции. Однако проблема по-прежнему остается актуальной.

**Ключевые слова:** Sars-Cov-2, фиброз, внеклеточный матрикс, гиалуроновая кислота, коллаген, PIINP, TGF- $\beta$ , пирфенидон, нинтеданиб, преднизолон, бовгиалуронидаза азоксимер.

**Для цитирования:** Дотдаева Т. А. СЛОЖИВШАЯСЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):63-68.

---

## ESTABLISHED PRACTICE IN THE TREATMENT OF POST-COVIDIAN LESIONS OF THE LUNG AND HEART

T. A. Dotdaeva

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

**Abstract.** Complications of the new Sars-Cov-2 coronavirus infection have become a global problem. The leading pathology is lung and heart damage, leading to a significant deterioration in the quality and duration of life. Studying the links of pathogenesis with the identification of the trigger for the development of post-coviral pulmonary and cardiac lesions is of paramount importance. Existing numerous studies and reports contribute significantly to the process of finding the ideal therapy for the consequences of a new coronavirus infection. However, the problem still remains relevant.

**Keywords:** Sars-Cov-2, fibrosis, extracellular matrix, hyaluronic acid, collagen, PIINP, TGF- $\beta$ , pirfenidone, nintedanib, prednisolone, bovgyaluronidase azoximer.

**For citation:** Dotdaeva T. A. ESTABLISHED PRACTICE IN THE TREATMENT OF POST-COVIDIAN LESIONS OF THE LUNG AND HEART. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):63-68.

---

**Н**овая коронавирусная инфекция, выявленная в декабре 2019 года, привнесла в жизнь всего человечества масштабные изменения. На момент написания

данной работы в мире зарегистрировано 665 млн пациентов, инфицированных Sars-Cov-2. Разрушительным стала не только сама инфекция, но и ее последствия. По-

сле разрешения болезни у части пациентов сохраняется симптомокомплекс, проявляющийся нарушением функций различных органов и систем: нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечного тракта и почек [6]. Научное сообщество не пришло к общему мнению по терминологии данного комплекса. Имеются такие определения этого состояния, как «постковидный синдром» [2] «длительный Covid-19» [9, 11] «пост-острый Covid-19» [9]. Тем не менее, ряд авторов считают, эти определения синонимами, другие рассматривают постковидный синдром как осложнение новой коронавирусной инфекции, а длительный Covid-19 хронической персистенцией вируса в организме [11]. В МКБ 10-го пересмотра внесена нозологическая единица «состояние после Covid-19 неуточненное/постковидный синдром/постковидное состояние» [34].

Наиболее серьезными проявлениями постковидного синдрома, по вполне понятным причинам, является поражение лёгочной ткани, а также сердечно-сосудистой системы, так как вирус Sars-Cov-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2, которые обильно экспрессированы как в лёгочной ткани, так и в сердце [3, 4, 7, 8, 15, 16, 42]. Было проведено когортное исследование, в котором участвовало 457 пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести с подтвержденным Covid-19 методом полимеразной цепной реакции. При наблюдении в течение 30 дней от начала заболевания у 397 пациентов (86,87 %) был установлен фиброз легких. При этом разрешение фиброза наблюдалось только у 126 пациентов (31,74 %) в течение 120 дней [30].

Фиброзные изменения сердца и легких обусловлены дисбалансом между секрецией, изменением и деградацией экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [17, 28]. Кроме того, ЭЦМ может регулировать локальные факторы роста, такие как эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), фактор роста фибробластов (FGFs) и др. Внеклеточный или экстрацеллюлярный матрикс (ВКМ/ЭЦМ) представлен двумя компонентами – интерстициальным соединительным матриксом и базальной мембраной, отделяющей эпителий от окружающего матрикса [28]. Матрикс интерстициальной соединительной ткани состоит из эластина, тенасцина С, протеогликанов, гликозаминогликанов, фибронектина и коллагена I типа. Базальная мембрана представлена ламининами, гепарансульфат протеогликанами, энтактином (нидогеном), коллагеном IV типа и гликопротеинами, такими как интегрины и гемидесмосомы [28]. Среди них, основными молекулами ВКМ, рассматриваемыми в контексте новой коронавирусной инфекции, являются гликозаминогликаны, в частности гиалуроновая кислота и коллагены.

Развитие острого респираторного дистресс-синдрома с последующим формированием фи-

броза легких связывают с «разладом» в процессе синтеза и распада гиалуроновой кислоты [6]. Гиалуроновая кислота или гиалуронан (ГК) представляет собой полисахарид, содержащийся в большинстве соединительных тканей. Молекула ГК очень гигроскопична и способна поглощать воду в 1000 раз превышающую её молекулярную массу, и при связывании с водой полученный гидрогель приобретает жесткое вязкое качество, подобное желе [23, 26].

В синтезе гиалуроновой кислоты участвует фермент гиалуронсинтетаза, кодируемый генами HAS1, HAS2, HAS3 [22]. В противовес, в организме существует фермент гиалуронидаза, участвующий в деградации гиалуроновой кислоты, кодируемый 6 генами – HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, SPAM1 и HYALP1 [22, 41]. Однако свою ферментативную активность в отношении гиалуронана продемонстрировали только ферменты гиалуронидаз, кодируемых генами HYAL1 (лизосомальная гиалуронидаза) и HYAL2 (мембраносвязанная гиалуронидаза) [23, 41]. При этом активность гиалуронидаз, кодируемых HYAL1 и HYAL2 зависит от CD44, рецептора гиалуроновой кислоты, поскольку баланс гиалуроновой кислоты регулируется по принципу обратной отрицательной связи: гиалуронан стимулирует CD44, который в ответ инициирует выработку гиалуронидаз [12, 25].

Цитокиновый шторм, возникающий при Covid-19, высвобождает «пул» провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и др., что приводит к гиперэкспрессии HAS2 [16, 21, 42]. В образцах бронхоальвеолярного лаважа пациентов с новой коронавирусной инфекцией была обнаружена выраженная активация генов HAS1 (в 9113 раз), HAS2 (в 493 раза) и HAS3 (в 32 раза), а также подавление гена CD44, кодирующего рецептор CD44, необходимого для деградации гиалуроновой кислоты и гена, кодирующего внеклеточную гиалуронидазу HYAL2 (в 11 и 5 раз соответственно) [23]. А значит, возможно потенциальное повышение уровня гиалуроновой кислоты в бронхоальвеолярном пространстве. При патологоанатомическом исследовании легких пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, продемонстрировано наличие желеобразного содержимого, характеризующегося выраженной вязкостью, что связано с повышенным содержанием гиалуроновой кислоты [7, 16, 23, 26].

Иным структурным белком ВКМ, является гликопротеин – коллаген. Существует несколько типов коллагена, но наиболее чаще встречающиеся и составляющие около 80-90 % от всех типов считаются I, II и III. В норме, во время заживления ран синтез коллагена увеличивается и прекращается, когда он накапливается в органах в необходимом количестве [28]. При фиброзе, наоборот, синтез коллагена преобладает над его деградацией. В частности, при фиброзе легких и миокарда основными представителями колла-

генов являются I и III типы [5, 14, 28]. Коллаген I типа отвечает за жесткость, а III типа за эластичность [14]. Маркерами образования коллагенов выступают карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (PICP) и аминоконцевой пропептид проколлагена типа III (PIIINP) [5, 14, 17, 28]. В зарубежном исследовании установлено отложение коллагена в образцах легких пациентов с новой коронавирусной инфекцией [28]. В исследовании бронхоальвеолярной жидкости через сутки после начала ОРДС выявлены профибротические маркеры: С-концевой пропептид коллагена типа I, N-концевой пропептид проколлагена типа III, TGF- $\beta$ , а также альвеолярные фиброциты и фибробласты, которые коррелировали со смертностью [39].

Нормальный гомеостаз ЭЦМ регулируется различными медиаторами и цитокинами, к одним из ключевых относится трансформирующий фактор роста- $\beta$ . TGF- $\beta$ , относящийся к семейству димерных полипептидов, продуцируется моноцитами, макрофагами и фибробластами [13]. Активация TGF- $\beta$  происходит посредством интерлейкина-13 (IL-13), вырабатываемого при цитокиновом шторме [1, 24]. Существует несколько изоформ TGF- $\beta$  – TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3. Стимулируя дифференцировку фибробластов в миофибробласты TGF- $\beta$ 1, приводит к легочному фиброзу [29]. TGF- $\beta$ 1 вовлекается в процесс формирования фиброза легких путем активации Smad-зависимых и Smad-независимых сигнальных путей. Индукция фиброза связана с непосредственным увеличением синтеза коллагена и других компонентов ЭЦМ [1, 17, 40]. При хронических заболеваниях легких, таких как идиопатический легочный фиброз, обнаружен повышенный синтез TGF- $\beta$  и его корреляция с тяжестью заболевания [19].

В недавнем исследовании также продемонстрирована корреляционная связь уровней TGF- $\beta$ 1 и CTGF (фактор роста соединительной ткани) с тяжестью заболевания пациентов с Covid-19. При чем уровни данных показателей были повышены и в 1-й, и на 7-й день, и далее только повышались в сравнении с уровнями скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, тропонина-I и D-димера [29].

Изучение звеньев патогенеза с выявлением триггера развития постковидных поражений легких и сердца является первостепенной задачей. Существующие многочисленные исследования и сообщения вносят значительный вклад в процесс поиска идеальной терапии осложнений новой коронавирусной инфекции. Однако проблема по-прежнему остается актуальной. В связи с чем, учитывая, что отсутствуют четкие протоколы по профилактике и лечению подобных изменений, все рекомендации экстраполированы с соответствующих руководств по лечению интерстициальных заболеваний легких. Существует ряд работ по опыту применения антифибротических препаратов при поражениях легких и сердца, у

пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

В настоящее время ведутся различные исследования по изучению эффективности препаратов, применяемых при идиопатическом фиброзе легких на постковидные поражения. В рандомизированных контролируемых клинических испытаниях проводится изучение нинтеданиба и пирфенидона в аспекте лечения постковидного фиброза легких (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04541680, NCT4619680, NCT04607928).

Нинтеданиб, являясь мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ, блокирует рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), посредством которых реализуется активность киназ. Конкурентно связываясь с АТФ-связывающим участком этих рецепторов, нинтеданиб подавляет нерегулируемую пролиферацию фибробластов и миофибробластов, трансформацию фибробластов в миофибробласты и миграцию, а также снижает синтез и отложение белков ВКМ [32, 36]. Также нинтеданиб влияет на чрезмерную экспрессию IL-1 $\beta$  и IL-6, играющих не последнюю роль в фиброгенезе [36].

Механизм действия пирфенидона малоизучен. По имеющимся данным, путем ингибирования TGF- $\beta$ 1, пирфенидон угнетает пролиферацию, дифференциацию и секрецию фибробластов, тем самым сокращая продукцию коллагена и гиалуроновой кислоты [35].

В процессе ретроспективное когортное исследование, в котором пациентов после Covid-19 оценивают на наличие и степень выраженности легочного фиброза при лечении противовоспалительными и антифибротическими препаратами. В частности, преднизолона в суточной дозировке 20 мг в монотерапии, а также в комбинации с колхицином и пирфенидоном, вместе и по отдельности (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05648734).

Также ведется рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности низких доз стероидов, а именно преднизолона в суточной дозировке 20 мг, в течение 14 дней при лечении фиброза легких после Covid-19 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04551781).

Преднизолон, как возможный препарат для лечения фиброза, вероятно, выбран за счет влияния на процесс образования тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, а также ингибирования синтеза IL-1, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR) [20].

Английскими учеными было проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование пациентов с диагнозом «организуемая пневмония» через 6 недель после выписки из инфекционного стационара Covid-19 на выявление фиброза легких после лечения преднизолоном. Авторы преследовали цель предотвра-

тить развитие фиброза с нарушением функции легких. Полученные итоги свидетельствуют об улучшении показателей форсированной жизненной емкости легких, а также о выраженной положительной динамике по данным рентгенологического исследования [33].

Филлипинские ученые опубликовали данные клинического случая, в котором пациентка с постковидным фиброзом легких получала нинтеданиб в суточной дозировке 300 мг. Оценивались показатели теста 6-минутной ходьбы, функционального теста легких и результатов КТ грудной клетки. Оценка результатов велась до лечения, спустя месяц и через 6 месяцев после начала лечения. Уже через месяц отмечено улучшение функциональных возможностей, а при последующем наблюдении выраженный регресс паттернов легочного фиброза на компьютерной томографии грудной клетки и улучшения переносимости физических нагрузок [31].

Соответствующие результаты получены в клиническом наблюдении японских ученых. Наблюдение проводилось за 78-летней пациенткой с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. На 65-й день болезни к стероидной терапии был добавлен нинтеданиб в суточной дозировке 300 мг с последующим переходом на 200 мг в сутки в связи с побочным действием. Через 3 месяца наблюдения отмечается повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение показателей функции легких [36].

В Японии проведено интервенционное исследование пациентов с тяжелой пневмонией после Covid-19, осложненной лёгочным фиброзом, нуждающихся в искусственной вентиляции легких. Было сформировано две группы по 30 человек: контрольная и группа, получавшая нинтеданиб. Первичной конечной точкой была 28-дневная смертность после начала ИВЛ. Вторичными конечными точками установлены продолжительность искусственной вентиляции легких, объем повреждения легких и частота нежелательных явлений. По первичной конечной точке и частоте нежелательных побочных реакций никаких существенных различий выявлено не было. Между тем, отмечалось сокращение длительности пребывания на аппарате ИВЛ, а также уменьшение объема поражений на КТ в группе, получавшей антифибротическую терапию [38].

Saha A. et al. опубликовали результаты лечения лёгочного фиброза после ОРДС, вызванного H1N1, комбинацией пирфенидона, азитромицина и преднизолона. Первые три недели пациенты получали только преднизолон, затем к терапии были добавлены азитромицин в дозировке 500 мг три раза в неделю и пирфенидон в суточной дозировке 2,4 г с переходом на 600 мг. Че-

рез год лечения и наблюдения у всех пациентов отмечено улучшение показателей функции легких, повышение толерантности к физическим нагрузкам, а также отсутствие прогрессирования фиброзных изменений по данным компьютерной томографии [37].

Еще одним препаратом, привлекающим внимание в свете долгосрочных последствий Covid-19, является бовгиалуронидаза азоксимер.

Бовгиалуронидаза азоксимер представляет собой конъюгат гиалуронидазы и фермента, производных группы N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Механизм действия основан на деполимеризации гликозаминогликанов – основных субстратов гиалуронидазы, а именно гиалуроновой кислоты в контексте Covid-19. Указанные процессы приводят к дисрегуляции продукции коллагена [20].

В недавнем открытом проспективном контролируемом сравнительном многоцентровом клиническом исследовании DISSOLVE (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04645368) оценивалась безопасность и эффективность данного препарата на амбулаторном этапе. В результате отмечено улучшение показателей форсированной жизненной емкости легких и насыщения крови кислородом, а также переносимости физических нагрузок [18]. В другом наблюдательном исследовании оценивалось влияние бовгиалуронидазы азоксимера на стационарном этапе на пациентов с пневмонией со средней и тяжелой степенью тяжести, сроки назначения – 21,9±6,8 день болезни Covid-19. В данном исследовании отмечено существенное улучшение показателей по приросту насыщения кислородом крови у более молодых пациентов с более выраженным снижением сатурации, а также при назначении в более ранние сроки заболевания, не позднее 3-х недель от начала Covid-19. Последнее наблюдение, вероятно, связано с гистологическими фазами острого респираторного дистресс-синдрома, ведь как известно пролиферативная фаза, за которой следует фибротическая, заканчивается к концу третьей недели [16].

**Заключение.** К сожалению, новая коронавирусная инфекция Sars-Cov-2 и её последствия стали своего рода «бичом» всемирной системы здравоохранения. Но каждый новый день приносит новые знания и опыт. Принципиально правильное понимание механизмов формирования постковидных поражений легких и сердца, даст оптимальное решение проблемы, а также позволит свести к минимуму долгосрочные последствия Covid-19.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О. и др. Фиброз легких у перенесших COVID-19: ингибиторы гистоновых деацетилаз как перспективная терапевтическая стратегия. *Вопросы*

*биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021;24(8):3-12.

<https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-01>

2. Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Батюшин М.М. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Между-

- народного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4694. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4694>
3. Бурячковская И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В., Доценко Ю.В. Влияние сулодексида на состояние эндотелия и клеток крови у больных COVID-19. *Терапия*. 2022;8(7):33-43. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.33-43>
  4. Дотдаева Т.А., Батулин В.А. Постковидные поражения легких и сердца. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):41-48.
  5. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):42-47. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-42-47>.
  6. Жестков А.В., Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Золотов М.О. Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(2):81-84. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84>
  7. Игнатова Г.Л., Петухова А.Ю., Новикова Л.Н., Середа В.П., Теплова Н.В., Мубаракшина О.А. Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22. *Пульмонология*. 2022;32(5):774-781. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781>
  8. Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Корневская И.В. Легочный фиброз как исход COVID-19 пневмонии. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2021;18(4):413-421. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-413-421>
  9. Курбаналиев М.К., Поцелуева Т.А., Лях Е.А., Штонда Д.А., Родионова И.В., Скворцов В.В. Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме. *Лечащий Врач*. 2022;10(25):16-20. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.003>
  10. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021;31(5):653-662. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662>
  11. Методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Утверждены на XVI национальном конгрессе терапевтов 18.11.2021.
  12. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016;(2):206-216.
  13. Олигосахариды и дендритные клетки. [Электронный ресурс]. <https://medgel.ru/article/1000034/>. (Дата обращения: 02 января 2023).
  14. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Иванова А.В., Авраменко О.Е., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Значение N-концевого пропептида проколлагена III типа для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2494. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2494>
  15. Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Прогрессирующий фиброз легких в период пандемии: оценка факторов риска и современные подходы к лечению. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;1:6-11. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00026>
  16. Соловьева А.В., Коршунова Л.В., Шурпо Е.М., Наместникова А.С. Перспективы гиалуронидазной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением легких. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2022;30(3):313-322. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ101242>
  17. Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В., Красильникова С.В., Овсянников Д.Ю. и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор). *Соврем. технол. мед.* 2019;2. [Электронный ресурс]. <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-sostoyaniya-ekstratsellyulyarnogo-matriksa-i-metody-ih-issledovaniya-obzor>. (Дата обращения: 02.01.2023).
  18. Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В. и др. Эффективность и безопасность применения бовигвалуонидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология*. 2023;33(1):52-63. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63>
  19. Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease. *Chest*. 2004;125(2):754-765. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.754>
  20. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):807. Published 2021 Aug 17. <https://doi.org/10.3390/ph14080807>
  21. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management [published correction appears in *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944]. *BMJ*. 2021;374:n1648. Published 2021 Jul 26. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
  22. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol*. 2001;20(8):499-508. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(01\)00172-x](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(01)00172-x)
  23. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. Published 2020 Jul 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>

24. Gustavo Ramírez-Martínez, Luis Armando Jiménez-Álvarez, Alfredo Cruz-Lagunas, Sergio Ignacio-Cortés, et al. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- $\beta$  in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. Aug 2022.352-368. <http://doi.org/10.1089/jir.2021.0222>
25. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem*. 2007;282(8):5597-5607.
26. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, Cajander S, Dorofte L, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem*. 2020 Nov 6;295(45):15418-15422. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015967>
27. Isacke CM, Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002 Jul;34(7):718-21. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(01\)00166-2](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(01)00166-2)
28. Jia-Jia Huang, Chu-Wen Wang, Ying Liu, Ying-Ying Zhang, Nai-Bin Yang, et al. Role of the extracellular matrix in COVID-19. *World J Clin Cases*. 2023;11(1):73-83.
29. Laloglu E, Alay H. Role of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor levels in coronavirus disease-2019-related lung Injury: a prospective, observational, cohort study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022 Jul 25;55:e06152021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0615-2021>
30. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res*. 2021 Jul 9;22(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6>
31. Lomanta JMJ, Quinto ML, Urquiza SC, Santiagué JM. Pulmonary Function and Chest Computed Tomography (CT) Scan Findings After Antifibrotic Treatment for COVID-19-Related Pulmonary Fibrosis. *Am J Case Rep*. 2022 Feb 13;23:e934830. <https://doi.org/10.12659/AJCR.934830>
32. Lutz W, Eva W, Alexander P, Gisela S, Katrin EH, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2015;45:1434-1445. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174914>
33. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):799-806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>
34. mkb-10.com. [Электронный ресурс]. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>. (Дата обращения: 02.01.2023)
35. Roach KM, Castells E, Dixon K, Mason S, Elliott G, et al. Evaluation of Pirfenidone and Nintedanib in a Human Lung Model of Fibrogenesis. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 12;12:679388. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.679388>
36. Ogata H, Nakagawa T, Sakoda S, Ishimatsu A, Taguchi K, et al. Nintedanib treatment for pulmonary fibrosis after coronavirus disease 2019. *Respirol Case Rep*. 2021 Mar 30;9(5):e00744. <https://doi.org/10.1002/rcr2.744>
37. Saha A, Vaidya PJ, Chavhan VB, Achlerkar A, Leuppi JD, Chhajed PN. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018;35(1):85-90. <https://doi.org/10.36141/svld.v35i1.6393>
38. Umemura Y, Mitsuyama Y, Minami K, Nishida T, Watanabe A, et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021 Jul;108:454-460. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.055>
39. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzankis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Sep;20(3):2557-2560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>
40. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, Collete M, da Silva FPG, et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- $\beta$  Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 24;23(1):168. <https://doi.org/10.3390/ijms23010168>
41. Kaneiwa T, Mizumoto S, Sugahara K, Yamada S. Identification of human hyaluronidase-4 as a novel chondroitin sulfatase that preferentially cleaves the galactosaminidic linkage in the trisulfated tetrasaccharide sequence. *Glycobiology*. 2010;20(3):300-309. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwp174>
42. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

Статья поступила в редакцию 18.04.2023; одобрена после рецензирования 14.05.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 18.04.2023; approved after reviewing 14.05.2023; accepted for publication 27.06.2023.

#### Сведения об авторах:

Дотдаева Танзиля Адамовна, аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: tanzilya\_dotdaev@mail.ru



© Коллектив авторов, 2023  
УДК: 616.85-03:616-006-085-06-07

## **УЧАСТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ**

**Н. К. Хайдаров, М. М. Раимова, Н. Н. Панжиева**

Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

**Аннотация.** Химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) – наиболее частое и тяжелое осложнение, возникающее в результате проведения химиотерапии онкологических заболеваний. Химиоиндуцированная полинейропатия это системная нейротоксичность, которая оказывает влияние на проводимую противоопухолевую терапию, а также значительно снижает качество жизни онкологических больных. С момента выявления нейротоксичности механизмов, лежащих в основе полинейропатии, вызванной химиотерапией. В последние годы появляется все больше доказательств причастности окислительного стресса и митохондриальной дисфункции к развитию ХИПН. В этой статье рассматривается роль окислительного стресса и митохондриальной дисфункции в патогенезе ХИПН, развивающейся во время терапии рака яичников. Авторы обсуждают потенциальные механизмы, с помощью которых окислительный стресс и митохондриальная дисфункция могут способствовать развитию ХИПН, включая повреждение аксонального транспорта и ионных каналов, активацию провоспалительных путей и апоптоз нейрональных клеток. Кроме того, в статье изучены потенциальные терапевтические мишени, направленные на снижение окислительного стресса и митохондриальной дисфункции для предотвращения или смягчения симптомов ХИПН. Такие стратегии включают использование антиоксидантов, агентов, нацеленных на митохондрии, и изменения образа жизни. Выяснение патогенетических механизмов ХИПН в конечном итоге приведет к разработке таргетных методов лечения для профилактики и лечения этого изнурительного состояния.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, химиоиндуцированная полинейропатия, митохондриальная дисфункция, биомаркеры, нейрофиламенты.

**Для цитирования:** Хайдаров Н. К., Раимова М. М., Панжиева Н. Н. УЧАСТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):69-73.

## **PARTICIPATION OF OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CHEMOINDUCED POLYNEUROPATHY DEVELOPING DURING OVARIAN CANCER THERAPY**

**N. K. Khaydarov, M. M. Raimova, N. N. Panjjeva**

Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

**Abstract.** Chemoinduced polyneuropathy (CIPN) is the most common and severe complication resulting from cancer chemotherapy. Chemoinduced polyneuropathy is a systemic neurotoxicity that affects the ongoing antitumor therapy, and significantly reduces the quality of life of cancer patients. Since the discovery of the neurotoxicity of anticancer therapy, no clear pathogenetic mechanisms underlying chemotherapy-induced polyneuropathy has gone described. In recent years, there has been increasing evidence of the involvement of oxidative stress

and mitochondrial dysfunction in the development of CIPN. This article examines the role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of CIPN during ovarian cancer therapy. We discuss potential mechanisms by which oxidative stress and mitochondrial dysfunction may contribute to the development of CIPN, including damage to axonal transport and ion channels, activation of pro-inflammatory pathways, and neuronal cell apoptosis. In addition, we are exploring potential therapeutic targets to reduce oxidative stress and mitochondrial dysfunction to prevent or alleviate CIPN symptoms. Such strategies include the use of antioxidants, mitochondria-targeting agents, and lifestyle changes. Elucidation of the pathogenetic mechanisms of CIPN will eventually lead to the development of targeted therapies to prevent and treat this debilitating condition.

**Keywords:** oxidative stress, chemoinduced polyneuropathy, biomarkers, neurofilaments.

**For citation:** Khaydarov N. K., Raimova M. M., Panjjeva N. N. PARTICIPATION OF OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CHEMOINDUCED POLYNEUROPATHY DEVELOPING DURING OVARIAN CANCER THERAPY. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):69-73.

**Х**имиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) остается одним из наиболее частых проявлений нейротоксичности, которая повреждает периферические двигательные, чувствительные и вегетативные нейроны [1]. Частота распространенности ХИПН до сих пор остается неясной, но по данным проведенных исследований ХИПН развивается у 30-40 % пациентов, проходящих курсы химиотерапии [2]. Наиболее нейротоксичными считаются препараты из группы платины, таксаны, алкалоиды барвинка и ингибиторы протеасом. По данным Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI) ХИПН является одной из главных причин снижения дозы противоопухолевого препарата вплоть до полного прекращения химиотерапии [3]. Симптомы повреждения периферической нервной системы проявляются двигательными, чувствительными и вегетативными расстройствами, которые в зависимости от типа поврежденного волокна проявляются в виде положительного или отрицательного симптома [4]. Тяжесть течения полинейропатии может быть разной в зависимости от препарата, применяемого в химиотерапии, но физическое повреждение периферических нервов химиотерапевтическим лекарством остается общим механизмом, приводящим к развитию заболевания [5]. В результате физического повреждения нейронов противоопухолевыми препаратами начинается функциональное нарушение в них, из-за окислительного стресса в процесс включается дополнительный механизм – митохондриальная дисфункция и запускается процесс апоптоза.

Целью данного исследования является представление информации о возможной роли окислительного стресса и связанных с ним патогенетических механизмов, на основе существующих экспериментальных данных.

**Результаты и обсуждение.** Всем известным фактом считается то, что противоопухолевые препараты продуцируют активные формы кислорода для запуска апоптоза в раковых клетках [6]. Но отрицательным моментом является то, что активные формы кислорода, которые образуются во время получения химиотерапии, оказывают

влияние и на нормальные клетки и ткани организма проявляясь в виде нейротоксичности, а также токсичности других органов и систем. Индивидуальные функциональные и структурные особенности периферической нервной системы делают ее наиболее восприимчивой к накоплению химиотерапевтических препаратов и других токсических веществ. Также причиной восприимчивости периферической нервной системы к нейротоксичности является отсутствие гематоэнцефалического барьера в отличие от центральной нервной системы, слабость клеточной антиоксидантной защиты, лимфодренажной системы. Все это делает периферическую нервную систему склонной к токсическим воздействиям [7]. Также известно, что функциональные и структурные нарушения, которые вызывают цитостатики, стимулируют выработку свободных радикалов в митохондриях. Выработка свободных радикалов способствует возникновению окислительного стресса и вызывает повреждение нейронов в виде демиелинизации, митохондриальной дисфункции, повреждения микротрубочек и апоптоза [8].

Вызванная цитостатиками митохондриальная дисфункция и возникновение окислительного стресса опосредуют повреждение периферических нервов. Опосредованная окислительным стрессом нейродегенерация и демиелинизация могут проявляться в виде истощения антиоксидантной защиты, разрушения микротрубочек, активации ионных каналов, демиелинизации, нейровоспаления и гибели нейронов [9].

**Митохондриальная дисфункция.** Несколько экспериментальных исследований на животных показывают, что митохондриальная дисфункция связана с химиотерапией. Гистологическое и микроскопическое изучение срезов периферических нервов животных, получавших химиотерапевтические препараты, показало увеличенные и вакуолизованные митохондрии, наличие которых указывает на апоптоз нейронов. Индуцированный паклитакселом апоптоз в основном обусловлен высвобождением цитохрома С. Недостаток фратаксина и потеря ферментов антиоксидантной защиты были продемонстрированы как механизм полинейропатии индуцированной препаратами платины [10].

В исследованиях ХИПН *in vitro*, так и *in vivo* сообщалось о митохондриальной дисфункции, ха-

рактирующей снижением мембранного потенциала митохондрий, нарушением выработки АТФ и увеличением образования активных форм кислорода (АФК) [2, 3]. Было показано, что ингибирование функции митохондрий химиотерапевтическими агентами, такими как паклитаксел и цисплатин, вызывает окислительный стресс и запускает пути апоптоза в нервных клетках [4, 5]. Клинические испытания, изучающие эффективность антиоксидантной терапии при ХИПН, дали неоднозначные результаты: в некоторых исследованиях сообщалось о значительном улучшении симптомов невропатии и скорости нервной проводимости, в то время как другие не обнаружили существенных различий по сравнению с плацебо [8, 9].

*Окислительный стресс при ХИПН: специфические биомаркеры.* Экспериментальные данные подтверждают участие окислительного стресса, опосредованного митохондриями, в развитии повреждения периферических нервов. Рассмотрение этих механизмов может быть полезно для выявления новых биомаркеров полинейропатии и, таким образом, увеличивает шансы на разработку и начало улучшенных терапевтических алгоритмов. В настоящее время диагностика основана в основном на клиническом обследовании и электрофизиологических изменениях для мониторинга ХИПН, поэтому выявление новых патогенетических механизмов заболевания будет полезно для выявления новых биомаркеров, с помощью которых можно выявить начало и прогрессирование заболевания на более ранней стадии [11].

В течение последнего десятилетия количество исследований по биомаркерам ХИПН увеличилось, они все еще не включены для применения в клинической практике. Мы представляем обзор специфических биомаркеров ХИПН у людей и их значение в клинической практике.

*Нейрофиламенты.* Нейрофиламенты – это промежуточные филаменты белки, находящиеся в цитоплазме нейронов. Нейрофиламенты имеют размер 10 нм в диаметре. Нейрофиламенты вместе с микротрубочками образуют цитоскелет нейронов. Они обеспечивают структурную поддержку и регуляцию диаметра аксонов, который влияет на скорость нервной проводимости. Различают 5 типов нейрофиламентов человека: периферин, интернексин, белок нейрофиламента L, белок нейрофиламента M, белок нейрофиламента H [12].

Недавно белки нейрофиламентов были изучены у взрослых с ХИПН. В исследовании 43 пациентов, получавших химиотерапию препаратом платины, оценивали уровень белка нейрофиламента L (NfL) и тяжесть течения ХИПН в сыворотке крови с помощью исследований нервной проводимости на протяжении всей терапии. Средние уровни NfL в сыворотке крови увеличивались по мере прогрессирования заболевания, при этом значительные различия в NfL в сыворотке крови между ХИПН низкой степени (0-2) и ХИПН высо-

кой степени ( $\geq 3$ ) через 6 месяцев показали 80 % чувствительность для выявления ХИПН [13].

*Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF).* BDNF – это белок относящийся к нейротрофинам, веществам, стимулирующим и поддерживающим развитие нейронов. BDNF действует на определенные нейроны центральной и периферической нервной систем. Уровень BDNF оценивался при ХИПН у 25 пациентов с множественной миеломой, которые получали химиотерапию бортезомибом. У восьми пациентов, у которых диагностировали ХИПН, средние уровни BDNF были ниже ( $2,16 \pm 0,72$  против  $4,62 \pm 0,61$  нг / мл,  $p=0,007$ ), и у них было больше шансов на снижение по сравнению с исходным уровнем BDNF ( $-1,67 \pm 0,67$  против  $0,41 \pm 0,71$ ,  $p=0,02$ ), чем у пациентов без ХИПН [14].

*Фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF).* NGF – это белок, который поддерживает жизнеспособность нейронов, стимулирует их развитие и активность. В исследовании с 23 онкологическими больными, получавшими химиотерапию с препаратами из группы таксанов и платины, уровни NGF снижались после четырех-шести циклов химиотерапии, и данное снижение было связано с тяжестью ХИПН по результатам исследований нервной проводимости [15].

*Маркеры воспаления.* Иммунная система непосредственно участвует в развитии ХИПН. У 67 пациентов с онкологической патологией молочных желез, получавших препараты из группы таксанов, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови было выше у пациентов с ХИПН, чем у пациентов без ХИПН [16]. При анализе цитокинов у 55 пациентов с раком молочной железы, получавших химиотерапию паклитакселом и цисплатином, высокий уровень IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-8 и низкий уровень IL-10 и IL-6 были связаны с симптомами ХИПН [17].

Повышенные маркеры окислительного стресса наблюдались на животных моделях ХИПН, включая более высокие уровни малонового диальдегида (MDA) и сниженные уровни глутатиона (GSH), что указывает на нарушение баланса между системами антиоксидантной защиты и производством активных форм кислорода (АФК) [6, 17].

Мы описали роль окислительного стресса, биомаркеры ХИПН, а также сывороточные белки. Биомаркеры сывороточных белков, такие как NfL, BDNF, NGF, все связаны с ХИПН и могут легко проводиться и использоваться в клинической практике. Однако эти исследования были ограничены небольшими выборками и различиями в измерении ХИПН между исследованиями. Проспективные исследования этих биомаркеров с использованием объективных показателей ХИПН были бы полезны для подтверждения их клинической полезности. Кроме того, следует продолжать использовать доклинические модели для выявления белковых биомаркеров, которые могут быть подтверждены у людей.

Ограничением исследований является то, что не существует стандартного метода диагностики ХИПН. В большинстве исследований для оценки ХИПН использовалась шкала токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), которая не обладает чувствительностью и может варьироваться в зависимости от оцениваемого. В целом, существует много перспективных биомаркеров, которые могут быть ценными инструментами для помощи в выявлении, стратификации риска и разработке лекарств. В будущих исследованиях следует уделять внимание широкомасштабной валидации этих биомаркеров с использованием стандартизированных инструментов для измерения полинейропатии и ускорения их внедрения в клиническую практику.

**Заключение.** Это исследование предоставляет доказательства, подтверждающие роль

окислительного стресса в патогенезе ХИПН. На сегодняшний день нет стандартных критериев для диагностирования химиоиндуцированной полинейропатии. Поэтому методы профилактики и эффективного лечения до сих пор отсутствуют. Нам предстоит многое сделать, для того чтобы понять особенности полинейропатии индуцированной цитостатиками, выявлять эффективные методы диагностики и разработать эффективные планы терапии. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс и митохондриальная дисфункция играют ключевую роль в патогенезе ХИПН, и что нацеливание на эти механизмы может предложить многообещающий подход к профилактике или лечению этого изнурительного состояния.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Abram SE, Yi J, Fuchs A, Hogan QH. Permeability of Injured and Intact Peripheral Nerves and Dorsal Root Ganglia. *Anesthesiology*. 2006;105(1):146-153.
2. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Deutsches Arzteblatt International*. 2016;113(37):616-625.
3. Boerma M, et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by agents targeting mitochondria and oxidative stress. *Cancers* 2020;12:3059.
4. Canta A, Pozzi E, Carozzi VA. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics*. 2015;3(2):198-223. Published 2015 Jun 5.
5. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer*. 2010;46(3):479-494.
6. Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Ahn JB, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2009;20(2):272-277.
7. Eikeland SA, Smeland KB, Mols F, Fagerli UM, Bersvendsen HS, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy after modern treatment of Hodgkin's lymphoma; symptom burden and quality of life. *Acta Oncol*. 2021;60:911-20. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1917776>
8. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncologica*. 2015;54(5):587-591.
9. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(3):854-859.
10. Kandula T, Farrar MA, Cohn RJ, Mizrahi D, Carey K, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in long-term survivors of childhood cancer: clinical, neurophysiological, functional, and patient-reported outcomes. *JAMA Neurol*. 2018;75:980-988. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0963>
11. Mollace V, et al. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *Biomaterials*. 2010;23:1123-1134.
12. Pace A, et al. Melatonin for treatment of chemotherapy-induced neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2019;27:113-1121.
13. Papanas N, et al. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with antioxidants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Dis*. 2014;5:356-363.
14. Park SB, et al. Antioxidant therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2014;70:465-472.
15. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(12):694-707. [doi:10.1038/nrneurol.2014.211](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.211)
16. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of Neurology*. 2017;81(6):72-78.
17. Zhong J, Guo Z, Fan L, Zhao X, Zhao B, et al. ABCB1 polymorphism predicts the toxicity and clinical outcome of lung cancer patients with taxane-based chemotherapy. *Thoracic Cancer*. 2019;10(11):2088-2095.

#### Сведения об авторах:

Хайдаров Нодиржон Кадилович, к.м.н., профессор кафедры «Нервные болезни. Народная медицина» Ташкентского государственного стоматологического института Республики Узбекистан

Раимова Малика Мухамеджановна, к.м.н., доцент кафедры «Нервные болезни. Народная медицина» Ташкентского государственного стоматологического института Республики Узбекистан

Панжиева Назира Нормухоматовна, базовый докторант PhD кафедры «Нервные болезни. Народная медицина» Ташкентского государственного стоматологического института Республики Узбекистан;  
e-mail: pranjjeva@gmail.com

© П. А. Лехницкая, 2023  
УДК 159.9.072.5

## ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ С СИНХРОННОЙ ЗАПИСЬЮ ДАННЫХ ЭЭГ И АЙТРЕКИНГА

П. А. Лехницкая

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Цель данного обзора – определить основные направления применения ЭЭГ и айтрекинга в исследовательской работе и рассмотреть особенности подобной комбинации методов. Материалом исследования стали статьи, размещенные в таких поисковых системах, как «Академия Google», «eLIBRARY.RU» и «PubMed». В качестве основных направлений использования ЭЭГ и айтрекинга можно выделить: когнитивные исследования, нейромаркетинг, клинические исследования, технические разработки. Основные преимущества синхронного использования данных методик заключаются в контроле фиксации, коррекции глазных артефактов, измерении времени саккадической реакции, рассмотрении реакций стимул-взгляд, улучшении интерфейса «человек-компьютер». При синхронизации записи ЭЭГ и айтрекинга важно учитывать ограничения данных методов и способы минимизации глазодвигательных артефактов ЭЭГ для получения наиболее точного результата. Данная комбинация методов является довольно перспективной, при ее рациональном использовании становится возможным всестороннее изучение поведенческих и когнитивных особенностей головного мозга.

**Ключевые слова:** электроэнцефалография, айтрекинг, синхронная запись, нейрокогнитивные исследования

**Для цитирования:** Лехницкая П. А. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ С СИНХРОННОЙ ЗАПИСЬЮ ДАННЫХ ЭЭГ И АЙТРЕКИНГА. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):73-80.

---

## FEATURES OF CONDUCTING RESEARCH WITH SYNCHRONOUS RECORDING OF EEG AND EYETRACING DATA

P. A. Lekhnitskaya

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

---

**Abstract.** In studies related to the features of the brain and its structure, it is rather difficult to come to an unambiguous conclusion due to the objective complexity of the object of knowledge, therefore, researchers often resort to using a combination of different methods, one of such combinations is the joint use of electroencephalography and eye tracking. The accumulated research base makes it possible to identify patterns and outline the prospects for using these methods. The purpose of this review is to identify the main areas of application of EEG and eye-tracking in research work today and to consider the features of such a combination of methods. The material of the study was articles posted in such search engines as «Google Scholar», «eLIBRARY.RU» and «PubMed». The main areas of use of EEG and eye-tracking can be identified: cognitive research, neuromarketing, clinical research, technical development. The main advantages of synchronous recording of these methods are fixation control, correction of eye artifacts, measurement of saccadic reaction time, consideration of stimulus-gaze reactions, improvement of the human-computer interface. When synchronizing data recording with EEG and eye tracking, it is important to consider the limitations of these methods and how to minimize oculomotor EEG artifacts in order to obtain the most accurate result. This combination of methods is quite promising; with its rational use, it becomes possible to comprehensively study the behavioral and cognitive features of the brain.

**Keywords:** electroencephalography, eye-tracking, synchronous recording, neurocognitive studies

**For citation:** Lekhnitskaya P. A. FEATURES OF CONDUCTING RESEARCH WITH SYNCHRONOUS RECORDING OF EEG AND EYETRACING DATA. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):73-80.

---

**В** исследованиях, связанных с особенностями работы мозга, его строением довольно трудно прийти к однозначному выводу в силу объективной сложности объекта познания. Поэтому исследователи часто прибегают к использованию комбинации различных методов, которые по-своему отражают когнитивные процессы и позволяют всесторонне рассмотреть особенности работы головного мозга. Одной из таких комбинаций является совместное использование электроэнцефалографии (ЭЭГ) и айтрекинга.

Айтрекинг позволяет отслеживать движения глаз человека, его окуломоторные реакции на предъявляемые визуальные, аудиальные стимулы. Данный метод является неинвазивным, не оказывает никакого влияния на здоровье. Айтрекинг получил широкое распространение в психологических, медицинских исследованиях и в исследованиях, связанных с маркетингом. Метод фиксации ЭЭГ по своему воздействию на человека сходен с айтрекингом – он также неинвазивен, отражает суммарную электрическую активность головного мозга, используется для изучения когнитивных эффектов обработки текстовой и графической информации. Основные преимущества синхронной записи данных методов заключаются в контроле фиксации, коррекции глазных артефактов, измерении времени саккадической реакции, рассмотрении реакций стимул-взгляд (stimuli gaze-contingently), улучшении интерфейса человек-компьютер [42].

Довольно трудно однозначно выделить исследование, где впервые была использована комбинация двух методов – айтрекинга и ЭЭГ. Прототипом такой комбинации выступили исследования по постаккадической визуальной обработке, окуломоторной подготовке и принятию решений, где рассматривались большие и одиночные саккады, измеренные с помощью электродов электроокулограммы возле глаз [16]. Исследования, связанные непосредственно с айтрекингом, начинают появляться в 2010 году в поисковой системе «Google Академия» (по запросу «eeg and eye tracker»). В первом обзоре по этому направлению S ren Staugaard пришел к выводу, что для оценки внимания недостаточно использовать только продолжительность реакции, важно обратить внимание на синхронную запись данных ЭЭГ и айтрекинга [39]. Далее с каждым годом количество опубликованных статей увеличивается (рис. 1).

По запросу «eeg and eye tracking» выходит иной результат: первые работы на основе данных методов появляются в 2000 году (рис. 2).

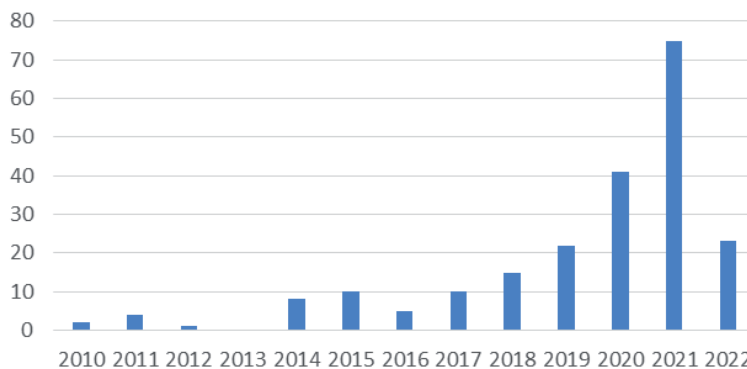


Рис. 1. Результаты поиска по запросу «eeg and eye tracker» в период с 2010 по 2022 год.

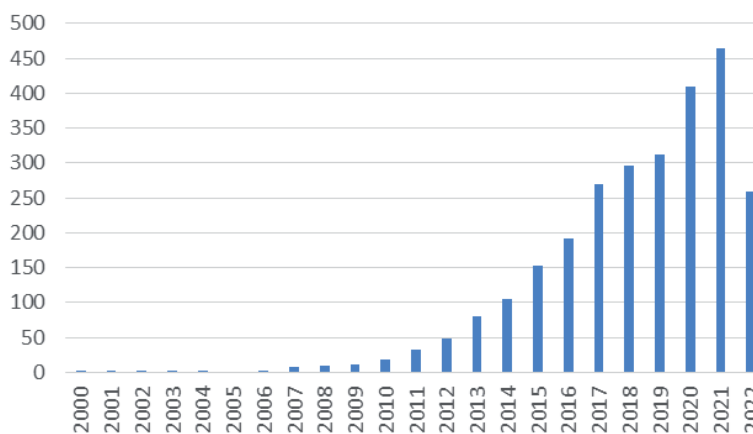


Рис. 2. Результаты поиска по запросу «eeg and eye tracking» в период с 2010 по 2022 год.

Benjamin, S. A. в диссертации комбинирует данные ЭЭГ с показателями движений глаз для изучения избирательного внимания [7].

Накопленная база исследований позволяет выделить закономерности и обозначить перспективы использования данных методов.

Цель данного обзора – определить основные направления применения ЭЭГ и айтрекинга в исследовательской работе сегодня и рассмотреть особенности подобной комбинации методов.

**Результаты и обсуждение.** Несмотря на междисциплинарность современной науки, можно выделить основные направления использования ЭЭГ и айтрекинга: когнитивные исследования, нейромаркетинг и нейро-эргономика, клинические исследования, спортивные науки, технические исследования, исследования в области профессиональной подготовки.

Довольно широкий пласт исследований представлен в когнитивной области. Так, в вопросе восприятия Gwizdka и соавторы исследуют динамику принятия решения о релевантности текста в задании путем прямого измерения движения глаз с помощью айтрекинга и мозговой активности с помощью электроэнцефалографии ЭЭГ. Результаты показывают различия в когнитивных процессах, используемых для оценки текстов разного уровня релевантности, и свидетельству-

ет о возможности обнаружения этих различий в сеансах поиска информации с использованием отслеживания взгляда и ЭЭГ [18]. Scharinger и соавторы рассматривают особенности восприятия текста с картинками, передающими, дополняющими содержание и не совпадающими с ним [37]. На основе методов ЭЭГ и айтрекинга Longman и соавторы приходят к выводу, что предварительная реконфигурация по крайней мере некоторых ключевых компонентов набора задач может происходить параллельно [27].

Комбинация данных методов имеет значение и в исследовании разных видов памяти. Через призму данных методов рассматривается пространственная память при решении когнитивной задачи, связанной с запоминанием карты [21]. Для создания образовательных приложений анализируется различия в паттерне зрительной активности между мужчинами и женщинами. Припоминание здесь определяется эмоциональной ценностью зрительного образа и его простотой: более сложные образы требуют большего времени зрительной фиксации, меньше запоминаются [12].

Особый блок исследований составляют работы, направленные на изучение эмоций: устройства для отслеживания глаз, биометрика и измерения сигналов ЭЭГ синхронно используются для изучения как основных, так и сложных эмоций. Сравнение результатов, полученных с использованием различных алгоритмов машинного обучения для распознавания эмоций, показывает, что использование только активности ЭЭГ в качестве предиктора саморегуляции не позволяет правильно определить, находится ли человек в состоянии саморегуляции своих эмоций при наблюдении за аффективными стимулами, однако синхронное объединение различных источников данных для обнаружения эмоций позволяет преодолеть ограничения одиночных методов обнаружения [28]. Более того, на основе сигналов ЭЭГ и реакций зрачка, полученных с помощью айтрекинга, был создан новый метод распознавания эмоций на основе классификатора SVN, который сочетает в себе сигналы электроэнцефалографа и данные айтрекинга [48]. Другим примером может стать исследование Kulke и соавторов, в котором было объединено отслеживание взгляда с измерениями потенциала, связанного с событием (ERP), для сравнения смещения внимания на лица со счастливым, сердитым или нейтральным выражением, когда движения глаз либо выполнялись (go conditions), либо удерживались (no-go conditions). Таким образом, результаты показывают, что явные и скрытые сдвиги внимания различаются, но на них одинаково влияет эмоциональный контекст [25]. Stephani и соавторы провели похожее исследование, в котором сравнили пассивное наблюдение за изменениями взгляда с активным состоянием, при котором собственный взгляд участника взаимодейство-

вал с позицией взгляда постоянно предъявляемого стимулирующего лица. Исследователи также изучили, модулируются ли эффекты зрительного контакта эмоциональным выражением лица [41].

Рассматривая технические исследования, важно отметить, что они представлены как работами, направленными на усовершенствование данных методов, так и работами, связанными с созданием новых алгоритмов обработки данных благодаря полученным эмпирическим результатам. Исследования, связанные с технической стороной использования ЭЭГ и айтрекинга направлены в основном на повышение точности получаемых данных и на создание более комфортного в использовании программного обеспечения. Было выяснено, что с помощью айтрекинга возможно минимизировать глазодвигательные артефакты при записи ЭЭГ [31]. В работе подробно показана статистическая обработка полученных данных, их визуальное представление. Также для упрощения интеграции данных ЭЭГ и айтрекинга было разработано программное обеспечение. В исследовании, проведенном Szajerman и коллегами, оба устройства были подключены к компьютеру, который одновременно собирал данные и отображал визуальные стимулы. Далее эта программа была апробирована в эксперименте, направленном на выявление особенностей восприятия фильмов [42].

В исследовании, связанном с вопросом создания новых алгоритмов работы с данными, Olaf Dimigen и соавторы предлагают принципиально новый способ измерения активности мозга, связанной с движением глаз, во время естественного зрения. Этот способ заключается в создании унифицированной основы для анализа FRP, основанной на регрессии. Данный алгоритм может использоваться в трех широко изучаемых парадигмах: восприятие лица, просмотр сцены и чтение [14]. Также был создан новый адаптивный слой обучения графа (Adaptive Graph Temporal Convolution Network (AdaGTCN)), который использует пространственно-временную взаимосвязь между электродами ЭЭГ для динамического изучения структуры сети графа на основе последовательностей ЭЭГ во время фиксации движения глаз на уровне слов, а слои свертки графа глубокого соседства, чередующиеся с расширенными начальными слоями, одновременно используют передачу сообщения во взаимозависимых электродах ЭЭГ при сохранении их краткосрочности [29]. Целью другого разработанного алгоритма стало определение переключения внимания от чтения текста и внимания во время самого чтения на основе данных ЭЭГ и отслеживания взгляда [36]. Комбинирование ЭЭГ и айтрекинга постепенно переходит и в область робототехники – в исследовании Wiese и соавторов рассматриваются перспективы проектированием социальных роботов, на основе поведенческих и физиологи-

ческих методов нейронауки, в число которых входит отслеживание движений глаз, электроэнцефалография [44].

Сегодня важной задачей является включение в активную жизнь социума людей, имеющих трудности в физическом развитии, иными словами – достижение инклюзивности в обществе. Для решения данной задачи также используется синхронизированная запись ЭЭГ и айтрекинга: существуют исследования, в которых рассматриваются различные подходы к реализации реального неинвазивного интерфейса мозг-компьютер (BCI) на основе электроэнцефалографа в сочетании с отслеживанием взгляда [23]. Для более комфортного управления инвалидной коляской с электроприводом (EPW) наиболее результативным оказывается управление EPW при использовании нескольких источников управления, а именно ЭЭГ и айтрекинга, по сравнению с одним источником [6]. Таким образом, на основе комбинации данных методов достигается большая включенность в общественную жизнь людей с ограниченными возможностями.

В исследованиях в области профессиональной подготовки ЭЭГ и айтрекинг используются для анализа внимания у людей, чья профессия связана с видеонаблюдением и оценкой подозрительных событий [33], для рассмотрения степени загруженности пилотов [26]. Довольно интересным исследованием является изучение возможности декодирования ЭЭГ-сигналов визуального распознавания, способствующих нашему естественному поведению глаз при взаимодействии с динамической средой. Результаты показывают, что визуальное распознавание внезапных событий может быть декодировано во время активного вождения. Таким образом, это исследование закладывает основу для вспомогательных и рекомендательных систем, основанных на сигналах мозга водителя [3].

Методы ЭЭГ и айтрекинга получили особое внимание в области клинических исследований. На основе данных методов через машинное обучение возможна идентификация детей с расстройством аутистического спектра (РАС) [20]. Более того, комбинированное отслеживание взгляда и нейронных реакций не подтвердило гипотезу об избытке/уменьшении взгляда на рот при РАС. Исследовательский стиль сканирования лица, наблюдаемый в РАС, может быть связан с их стилем обработки лица на основе признаков [43]. Другим исследованием, направленным на рассмотрение поведенческих особенностей детей с РАС, является исследование Sotoodeh и соавторов, цель которого заключается в том, чтобы определить, демонстрируют ли дети с РАС и дети без РАС различия в том, как они обрабатывают стимулы, изображающие биологическое движение [40].

Однако клинические исследования, основанные на синхронизации ЭЭГ и айтрекинга, представлены не только в области рассмотрения осо-

бенностей расстройства аутистического спектра. Так, при рассмотрении особенности работы головного мозга у людей с болезнью Альцгеймера (БА) данные ЭЭГ и отслеживания взгляда показали, что общая продолжительность фиксации была значительно меньше у пациентов с БА, но частота фиксации была выше, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в группе БА наблюдались повышенная мощность тета и сниженная мощность альфа волн. Результаты также показали повышенную когерентность у пациентов с БА в теменно-затылочной области. Предполагается, что пациенты с БА могут использовать нервные компенсаторные процессы для фиксации взгляда. Это исследование свидетельствует об одновременном изменении ЭЭГ и айтрекинга в областях, участвующих в контроле фиксационных движений глаз [30]. Другим примером являются исследования в области определения природы дислексии, того, каким образом данная читательская неспособность проявляется. Цель исследования Christoforou и коллег заключалась в том, чтобы сделать еще один шаг вперед и объединить электроэнцефалографию и записи слежения за глазами и изучить основные компоненты RAN (способность как можно быстрее называть визуально представленные стимулы, такие как цвета, объекты, цифры и буквы) с помощью потенциалов, связанных с фиксацией. Была объединена электроэнцефалография и записи слежения за глазами, для изучения основных факторов, выявленных во время серийной задачи быстрого автоматического называния (RAN), которая может различать детей с дислексией (DYS) и детей с хронологическим контролем возраста (CAC) [9].

Данные электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и движения глаз также широко используются для выявления депрессии из-за их преимуществ, заключающихся в простоте регистрации и неинвазивности. В исследовании Zhu и соавторов предлагается a content based ensemble method (CBEM) для повышения точности обнаружения депрессии, обсуждаются как статические, так и динамические CBEM. Результаты показывают, что CBEM превосходит традиционные методы классификации и предлагает эффективное решение для повышения точности идентификации депрессии, которое в будущем может быть использовано для вспомогательной диагностики депрессии [46].

Особый блок исследований представлен в области нейромаркетинга и нейро-эргономики – использование биометрических показателей, особенно нейрофизиологических данных потребителя для оценки продукта, позволяет дать наиболее полную картину о потребителе, что является довольно важным аспектом маркетинга. В исследованиях предлагается подход, который объединяет данные ЭЭГ и отслеживания взгляда для получения многогранной вспомогательной информации для оценки продукта.

Распознавание эмоций по сигналам ЭЭГ осуществляется с помощью пространственно-временной нейронной сети. Затем, на основе корреляций между эмоциями и предпочтительными суждениями, общие предпочтения клиентов в отношении схемы дизайна продукта выводятся из эмоций с помощью нечеткой системы [47]. Результаты исследования Guo и коллег показывают, что показатели движений глаз и полосы ЭЭГ можно рассматривать как эталонные меры, отражающие когнитивную и эмоциональную обработку зрителями размещения продукта и раскрытия информации [17]. Khushaba и коллеги рассмотрели физиологические процессы принятия решений, в то время как участники выполняли задачу выбора, предназначенную для выявления предпочтений в отношении продукта [22]. На основе данных методов также возможно провести оценку юзабилити и оценить, как выборка пользователей вручную обращалась с ПЭТ-бутылками для безалкогольных напитков, путем сравнения опыта, о котором сообщил пользователь, и реального опыта, который пользователь испытал, используя три метода их измерения, а именно анализ юзабилити, айтрекинг и ЭЭГ [5]. Данные методы оптимально использовать также при проведении анализа поведения и предпочтений веб-пользователей на сайте. Данный подход заключается в физиологическом анализе для оценки намерения веб-пользователей перейти по предъявленной гиперссылке путем объединения ответов расширения значка и ЭЭГ [38].

Довольно мало исследований на основе ЭЭГ и айтрекинга было проведено в области спорта. Использование мобильного ЭЭГ-мониторинга мозговых волн и отслеживания движения глаз, записываемых синхронно во время тренировки спортивных навыков, позволяет измерить нейрокогнитивную активности и визуальный фокуса в режиме реального времени, которые можно использовать для немедленной обратной связи с тренером в условиях «реального мира» для оптимизации тренировочных протоколов для каждого спортсмена, изучить взаимосвязь между движением глаз и нейроактивностью (например, саккадами и гамма-волнами), а также в ходе тренировок спортсменов, таких как стратегии визуального сканирования в спорте, терапия десенсибилизации и переработки движениями глаз (EMDR), сфокусированная релаксация и т. д. Однако существенной проблемой здесь является подверженность артефактам записи ЭЭГ во время крупной моторики из-за гораздо больших (чем ЭЭГ) электрических напряжений, возникающих при движениях мышц и глаз [4].

Важным аспектом использования данных методов в исследованиях являются особенности полученных данных и способы их анализа и интерпретации. Для извлеченных нейронных ответов в ЭЭГ можно рассматривать влияние на латентность и амплитуду связанного с событием

потенциала (ERP) типа ответа (мануальное или саккадическое), полушарие мозга (ипсилатеральное или контралатеральное по отношению к цели, на которую ответили) и сторона мозга (левая или правая) [24]. Здесь важно отметить, что существует два показателя латерализации мозга: полушарие мозга описывает латерализацию по отношению к цели (полушарие ипси- или контралатеральное по отношению к стимулу, на который отреагировали) и сторону мозга (левое или правое, независимо от того, находится ли цель на слева или справа) [10, 11, 24, 32].

При сравнении способов предъявления визуального стимула, важно отметить, что в айтрекинг-исследованиях работа с предъявляемым стимулом часто напоминает повседневное чтение. В исследованиях потенциалов мозга, связанных с событиями, напротив, при чтении обычно используется последовательное визуальное представление для минимизации артефактов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), связанных с движениями глаз. При таком представлении читатели фиксируют взор на центре экрана, в то время как предложения представляются слово за словом в заранее определенном темпе. Затем потенциалы мозга, связанные с событиями, привязываются к предъявлению стимулов по времени [15].

Обработка полученных данных зависит от особенностей поставленной гипотезы и целей исследования. Результаты исследования ЭЭГ могут интерпретироваться через потенциал, связанный с событием (ERP), и через анализ частот ЭЭГ [37]. Анализ ЭЭГ возможно выполнять либо с помощью визуального (клинического) подхода, либо с помощью статистического подхода. Визуальный (клинический) анализ ЭЭГ как правило применяется для диагностики. С помощью такого анализа возможно определить соответствует ли ЭЭГ общепринятым стандартам нормы, обнаруживаются ли у пациента признаки очагового поражения мозга. Клинический анализ ЭЭГ имеет качественный характер и индивидуален. Другой, статистический анализ электроэнцефалограммы опирается на преобразование Фурье, согласно которому волна любой сложной формы математически идентична сумме синусоидальных волн разной амплитуды и частоты [1-2]. Спектр методов обработки результатов айтрекинга включает: траектории взгляда, карты внимания, статистические показатели параметров глазодвигательной активности, визуализация данных (как в формате видео, так и в формате изображений) [1].

Совместный анализ айтрекинга и ЭЭГ часто выполняется в программе MATLAB (The Mathworks Inc., США) с использованием функций набора инструментов EEGLAB [13] с подключаемым модулем EYE-EEG [15]. Эпохи, содержащие моргания, возможно выявить с помощью айтрекера и фильтровать согласно алгоритму удаления артефактов, предложенном Yong и колле-

гами [37]. Для коррекции корнеоретинальных артефактов движения глаз также возможно применять суррогатную коррекцию зрения с множественными источниками (Surrogate Multiple Source Eye Correction) [8, 19], реализованную в BESA (v. 5.1; MEGIS Software GmbH, Германия). Этот метод сочетает в себе запись калибровочных движений глаз, анализ основных компонентов (РСА) и дипольное моделирование для разделения артефактов и мозговой активности.

Несмотря на существующие методы коррекции глазодвигательных артефактов и широкого поля применения данных методов, существуют некоторые ограничения, связанные с синхронизацией данных методов. Для айтрекинга ключевым ограничением является частота дискретизации – низкая частота дискретизации может оказать влияние на показатели фиксации взора [38]. Основные методологические проблемы, связанные с одновременным использованием двух методов заключаются в необходимости совместной регистрации точного положения взгляда без технического вмешательства, возникновении корнеоретинальных и миогенных

артефакты движения глаз, различной степенью перекрытия между реакциями мозга, вызванными последовательными фиксациями, и в низкоуровневых зрительно-моторных влияниях на корковую активность до и после начала фиксации [4]. Также могут быть задержки и асинхронность между обновлением данных айтрекинга и частотой обновления монитора [24].

**Заключение.** Комбинированное использование ЭЭГ и айтрекинга не получило широкого использования в области биллингвизма, образования, довольно мало исследований в области спорта. При синхронизации записи данных с ЭЭГ и айтрекинга важно учитывать вышеупомянутые ограничения и способы минимизации глазодвигательных артефактов ЭЭГ для получения наиболее точного результата. Данная комбинация методов является довольно перспективной, при ее рациональном использовании становится возможным всестороннее изучение поведенческих и когнитивных особенностей головного мозга.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гусейнова С.Р. Метод ЭЭГ и айтрекинг в психологическом исследовании. *Психология и педагогика в Крыму: пути развития*. 2020;2:87-93.
2. Звёздочкина Н.В. Исследование электрической активности головного мозга. Казань: Казан. ун-т; 2014.
3. Aydarkhanov R, Ušćumlić M, Chavarriaga R, Gheorghie L, Del R Millán J. Closed-loop EEG study on visual recognition during driving. *J Neural Eng*. 2021;18(2):10.1088/1741-2552/abdfb2. Published 2021 Feb 26. <https://10.1088/1741-2552/abdfb2>
4. Barfoot KM, Matthew MC, Callaway AJ. Combined EEG and eye-tracking in sports skills training and performance analysis. World Congress of Performance Analysis of Sport IX University of Worcester, 25th – 28th July 2012; 2012\
5. Barros RQ, Tavares AS, Albuquerque W, da Silva JC, de Lemos IA, et al. Analysis of Product Use by Means of Eye Tracking and EEG: A Study of Neuroergonomics. *Lecture Notes in Computer Science*. 2016:539–548. [https://10.1007/978-3-319-40355-7\\_51](https://10.1007/978-3-319-40355-7_51)
6. Ben Taher F, Ben Amor N, Jallouli M. A multimodal wheelchair control system based on EEG signals and Eye tracking fusion. 2015 International Symposium on Innovations in Intelligent Systems and Applications (INISTA); 2015. <https://10.1109/inista.2015.7276758>
7. Benjamin SA. NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF SELECTIVE ATTENTION; Presented to the faculties of the University of Pennsylvania in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy; 2000.
8. Berg P, Scherg M. A multiple source approach to the correction of eye artifacts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994;90:229-241. [https://10.1016/0013-4694\(94\)90094-9](https://10.1016/0013-4694(94)90094-9)
9. Christoforou C, Fella A, Leppänen PHT, Georgiou GK, Papadopoulos TC. Fixation-related potentials in naming speed: A combined EEG and eye-tracking study on children with dyslexia. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(11):2798–2807. <https://10.1016/j.clinph.2021.08.013>
10. Corbetta M, Akbudak E, Conturo T, Snyder AZ, Ollinger JM, et al. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 1998;21:761–773. [https://10.1016/s0896-627\(00\)80593-0](https://10.1016/s0896-627(00)80593-0)
11. Corbetta M, Shulman G L. Spatial neglect and attention networks. *Annu. Rev. Neurosci*. 2011;34:569–599. <https://10.1146/annurev-neuro-061010-113731>
12. Cuesta-Cambra U, Niño-González J, Rodríguez-Terceño J, El procesamiento cognitivo en una app educativa con electroencefalograma y «Eye Tracking». *Cerebro social e inteligencia conectiva*. 2017;52(25):41-50. [Электронный ресурс]. [https://www.scipedia.com/public/Cuesta-Cambra\\_et\\_al\\_2017b](https://www.scipedia.com/public/Cuesta-Cambra_et_al_2017b)
13. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2004;134:9-21. <https://10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
14. Dimigen O, Ehinger B V. Regression-based analysis of combined EEG and eye-tracking data: Theory and applications. *Journal of Vision*. 2021;21(1):3. <https://doi.org/10.1167/jov.21.1.3>
15. Dimigen O, Sommer W, Hohlfield A, Jacobs A M, Kliegl R. Coregistration of eye movements and EEG in natural reading: Analyses and review. *Journal of Experimental Psychology: General*, 2011;140(4):552–572. <https://10.1037/a0023885>

16. Everling S, Krappmann P, Flohr H. Cortical potentials preceding pro- and antisaccades in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102(4):356-362.
17. Guo F, Ye G, Duffy V G, Li M, Ding Y. Applying eye tracking and electroencephalography to evaluate the effects of placement disclosures on brand responses. *Journal of Consumer Behaviour*. 2018. <https://10.1002/cb.1736>
18. Gwizdka J, Hosseini R, Cole M, Wang S. Temporal dynamics of eye-tracking and EEG during reading and relevance decisions. *Journal of the Association for Information Science and Technology*. 2017;68(10):2299–2312. <https://10.1002/asi.23904>
19. Ille N, Berg P, Scherg M. Artifact correction of the ongoing EEG using spatial filters based on artifact and brain signal topographies. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;19:113-124. <https://10.1097/00004691-200203000-00002>
20. Kang J, Han X, Song J, Niu Z, Li X. The identification of children with autism spectrum disorder by SVM approach on EEG and eye-tracking data. *Computers in Biology and Medicine*. 2020:103722. <https://10.1016/j.compbiomed.2020.103>
21. Keskin M, Ooms K, Dogru AO, De Maeyer P. EEG & Eye Tracking User Experiments for Spatial Memory Task on Maps. *Int. J. Geo-Inf*. 2019;8:546. <https://doi.org/10.3390/ijgi8120546>
22. Khushaba R N, Wise C, Kodagoda S, Louviere J, Kahn B E, Townsend C. Consumer neuroscience: Assessing the brain response to marketing stimuli using electroencephalogram (EEG) and eye tracking. *Expert Systems with Applications*. 2013;40(9):3803–3812. <https://10.1016/j.eswa.2012.12.095>
23. Kim M, Kim BH, Jo S. Quantitative Evaluation of a Low-Cost Noninvasive Hybrid Interface Based on EEG and Eye Movement. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2015;23(2):159–168. <https://10.1109/tnsre.2014.2365834>
24. Kulke LV, Atkinson J, Braddick O. Neural Differences between Covert and Overt Attention Studied using EEG with Simultaneous Remote Eye Tracking. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;10. <https://10.3389/fnhum.2016.00592>
25. Kulke L, Brümmer L, Pooresmaeili A, Schacht A. Overt and covert attention shifts to emotional faces: Combining EEG, eye tracking, and a go/no-go paradigm. *Psychophysiology*. 2021;58(8). <https://10.1111/psyp.13838>
26. Lobo JL, Ser JD, De Simone F, Presta R, Collina S, Moravek Z. Cognitive workload classification using eye-tracking and EEG data. Proceedings of the International Conference on Human-Computer Interaction in Aerospace – HCI-Aero '16. 2016. <https://10.1145/2950112.2964585>
27. Longman CS, Elchlepp H, Monsell S, Lavric A. Serial or parallel proactive control of components of task-set? A task-switching investigation with concurrent EEG and eye-tracking. *Neuropsychologia*. 2021;160:107984. <https://10.1016/j.neuropsychologia.2021.107984>
28. López-Gil J-M, Virgili-Gomá J, Gil R, García R. Method for Improving EEG Based Emotion Recognition by Combining It with Synchronized Biometric and Eye Tracking Technologies in a Non-invasive and Low Cost Way. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2016;10. <https://10.3389/fncom.2016.00085>
29. Mathur P, Mittal T, Manocha D. Dynamic Graph Modeling Of Simultaneous EEG And Eye-Tracking Data For Reading Task Identification. ICASSP 2021 – 2021 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). 2021. <https://10.1109/icassp39728.2021.9414>
30. Moghadami M, Moghimi S, Moghimi A, Malekzadeh GR, Fadardi JS. The Investigation of Simultaneous EEG and Eye Tracking Characteristics During Fixation Task in Mild Alzheimer's Disease. *Clin EEG Neurosci*. 2021;52(3):211-220. <https://10.1177/1550059420932752>
31. Plöchl M, Ossandón JP, König P. Combining EEG and eye tracking: identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:278. Published 2012 Oct 9. <https://10.3389/fnhum.2012.00278>
32. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *Neuroscientist*. 2012;18(5):502-515. <https://10.1177/1073858411409051>
33. Putze F, Hild J, Kärger R, Herff C, Redmann, Beyrerer J, Schultz T. Locating user attention using eye tracking and EEG for spatio-temporal event selection. Proceedings of the 2013 International Conference on Intelligent User Interfaces – IUI '13; 2013. <https://10.1145/2449396.2449415>
34. Rayner K. Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychol Bull*. 1998;124(3):372-422.
35. Rayner K. Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychological Bulletin*. 1998;124;372-422. <https://10.1037/0033-2909.124.3.372>
36. Rodrigue M, Son J, Giesbrecht B, Turk M, Höllerer T. Spatio-Temporal Detection of Divided Attention in Reading Applications Using EEG and Eye Tracking. Proceedings of the 20th International Conference on Intelligent User Interfaces – IUI '15. 2015. <https://10.1145/2678025.2701382>
37. Scharinger C, Schüler A, Gerjets P. Using eye-tracking and EEG to study the mental processing demands during learning of text-picture combinations. *Int J Psychophysiol*. 2020;158:201-214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.09.014>
38. Slanzi G, Balazs J A, Velásquez J D. Combining eye tracking, pupil dilation and EEG analysis for predicting web users click intention. *Information Fusion*. 2017;35;51–57. <https://10.1016/j.inffus.2016.09.003>
39. Staugaard SR. Threatening faces and social anxiety: A literature review. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(6):669–690. <https://10.1016/j.cpr.2010.05.001>
40. Sotoodeh MS, Taheri-Torbati H, Hadjikhani N, Lassalle A. Preserved action recognition in children with autism spectrum disorders: Evidence from an EEG and eye-tracking study. *Psychophysiology*. 2021;58(3):e13740. <https://10.1111/psyp.13740>

41. Stephani T, Kirk Driller K, Dimigen O, Sommer W. Eye contact in active and passive viewing: Event-related brain potential evidence from a combined eye tracking and EEG study. *Neuropsychologia*. 2020;143:107478. <https://10.1016/j.neuropsychologia.2020.107478>
42. Szajerman D, Napieralski P, Lecointe J-P. Joint analysis of simultaneous EEG and eye tracking data for video images. *The International Journal for Computation and Mathematics in Electrical and Electronic Engineering*. 2018. <https://10.1108/compel-07-2018-0281>
43. Vettori S, Van der Donck S, Nys J, Moors P, Van Wesemael T, et al. Combined frequency-tagging EEG and eye-tracking measures provide no support for the «excess mouth/diminished eye attention» hypothesis in autism. *Mol Autism*. 2020;11(1):94. <https://10.1186/s13229-020-00396-5>
44. Wiese E, Metta G, Wykowska A. Robots As Intentional Agents: Using Neuroscientific Methods to Make Robots Appear More Social. *Frontiers in Psychology*. 2017;8. <https://10.3389/fpsyg.2017.01663>
45. Yong X, Fatourechi M, Ward RK, Birch GE. Automatic artefact removal in a self-paced hybrid brain-computer interface system. *J Neuroeng Rehabil*. 2012;9:50. Published 2012 Jul 27.
46. Zhu J, Wang Z, Gong T, Zeng S, Li X, Hu B, Zhang L. An Improved Classification Model for Depression Detection Using EEG and Eye Tracking Data. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2020;19(3):527-537. <https://10.1109/tnb.2020.2990690>
47. Zhu S, Qi J, Hu J, Hao S. A new approach for product evaluation based on integration of EEG and eye-tracking. *Advanced Engineering Informatics*. 2022;52:101601. <https://doi.org/10.1016/j.aei.2022.101601>
48. Zheng WL, Dong BN, Lu BL. Multimodal emotion recognition using EEG and eye tracking data. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:5040-5043. <https://10.1109/embc.2014.6944757>

### Сведения об авторе

Лехницкая Полина Александровна, студент, лаборант-исследователь НИЛ «Нейрокогнитивные исследования» ФГАОУВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; e-mail: lekhnitckaya.polina@gmail.com

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616-006.484

## ГЛИОМЫ И РЕАКТИВНЫЕ АСТРОЦИТЫ: ЕСТЬ ЛИ НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ?

Е. Е. Тягунова<sup>1</sup>, В. З. Доброхотова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Астроциты мозга здорового человека защищают нейроны и синапсы от эндо- и экзогенных повреждений. Однако при некоторых патологических состояниях их фенотип изменяется на реактивный, что может приводить как к ремоделированию повреждённых участков, так и к усилению агрессии и инвазивности глиом. Астроциты мозга здоровых людей изменчивы и гетерогенны, что усложняет интерпретацию опубликованных исследований. При этом реактивные астроциты способствуют повышению химиорезистентности и радиорезистентности глиом. Однако точные механизмы взаимодействия между реактивными астроцитами и глиомами, которые бы подавляли прогрессирование опухоли, пока не установлены. Тем не менее данное направление сейчас активно развивается и является перспективным в связи с возможностью дополнительного воздействия на глиомы. На данный момент не существует эффективного лечения, способного вылечить глиомы без последующих рецидивов. Результаты недавних исследований говорят о том, что, вероятно, текущая недостаточная эффективность химио- и радиотерапии ассоциирована с весьма тесными взаимоотношениями между опухолевыми клетками и опухоль-ассоциированными реактивными астроцитами за счёт их взаимного поддерживающего эффекта. Поэтому решение данной проблемы может крыться в комплексном воздействии и на опухолевые клетки, и на их микроокружение.

**Ключевые слова:** глиомы, глиобластомы, реактивные астроциты, химиорезистентность, радиорезистентность, возрастная изменчивость астроцитов, темозоломид.

**Для цитирования:** Тягунова Е. Е., Доброхотова В. З. ГЛИОМЫ И РЕАКТИВНЫЕ АСТРОЦИТЫ: ЕСТЬ ЛИ НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ? *Вестник молодого ученого*. 2023;12(2):80-84.

## GLIOMAS AND REACTIVE ASTROCYTES: ARE THERE NEW TARGETS FOR MORE EFFECTIVE ANTITUMOR THERAPY?

E. E. Tyagunova<sup>1</sup>, V. Z. Dobrokhotova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N. N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Astrocytes of a healthy person's brain protect neurons and synapses from endo- and exogenous damage. However, in some pathological conditions, their phenotype changes to a reactive one, which can lead both to remodeling of damaged areas and to increased aggression and invasiveness of gliomas. Astrocytes in the brain of healthy people are variable and heterogeneous, which complicates the interpretation of published studies. At the same time, reactive astrocytes contribute to an increase in the chemoresistance and radioresistance of gliomas. However, the exact mechanisms of interaction between reactive astrocytes and gliomas that would suppress tumor progression have not yet been established. Nevertheless, this area is now actively developing and is promising due to the possibility of additional effects on gliomas. At the moment, there is no effective treatment that can cure gliomas without subsequent relapses. The results of recent studies suggest that, probably, the current insufficient effectiveness of chemo- and radiotherapy is associated with a very close relationship between tumor cells and tumor-associated reactive astrocytes due to their mutual supportive effect. Therefore, the solution to this problem may lie in a complex effect on both tumor cells and their microenvironment.

**Keywords:** gliomas, glioblastomas, reactive astrocytes, chemoresistance, radioresistance, age variability of astrocytes, temozolomide.

**For citation:** Tyagunova E. E., Dobrokhotova V. Z. GLIOMAS AND REACTIVE ASTROCYTES: ARE THERE NEW TARGETS FOR MORE EFFECTIVE ANTITUMOR THERAPY? *Journal of young scientists*. 2023;12(2):80-84.

**С**читается, что одни из первых исследований, посвящённые изучению биохимических особенностей и функциональной активности реактивных астроцитов, были опубликованы в 1972 году [5, 6]. В первых работах изучалась связь реактивных астроцитов и эпилепсии, в более поздних трудах анализировались различия между реактивными и опухолевыми астроцитами посредством изучения активности их глутаматдегидрогеназы. Тем не менее ассоциировать активность реактивных астроцитов микроокружения глиобластомы с прогрессированием роста и инвазии самой опухоли начали лишь в последнее десятилетие в связи с рядом работ, посвящённых особенностям метаболизма глиом [1, 22].

По результатам исследований [9, 12, 15, 17, 21, 23, 24, 25] известно, что на реактивные астроциты в микроокружении глиобластомы приходится менее 0,5 % всех клеток и доподлинно неизвестно активируется лишь A2-субпопуляция или же наблюдается параллельная активация A1 и A2-субпопуляций. Тем не менее считается, что именно они вносят большой вклад в прогрессию опухоли и развитие осложнений (например, эпилептической активности A1-субпопуляции реактивных астроцитов, активно пролиферирующих и способных образовывать рубцы) [12, 14, 21, 24].

Интересно отметить, что данные о наличии супрессивного или перmissive эффекта для прогрессирования глиобластомы у клеток-предшественников олигодендроцитов, нейронов и

зрелых олигодендроцитов пока остаются весьма ограниченными, чтобы сделать однозначные выводы о роли данной популяции клеток в прогрессировании глиобластом [11, 17].

Таким образом, цель данного исследования – разностороннее изучение особенностей реактивных астроцитов и их взаимодействий с клетками глиом.

**Материалы и методы.** При изучении структурных и функциональных особенностей реактивных астроцитов и их взаимодействий с опухолевыми клетками у пациентов с диагностированными глиомами были проанализированы статьи, размещённые в базах данных Elsevier, NCBI MedLine, Scopus, Scholar.Google, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka и RSCI. При поиске использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «glioblastoma», «glioma», «glioblastoma and astrocytes», «glioblastoma and reactive astrocytes», «glioma and astrocytes», «glioma and reactive astrocytes», glioblastoma and reactive astrocytes and meta-analysis», «glioblastoma and reactive astrocytes and clinical case», «reactive astrocytes and age variability», «temozolomide and reactive astrocytes». Оценка приемлемости источников включала: просмотр заголовков, абстрактных и полнотекстовых статей; анализ системы индексирования журнала и цитируемость статьи с момента её публикации; анализ статистической значимости полученных результатов и отбор исследований только со статистически значимыми результатами.

**Результаты и обсуждение.** Важно отметить, что астроциты молекулярно и функционально гетерогенны, хорошо адаптируются к разнообразным условиям в различных областях головного мозга [8, 16]. В подтверждение этого в исследовании Diaz-Castro В. и соавт. в 2021 году [16] было доказано, что астроциты весьма изменчивы и пластичны, по крайней мере, у здоровых людей в период от 7 месяцев до 65 лет. Это исследование является поистине уникальным в связи с изучением возрастной изменчивости астроцитов у людей с интактным головным мозгом (в том числе и у детей) и сравнением полученных результатов по сформированным возрастным когортам.

Впервые было показано, что примерно в возрасте 8 лет происходит статистически значимое ( $p < 0,05$ ) переключение активности генов астроцитов, продукт экспрессии которых участвует в транспорте ионов кальция и передаче сигналов с помощью них [16]. При этом из всех исследуемых генов были составлены 2 группы генов, которые практически полностью зеркально изменяют свою активность в этот «пороговый возраст». Так гипозэкспрессировались до 8 лет, а затем гиперэкспрессировались следующие гены: *HNATL*, *EPHA6*, *CPNE6*, *TNNT1*, *ENPP5*, *LRAT*, *GADD45G*, *SLC14A1*, *DOCK5*, *S100A1*, *LPAR3*, *HPSE2*, *SNCG*, *SLC2A4*, *PRELP*, *DCHS2*, *MT1H*; обратная ситуация наблюдалась с генами *TNC*, *IGFBP2*, *ID3*, *FABP7*, *RRM2*, *GPS6*, *HIST1H2AG*, *HIST1H2AL*, *HIST1H2AE*, то есть после 8 лет наблюдается down-регуляция деления клеток и up-регуляция генов ионного транспорта и передачи сигналов с помощью кальция во время созревания и, по данным исследования [16], подобная динамика сохраняется до 20 лет. Однако происходящее после 20 лет и вероятные следующие «пороговые возраста» до сих пор остаются загадкой.

Интересно отметить, что в группе здоровых людей в возрасте 50-65 лет по сравнению с группой здоровых людей в возрасте 21-50 лет отмечаются весьма интересные статистически значимые ( $p < 0,05$ ) закономерности:

- снижение экспрессии генов, ответственных за энергетический метаболизм астроцитов (*ATP5A1*, *RPL35*, *PGAM1*, *SLC13A5*, *SLC25A5*) [16];
- снижение экспрессии генов, отвечающих за созревание синапсов и синаптическую передачу сигналов (*CHRD1* [10], *CSPG5* [4], *OLFM1* [8], *SLC1A3* [8, 24];
- повышение экспрессии генов *CCL2*, *IL6*, *LIF*, *SOCS3*, ответственных за передачу сигналов цитокинами, продуцируемыми астроцитами; кроме того, эти же данные говорят и о повышении экспрессии генов, участвующих в воспалении: цитокиновой передаче сигнала, активации системы комплемента, продукции интерферонов [11];
- повышение экспрессии генов *CDKN1A* и *CDKN2A*, ассоциированных со старением астроцитов.

В связи с этим можно предположить, что с возрастом астроциты стремятся к переключению передачи с синаптического сигнала на ци-

токиновую. Предполагается, что данный способ межклеточной коммуникации для астроцитов менее энергозатратен и направлен на достижение гомеостаза астроцитов.

Все это в свою очередь делает интерпретацию результатов других исследований, посвященных исследованию реактивных астроцитов у пациентов с глиомами разных степеней злокачественности, весьма неоднозначной, поскольку не во всех источниках указывается у пациентов какого возраста экспрессия каких генов снижается, а каких повышается. К тому же возникает закономерный вопрос: как изменяется экспрессия маркерных генов реактивных астроцитов с возрастом и можно ли их действительно считать маркерными, а не отражающими, например, просто возрастное изменение относительно более молодых или старших пациентов? К сожалению, пока не удалось найти ответа на этот вопрос в связи с ограниченностью данных по возрастной изменчивости экспрессии маркерных генов астроцитов как в норме, так и при патологии.

**Астроциты и глиобластомы: порочный круг.** Считается, что из всех клеток микроокружения астроциты самыми первыми контактируют с клетками глиомы [18], при этом их фенотип становится реактивным с повышением экспрессии *GFAP* [8, 19], *TIMP1* и *VIM* [8].

При этом основные эффекты реактивных астроцитов следующие:

- 1) гипозэкспрессия генов, отвечающих на синтез транспортеров глутамата *SLC1A2* и *SLC1A3*, что приводит к устойчивому дисбалансу возбуждения и торможения в мозге [2];
- 2) гипозэкспрессия гена *KCNJ10*, кодирующего калиевый канал Kir4.1, утилизирующий калий из внеклеточного пространства после возбуждения нейронов; что впоследствии часто сопровождается опухоль-ассоциированными эпилептическими припадками [16]; кроме того, и значительная гипозэкспрессия генов *SLC1A2*, *SLC1A3* и *KCNJ10* в перитуморальных астроцитах также предрасполагает к возникновению опухоль-ассоциированных эпилептических припадков [18];
- 3) снижается секреция молекул, регулирующих образование и созревание синапсов (*SPARCL1*, *CHRD1* и *GPC5*) [10];

На основе данных пунктов можно сделать следующий вывод: новой лекарственной мишенью при лечении опухоль-ассоциированных эпилептических припадков со временем вполне могут стать реактивные астроциты (особенно в случаях резистентных к традиционной терапии форм);

4) первоначально выявленный в 2002 году в Колумбийском университете в астроцитах плода астроцит повышенный ген-1 (*AEG-1*) связан с плохой выживаемостью при глиобластомах [8] из-за увеличения миграции и пролиферации злокачественных клеток [25] за счёт модуляции ряда сигнальных путей: *PI3K/Akt*, *NF- $\kappa$ B* и повышения экспрессии *MMP-2* и *MMP-9* [4, 8, 16, 18, 25];

5) за счёт повышения секреции фактора-1, производного стромальных клеток (*SDF1*), сти-

мулируется aberrantная пролиферация клеток глиомы;

6) вследствие паракринного механизма секреции интерлейкин-6 (IL-6), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), моноцитарный хемотаксический белок-4 (MCP-4), интерлейкин-19 (IL-19), интерлейкин-10 (IL-10), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор, ингибирующий лейкоз (LIF) стимулируют инвазию, миграцию, пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [4, 8, 18];

7) реактивные астроциты секретируют нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF), который, связываясь с рецептором RET/GFR1, активирует путь PI3K/Akt, индуцируя миграцию клеток глиобластомы (при этом в исследовании [8] снижение концентрации GDNF уменьшало размер глиобластомы) [4]. Это также подтверждает пункты 1)-3), свидетельствующие о нарушении ряда механизмов синаптической передачи, и перестройки передачи сигналов через сигнальные пути, опосредованные различными цитокинами; видимо, такой механизм либо направлен на более высокую энергоэффективность клетки (как у стареющих астроцитов в норме), либо свидетельствует об упущении исследователями какого-то важного звена всей этой сложной и весьма запутанной цепочки, и является лишь следствием старения астроцитов, либо сочетает в себе сразу оба эти фактора;

8) реактивные астроциты увеличивают синтез L-глутамин, служащего источником углерода и азота для злокачественных клеток, что приводит к увеличению агрессивности глиомы;

9) мутантный ген-супрессор опухоли p53 (присутствует у 87 % пациентов с глиобластомой [7]): а) в опухолевых клетках p53<sup>-/-</sup> полностью ингибируется механизм апоптоза, регулируемый данным геном, а в гетерозиготных клетках с фенотипом p53<sup>+/-</sup> механизм апоптоза реализуется лишь в части случаев; б) при мутации p53 в опухолевых клетках изменяется экспрессия белков, стимулирующих микроокружение [7];

в) даже при мутации с фенотипом p53<sup>+/-</sup> внеклеточный матрикс астроцитов содержал большее количество ламинина и фибронектина, чем ЕСМ p53<sup>+/+</sup> астроцитов, что способствовало большому выживанию клеток глиобластомы [8]; г) в кондиционированной среде клетки глиобластомы могут ингибировать функцию p53 в здоровых p53<sup>+/+</sup> астроцитах [14]; таким образом, между опухолевыми клетками и клетками микроокружения опухоли формируется порочный круг: клетки глиобластомы препятствуют экспрессии p53 в астроцитах, иницируя aberrantную клеточную пролиферацию, при этом мутантный дисфункциональный ген p53 астроцитов индуцирует питательную среду, поддерживающую жизнедеятельность клеток опухоли [7].

Таким образом, реактивные астроциты микроокружения глиобластомы оказывают перmissive эффект на дальнейшую прогрессию глиомы и повышают степень злокачественности опухоли [3].

**Заключение.** В последние годы число пациентов с глиомами различных степеней злокачественности увеличивается, при этом наибольшую долю среди них по-прежнему составляют 3 и 4 степени злокачественности. В настоящее время имеющиеся методы лечения направлены лишь на увеличение продолжительности жизни пациентов с глиомами. Результаты недавних исследований, рассмотренных в этой статье, позволяют сделать предположение о том, низкая эффективность химио- и радиотерапии может быть связана с тесными взаимоотношениями между опухолевыми клетками и опухоль-ассоциированными реактивными астроцитами за счёт их взаимного permissive эффекта. Поэтому возможным ключом к решению проблемы неизлечимости пациентов с глиомами различных степеней злокачественности (особенно пациентов с глиобластомами) может стать комплексный подход с воздействием на мишени как на опухолевых клетках, так и на компонентах микроокружения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Тягунова Е.Е., Захаров А.С., Глухов А.И., Доброхотова В.З., Шлапакова Т. И. и др. Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам. *Опухоли головы и шеи*. 2022;3:102-113.
2. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия*. 2020;46(5):466–85. <https://doi.org/10.31857/S013234232005022X>
3. Шлапакова Т.И., Тягунова Е.Е., Костин Р.К., Данилова Д.А. Адресная доставка противоопухолевых препаратов к клеткам мультиформной глиобластомы. *Биоорганическая химия*. 2021;47(3):299–303.
4. Biasoli D, Sobrinho MF, da Fonseca AC, de Matos DG, Romão L, et al. Glioblastoma cells inhibit astrocytic p53-expression favoring cancer malignancy. *Oncogene*. 2014;3(10):e123. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2014.36>
5. Brotchi J. Astrocytes réactionnels et épilepsie. *Acta Neurol Belg*. 1972;72(3):137-145.
6. Brotchi J, Bonnal J, Gerebtzoff MA. Astroblaste tumoral et astrocyte réactionnel: distinction histo-chimique par l'activité de la déshydrogénase du glutamate. *Neurochirurgie*. 1972;18(2):150–154.
7. Butt AM, Fern RF, Matute C. Neurotransmitter signaling in white matter. *Glia*. 2014;62(11):1762–1779. <https://doi.org/10.1002/glia.22674>
8. Chen W, Wang D, Du X, He Y, Chen S, et al. Glioma cells escaped from cytotoxicity of temozolomide and vincristine by communicating with human astrocytes. *Med Oncol*. 2015;32(3):43. <https://doi.org/10.1007/s12032-015-0487-0>

9. Darmanis S, Sloan SA, Croote D, Mignardi M, Chernikova S, et al. Single-cell RNA-Seq analysis of infiltrating neoplastic cells at the migrating front of human glioblastoma. *Cell Rep.* 2017;21(5):1399–1410. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.030>
10. Diaz-Castro B, Bernstein AM, Coppola G, Sofroniew MV, Khakh BS. Molecular and functional properties of cortical astrocytes during peripherally induced neuroinflammation. *Cell Rep.* 2021;36(6):109508. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109508>
11. Guan X, Hasan MN, Maniar S, Jia W, Sun D. Reactive Astrocytes in Glioblastoma Multiforme. *Mol Neurobiol.* 2018;55(8):6927–6938. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0880-8>
12. Heiland HD, Ravi VM, Behringer SP, Frenking JH, Wurm J, et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2541. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10493-6>
13. Kucukdereli H, Allen NJ, Lee AT, Feng A, Ozlu MI, et al. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(32):E440–E449. <https://doi.org/10.1073/pnas.1104977108>
14. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017;541(7638):481–487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
15. Liddel SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46(6):957–967. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.006>
16. Pintér A, Hevesi Z, Zahola P, Alpár A, Hanics J. Chondroitin sulfate proteoglycan-5 forms perisynaptic matrix assemblies in the adult rat cortex. *Cell Signal.* 2020;74:109710. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109710>
17. Shlapakova TI, Kostin RK, Tyagunova EE. Reactive Oxygen Species: Participation in Cellular Processes and Progression of Pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2020;46(5):657–674. <https://doi.org/10.1134/s1068162020050222>
18. Shlapakova TI, Tyagunova EE, Kostin RK, et al. Targeted Antitumor Drug Delivery to Glioblastoma Multiforme Cells. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2021;47(2):376–379. <https://doi.org/10.1134/S1068162021020254>
19. Stogsdill JA, Ramirez J, Liu D, Kim YH, Baldwin KT, et al. Astrocytic neuroligins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis. *Nature.* 2017;551(7679):192–197. <https://doi.org/10.1038/nature24638>
20. Tasdemir-Yilmaz OE, Freeman MR. Astrocytes engage unique molecular programs to engulf pruned neuronal debris from distinct subsets of neurons. *Genes Dev.* 2014;28(1):20–33. <https://doi.org/10.1101/gad.229518.113>
21. Umare MD, Wankhede NL, Bajaj KK, Trivedi RV, Taksande BG, et al. Interweaving of reactive oxygen species and major neurological and psychiatric disorders. *Ann Pharm Fr.* 2022;80(4):409–425. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.004>
22. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(3):166–193. <https://doi.org/10.3322/caac.20069>
23. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, Bennett ML, Scholze AR, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex [published correction appears in *J Neurosci.* 2015 Jan 14;35(2):846–6]. *J Neurosci.* 2014;34(36):11929–11947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014>
24. Zhang Y, Sloan SA, Clarke LE, Caneda C, Plaza CA, et al. Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse. *Neuron.* 2016;89(1):37–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.013>
25. Zhang L, Zhang Y. Tunneling nanotubes between rat primary astrocytes and C6 glioma cells alter proliferation potential of glioma cells. *Neurosci Bull.* 2015;31(3):371–378. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1522-4>

#### Сведения об авторах:

Тягунова Екатерина Евгеньевна, студентка 5 курса Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: katerina.tyagunova@yandex.ru

Дроброхотова Валентина Зиновьевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-онколог отделения № 10 (опухолей головы и шеи) НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина; e-mail: dobrokhotova\_v\_z@staff.sechenov.ru

## ЛЕЧЕНИЕ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРИВЕНТРИКУЛОСТОМИИ

С. В. Ишков, Л. М. Аллахвердиев

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург,  
Российская Федерация

---

**Аннотация.** Окклюзионная (обструктивная) гидроцефалия – один из видов гидроцефалии, характеризующийся прогрессирующим увеличением размеров желудочков головного мозга на фоне нарушения оттока ликвора из-за обструкции ликворных путей, способствующих развитию гидроцефально-гипертензионного синдрома. В статье приводится случай хирургического лечения пациентки 72 лет, госпитализированной в нейрохирургическое отделение ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова», с внутримозговой опухолью верхних отделов червя мозжечка, распространившейся на IV желудочек, вызывающей обструкцию ликворных путей на уровне водопровода среднего мозга. Консилиум врачей-нейрохирургов признал основной процесс неоперабельным в условиях нейрохирургического отделения ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова». Принято решение провести первый этап операции – устранение окклюзионной гидроцефалии путем эндоскопической тривентрикулостомии, направленной на формирование соустья между III желудочком и базальными цистернами головного мозга. В статье описывается состояние пациентки до и после операции, сущность и ход данного оперативного вмешательства, оценивается эффективность хирургического лечения и риск развития послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** опухоль червя мозжечка, окклюзионная гидроцефалия, эндоскопическая тривентрикулостомия, интраоперационная нейронавигация.

**Для цитирования:** Ишков С. В., Аллахвердиев Л. М. ЛЕЧЕНИЕ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРИВЕНТРИКУЛОСТОМИИ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):85-89.

---

## TREATMENT OF OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS BY ENDOSCOPIC TRIVENTRICULOSTOMY

S. V. Ishkov, L. M. Allakherdiev

The Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

---

**Abstract.** Occlusive (obstructive) hydrocephalus is one of the types of hydrocephalus characterized by a progressive increase in the size of the ventricles of the brain against the background of impaired outflow of cerebrospinal fluid due to obstruction of the cerebrospinal tract, contributing to the development of hydrocephalic hypertension syndrome. The article presents a case of surgical treatment of a 72-year-old patient hospitalized in the neurosurgical department of SAIH «At V.I. Voynov OOOH», with an intracerebral tumor in the upper parts of the cerebellar worm, which spread to the IV ventricle with the development of obstruction at the level of the mid-brain plumbing. The Council of neurosurgeons recognized the main process as inoperable in the conditions of the neurosurgical department of SAIH «At V.I. Voynov OOOH». It was decided to carry out the first stage of the operation – the elimination of occlusive hydrocephalus by endoscopic triventriculostomy, aimed at forming a junction between the III ventricle and the basal cisterns of the brain, bypassing the stenosis caused by the tumor. The article describes the patient's condition before and after surgery, the nature and course of this surgical intervention, assesses the effectiveness of surgical treatment and the risk of postoperative complications.

**Keywords:** cerebellar worm tumor, occlusive hydrocephalus, endoscopic triventriculostomy, intraoperative neuronavigation.

**For citation:** Ishkov S. V., Allakherdiev L. M. TREATMENT OF OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS BY ENDOSCOPIC TRIVENTRICULOSTOMY. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):85-89.

---

**В**нутримозговые опухоли червя мозжечка представляют хирургическую проблему из-за их глубинного расположения и распространения в полость четвертого желудочка. Вследствие этого у пациентов

развивается окклюзионная гидроцефалия, которая требует хирургического лечения. Окклюзионная гидроцефалия – это форма гидроцефалии, характеризующаяся обструкцией ликворных путей патологическим

**образованием (опухоль, киста, гематома и др.). Нарушение оттока ликвора приводит к расширению желудочков мозга выше места окклюзии. Симптомы гидроцефалии неспецифичны и не зависят от этиологии основного заболевания. Чаще всего пациенты жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, сонливость, иногда наблюдается изменения поведения.**

С конца XIX – начала XX века ликворшунтирующие операции (вентрикулоперитонеальное шунтирование, вентрикулярное дренирование) считались «золотым стандартом» в лечении различных форм гидроцефалий. Но в связи с частым риском осложнений, необходимым повторным операционным вмешательствам эти операции ушли на второй план, отдав первое место нейроэндоскопическим операциям.

Первую нейроэндоскопическую операцию в 1910 году провел L'Espinasse у двух младенцев с гидроцефалией, вызванной расширением сосудистого сплетения. В 1923 году Микстер, используя в качестве эндоскопа уретроскоп, провел успешную эндоскопическую тривентрикулостомию у девятимесячной девочки с обструктивной гидроцефалией [9]. Именно с этого момента и началось развитие нейроэндоскопии.

Нейроэндоскопия является относительно молодым направлением в нейрохирургии, но уже зарекомендовала себя, как метод с низким риском развитием интра- и послеоперационных осложнений. Развитию этого направления в нейрохирургии способствовали исследования в области микрохирургической нейроанатомии, создание и совершенствование микроскопов, нейроэндоскопов, применение систем интраоперационной нейронавигации.

На сегодняшний день одним из самых эффективных методов лечения окклюзионной гидроцефалии считается эндоскопическая тривентрикулостомия, которая активно стала применяться в 1990-х годах. Эндоскопическая тривентрикулостомия – это миниинвазивное оперативное вмешательство, целью которого является создание соустья между III желудочком и базальными цистернами головного мозга. В результате ток ликвора осуществляется через базальные цистерны в субарахноидальное пространство спинного мозга, минуя водопровод среднего мозга и четвертый желудочек. Эффективность операции составляет около 80 % [5].

Основным показанием к проведению данной процедуры является гипертензионно-гидроцефальный синдром, вызванный окклюзией ликворных путей на уровне водопровода среднего мозга и четвертого желудочка.

Цель исследования – определить эффективность проведения эндоскопической тривентрикулостомии и риск развития послеоперационных осложнений на примере клинического случая.

**Материалы и методы.** Проведен анализ клинического случая лечения пациента с опухолью окклюзией Сильвиева водопровода в

нейрохирургическом отделении ГАУЗ «ООКБ им. В. И. Войнова» и данные отечественной и зарубежной литературы.

**Результаты и обсуждение.** Пациентка З., 72 лет, поступила в нейрохирургическое отделение ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова» с жалобами на головную боль, двоение в глазах, мелькание мушек перед глазами, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что больная находилась на стационарном лечении в условиях неврологического отделения ЖДБ г. Орска с дисциркуляторной энцефалопатией. В период нахождения в стационаре отмечена отрицательная динамика в виде нарастания оглушенности, нарушения координации движений, затруднения самостоятельного передвижения. При обследовании на МРТ головного мозга было выявлено объемное образование червя мозжечка и IV желудочка.

При поступлении состояние тяжелое, стабильное, в соматическом статусе умеренная артериальная гипертензия, в остальном без особенностей.

Неврологический статус: уровень сознания по Шкале комы Глазго – 13 баллов: E3V4M6 (умеренное оглушение). Острота зрения: OS норма, OD норма. Поля зрения: без патологии. Диплопия в крайних отведениях. Парез взора влево. Страбизм в крайних отведениях. Зрачки симметричные. Реакция зрачков на свет прямая и содружественная сохранена. Корнеальные рефлексы сохранены. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Глазные щели симметричные. Носогубные складки симметричные. Слух не нарушен. Нистагм мелкоамплитудный горизонтальный в крайних отведениях. В позе Ромберга не устойчива. Адиадохокinez с обеих сторон. Пальценосовую пробу выполняет неуверенно с обеих сторон. Активные движения в конечностях сохранены. Пассивные движения в конечностях сохранены, в полном объеме. Мышечная сила в верхних конечностях 5 баллов, в нижних конечностях – 5 баллов. Менингеальных симптомов нет.

На МРТ головного мозга с контрастированием выявлено объемное образование в верхних отделах червя мозжечка с распространением в IV желудочек размерами 25x26 мм, отмечены признаки окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии, расширение наружного ликворосдерживающего пространства.

С целью проведения планирования оперативного вмешательства с использованием системы компьютерной нейронавигации проведена КТ головного мозга (GANTRY 0, толщина среза 2 мм). На КТ головного мозга признаки стеноза Сильвиева водопровода, симметричное расширение боковых желудочков (рис. 1).

Пациентке проведено стандартное предоперационное обследование. Консилиум врачей-нейрохирургов ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова» признал основной процесс неоперабельным в условиях нейрохирургического отделения. Было принято решение о проведении первого этапа

хирургического лечения – эндоскопической три-вентрикулостомии с использованием интраоперационной нейронавигации.

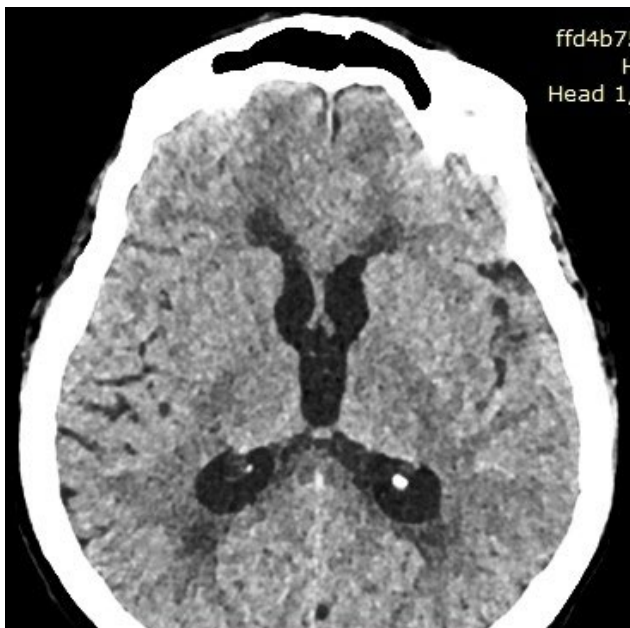


Рис. 1. КТ головного мозга с контрастированием до операции.

Перед планированием оперативного вмешательства данные с CD-носителя с КТ головного мозга было перенесено в систему нейронавигации StealthStation S8, создана 3D-модель головы пациента. Намечена траектория проведения эндоскопа через отверстие Монро правого бокового желудочка ко дну III желудочка и зона перфорации дна III желудочка (рис. 2).

Техника эндоскопической тривентрикулостомии. Пациентка уложена на операционный стол в положение – на спине. Эндотрахеальный наркоз.

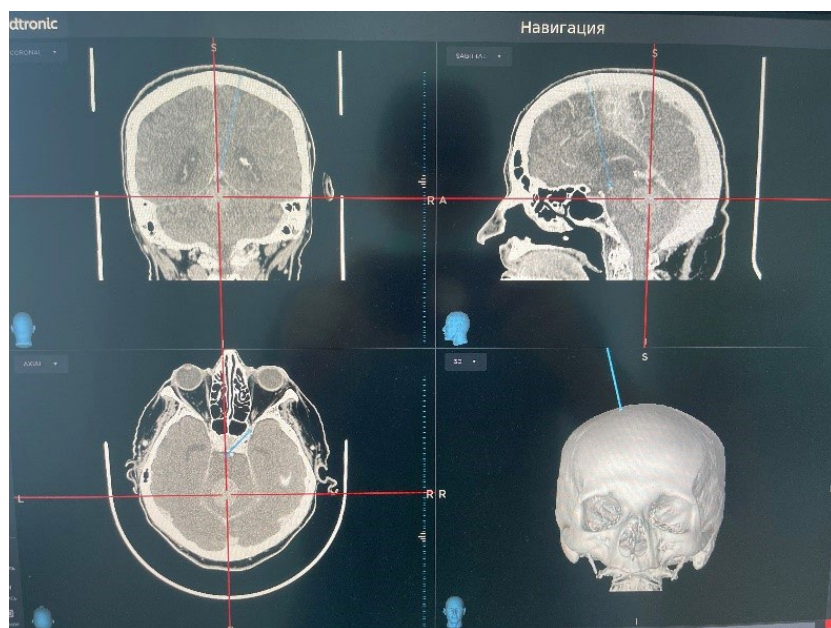


Рис. 2. Планирование доступа в системе нейронавигации StealthStation S8.

Голова пациентки фиксирована скобой Мейфилда к операционному столу. Выполнена регистрация пациентки в системе компьютерной нейронавигации. Процесс регистрации осуществлялся в оптическом режиме с использованием источников инфракрасного излучения системы S8 и заключался в сборе максимального количества точек с поверхности волосистой части головы, спинки носа, скуловых областей с использованием стикера со светоотражающими элементами (шариками). По завершении регистрации стикер виден на мониторе системы. Далее хирург, используя оптический стикер, определил место наложения фрезевого отверстия в правой точке Кохера (внешний ориентир на волосистой части головы, расположенный на 1 см впереди от венечного шва и на 3 см кнаружи от сагиттального шва), наметил траекторию проведения инструмента к мишени. После обработки кожи и отграничения операционного поля одноразовым операционным бельём, выполнен линейный разрез кожи в проекции точки Кохера, края раны разведены ранорасширителем Янсена, наложено фрезевое отверстие. Твердая мозговая оболочка коагулирована и крестообразно рассечена. Выполнена пункция правого бокового желудочка, получен чистый прозрачный ликвор. В боковой желудочек установлен эндоскопический порт. На эндоскоп «Karl Storz» установлена оптическая рамка и выполнена регистрация инструмента в системе нейронавигации. С использованием последней эндоскоп заведен в правый боковой желудочек и через отверстие Монро в III желудочек. Визуализирована полость III желудочка и верифицировано место перфорации его дна. После предварительной термокоагуляции в области дна третьего желудочка щипцами для вентрикулостомии выполнена перфорация истонченной мозговой оболочки между сосцевидными телами и воронкой гипофиза. Далее эндоскоп был заведен в межжировую цистерну. Была визуализирована базилярная артерия. Края перфорации свободно флотировали, ликвор циркулировал свободно. Выполнен гемостаз. После этого тубус с эндоскопом были удалены. Дефект твердой мозговой оболочки закрыт гемостатическим материалом. Рана послойно ушита. Наложена асептическая повязка.

После операции пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для наблюдения. В ближайшем послеоперационном периоде общее состояние тяжелое, стабильное, уровень сознания по Шкале комы Глазго – 14 баллов: E3V4M6 (умеренное оглушение), несколько заторможена, лежит с открытыми глазами, взгляд фиксирует

на собеседнике, за предметами следит, глазные яблоки в центральном положении, зрачки D=S, продуктивному контакту доступна, на задаваемые вопросы не всегда правильно отвечает, в личности ориентирована верно, путает даты, отвечает с задержкой, простые инструктивные команды выполняет после повторения, движения в конечностях сохранены, умеренная мышечная гипотония.

В течение первых суток после операции было проведено КТ головного мозга, на котором зафиксированы признаки разрешающегося гипертензионно-гидроцефального синдрома, уменьшения окклюзионной гидроцефалии, что является подтверждением эффективности проведенной операции в достижении поставленной цели (рис. 3).



Рис. 3. КТ головного мозга с контрастированием после операции.

Альтернативой эндоскопической тривентрикулостомии является вентрикулоперитонеальное шунтирование. Эта операция направлена на

#### Список источников

1. Гаврилов Г.В., Чербилло В.Ю., Лездайн М.А., Свистов Д.В. Лечение окклюзионной гидроцефалии. *Нейрохирургия*. 2010;2:52-57.
2. Новрузбекова А.И., Хакимий Т.А. угли. Ретроспективный анализ ликворшунтирующих операций СОКБ. IX Всероссийский съезд нейрохирургов; 2021.
3. Рязанова А.Е., Ошурков П.А. Анализ частоты встречаемости вариантов несостоятельности ликворшунтирующих систем и разработка алгоритма обследования пациента с подозрением на несостоятельность шунта. *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения*. 2021;111-115.

создание оттока ликвора из желудочков головного мозга в брюшную полость посредством имплантации специальной системы, содержащей помпу. Сравнивая эти два вида операции, стоит отметить, что риск развития осложнений выше у пациентов после вентрикулоперитонеального шунтирования. По данным литературы, в первый год после имплантации ликворшунтирующих систем в 44,3 % развиваются осложнения [2]. В первую очередь, это инфицирование шунта, его окклюзия, дисфункция, что в совокупности приводит к гнойно-воспалительным осложнениям в виде менингита, менингоэнцефалита, вентрикулита, перитонита, образованию абсцессов [2]. Эти осложнения являются показанием к проведению операций, направленных на устранение очага инфекции. Особую группу составляют осложнения, связанные с несостоятельностью ликворшунтирующих операций: отсоединение катетера, гипер- и гиподренаж, высокое давление клапана, кровоизлияние по ходу катетера, дислокация клапана и др., требующие также оперативного вмешательства [3]. В редких случаях возможно развитие эпилептических припадков, ликворных кист (особенно при вентрикулоперитонеальном шунтировании может быть развитие перитонеальных псевдокист). При эндоскопической тривентрикулостомии риск развития осложнения минимален. В связи с неправильно выбранной траекторией и травматичными манипуляциями эндоскопом возможно повреждение структур мозга, кровеносных сосудов, возникновение внутрижелудочкового или внутримозгового кровоизлияния. При травмировании структур промежуточного мозга есть риск развития метаболических нарушений (несахарный диабет, гипертермия, лихорадка) [2, 4, 5, 7, 8, 10]. Крайне редко возникают инфекционные осложнения.

**Заключение.** Эндоскопическая тривентрикулостомия является малоинвазивным оперативным вмешательством, позволяющим восстановить ликвороциркуляцию в обход места окклюзии. Данный вид оперативного вмешательства характеризуются высокой эффективностью и низким риском развития послеоперационных осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

4. Суфианов А.А., Суфианов Г.З., Якимов Ю.А., Рустамов Р.Р., Суфианов Р.А. Малоинвазивная техника эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна III желудочка у детей с окклюзионной гидроцефалии. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):401-407.
5. Шевченко К.В., Шиманский В.Н., Тяняшин С.В., Кольчева М.В., Пошатаев В.К. и др. Идиопатическая гидроцефалия взрослых: современное состояние проблемы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;1(127):20-33.
6. Deopujari C, Karmarkar V, Shaikh S, Mohanty C, Sharma V et al. Neuroendoscopy in the Surgical Management of Lateral and Third Ventricular Tumors: Looking Beyond Microneurosurgery. *Neurology India*. 2021;69(6):1571-1578.

7. Espinosa A, Franco Jimenez JA, Reyes Vazquez P, Gutierrez Aceves GA, Ponce Ayala A. Endoscopic Third Ventriculostomy for Obstructive Hydrocephalus Secondary to Delayed Intracerebellar Hematoma. *Cureus*. 2021;13(8):e17302. Published 2021 Aug 19.
8. Munda M, Spazzapan P, Bosnjak R, Velnar T. Endoscopic third ventriculostomy in obstructive hydrocephalus: A case report and analysis of operative technique. *World J Clin Cases*. 2020;8(14):3039-3049.
9. Shim K, Park E, Kim D, Choi J. Neuroendoscopy: Current and Future Perspectives. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(3):322-326.
10. Tabakow P, Weiser A, Burzynska M, Blauciak P. Endoscopic third ventriculostomy before surgery of third ventricle and posterior fossa tumours decreases the risk of secondary hydrocephalus and early postoperative complications. *Neurosurgical Review*. 2021;45:771-781.

#### Сведения об авторах.

Ишков Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;  
e-mail: ishkov007@mail.ru

Аллахвердиев Лойман Мехман-оглы, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;  
e-mail: loy25od@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.12:616.831-008+616.379-008.64

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕВРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ю. И. Коценко<sup>1</sup>, Е. А. Статинова<sup>1</sup>, В. П. Коценко<sup>2</sup>,  
О. Л. Максименко<sup>1</sup>, А. М. Бубликова<sup>1</sup>, В. В. Масенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университета имени М. Горького, Донецк, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральная городская больница г. Харцызска, Харцызск, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Во всем мире сахарный диабет занимает лидирующие позиции по основным эпидемиологическим показателям (распространенность, смертность, инвалидизация) и является основной медико-социальной проблемой современного общества. К одним из частых, но редко диагностируемых в раннем периоде, осложнений сахарного диабета относятся диабетические вегетативные (автономные) невропатии. Среди жизнеугрожающих нарушений с высоким риском летального исхода ведущее место занимает кардиоваскулярная патология. При диабетической автономной невропатии с вовлечением кардиоваскулярного звена имеет место дисфункция сердца, снижение вариабельности сердечного ритма и артериального давления, ортостатическая гипотензия и аритмии, безболевая ишемия миокарда (инфаркт миокарда) и вегетативные кардиомиопатии, нарушение толерантности к физическим нагрузкам и синкопальные (липотимические) пароксизмы. В настоящее время развитие мозговой катастрофы нередко связано с кардиальной патологией, однако дисметаболические расстройства в большей степени влияют на тяжесть церебрального ишемического инсульта. Отмечена роль вариабельности сердечного ритма в развитии острого нарушения мозгового кровообращения, а также на клинические исходы заболевания. Установлена корреляционная связь между снижением вариабельности сердечного ритма с тяжестью церебрального ишемического инсульта, уровнем глюкозы, возрастом и индексом массы тела.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярная автономная невропатия, сахарный диабет 2 типа, неврологический дефицит, вегетативные пробы.

**Для цитирования:** Коценко Ю. И., Статинова Е. А., Коценко В. П., Максименко О. Л., Бубликова А. М., Масенко В. В. ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕВРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. *Вестник молодого ученого*. 2023;12(2):89-93.

---

## CEREBRAL PATHOLOGY IN CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Yu. I. Kotsenko<sup>1</sup>, E. A. Statinova<sup>1</sup>, V. P. Kotsenko<sup>2</sup>,  
O. L. Maksimenko<sup>1</sup>, A. M. Bublikova<sup>1</sup>, V. V. Masenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation

<sup>2</sup> State budgetary institution «Central City Hospital of Khartsyzsk», Khartsyzsk, Russian Federation

**Abstract.** Worldwide, diabetes mellitus occupies a leading position in terms of the main epidemiological indicators (prevalence, mortality, disability) and is the main medical and social problem of modern society. One of the frequent, but rarely diagnosed in the early period, complications of diabetes include diabetic autonomic neuropathy. Cardiovascular pathology occupies a leading place among life-threatening disorders with a high risk of death. In diabetic autonomic neuropathy involving the cardiovascular link, there is heart dysfunction, a decrease in heart rate and blood pressure variability, orthostatic hypotension and arrhythmias, painless myocardial ischemia (myocardial infarction) and autonomic cardiomyopathies, impaired exercise tolerance and syncope (lipothymic) paroxysms. Currently, the development of a cerebral catastrophe is often associated with cardiac pathology, however, dysmetabolic disorders have a greater effect on the severity of cerebral ischemic stroke. The role of heart rate variability in the development of acute cerebrovascular accident, as well as on the clinical outcomes of the disease, was noted. A correlation was established between a decrease in heart rate variability with the severity of cerebral ischemic stroke, glucose levels, age, and body mass index.

**Keywords:** cardiovascular autonomic neuropathy, diabetes mellitus type 2, neurological deficit, vegetative tests.

**For citation:** Kotsenko Yu. I., Statinova E. A., Kotsenko V. P., Maksimenko O. L., Bublikova A. M., Masenko V. V. CEREBRAL PATHOLOGY IN CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):89-93.

**В** настоящее время ведущей медико-социальной проблемой в мире остается сахарный диабет (СД), что связано с непрерывным ростом заболеваемости, формированием инвалидизирующих осложнений и ранней смертностью, в т.ч. в трудоспособном возрасте [1, 3, 10, 11]. По данным The International Diabetes Federation (IDF) за последние 5 лет заболеваемость СД среди лиц от 20 до 79 лет выросла на 46 % и в 2021 году составила 537 млн человек, при этом отмечен неблагоприятен прогноз на 2030 (643 млн человек) и 2045 (783 млн человек) годы [8].

За период 2016–2020 годы в РФ отмечен рост заболеваемости СД, преимущественно за счет СД2. В 2020 году распространенность СД1 составила 180,9/100 тыс. населения, преимущественно в северо-западных регионах («географический градиент»), и СД2 – 3022,1/100 тыс. населения. С января по середину ноября 2022 года в России зарегистрировано 345 тыс. новых пациентов с СД, в 2021 году выявлено около 300 тыс. Среди зарегистрированных случаев смерти на долю СД1 приходится 2,7/100 тыс. населения (динамика с 2016 г. составляет – 9,1 %) и СД2 – 93,9/100 тыс. населения (динамика с 2016 г. составляет +0,7 %). При этом летальность из-за дисметаболических проявлений (комы, трофические изменения, терминальные нефропатии) суммарно ниже: 9,4 % при СД1 и 2,5 % при СД2. Ведущими причинами смерти

при СД по-прежнему остаются церебро- и кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и кардиальные аритмии, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок и отек мозга): в 38,1 % случаев с СД1 и 52,0 % – с СД2 [3, 11].

К одним из частых осложнений при СД относится диабетическая невропатия (80-90 %), при которой повреждается центральная и периферическая нервные системы, включающая сенсорные и моторные волокна и автономную нервную систему (Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association, 2017 with changing).

По данным ряда авторов клинические проявления ДАН встречаются более, чем у 50 % больных с различными невропатиями при СД. Распространенность ДАН колеблется от 32 % до 90 % при СД1 и от 20 % до 73 % при СД2. Большой разброс показателей ДАН является результатом несоответствия критериев ее диагностики в используемых выборках, а также различиями факторов риска невропатии (пол, возраст, длительность СД) [2, 6]. У пациентов вероятность развития ДАН не зависит от типа СД. ДАН диагностируется в более 30 % случаев при СД1 с длительность 20 лет, а более 60 % – при СД2. При СД1 клиническая картина неврологических осложнений с вегетативными про-

явлениями могут нарастать первые несколько лет при последующей стабилизации. СД2 может длительно иметь субклиническое течение, где проявления ДАН наблюдаются в течение всей болезни [13].

Цель исследования – уточнить клинические особенности течения кардиоваскулярной автономной невропатии при СД2 типа и определить их влияние на развитие цереброваскулярной патологии.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы с использованием публикаций баз PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, Clinicaltrial (U.S. National Library of Medicine), Semantic Scholar.

**Результаты и обсуждение.** Клиническими проявлениями КВ ДАН являются систолическая и диастолическая кардиальные дисфункции, снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), ортостатическая гипотензия, аритмии, безболевого ишемия миокарда (инфаркт миокарда), вегетативные кардиомиопатии, нарушение толерантности к физическим нагрузкам, синкопальные пароксизмы [2, 6].

Самым ранним признаком диагноза КВ ДАН при СД2 является снижение ВСР (в норме – повышен). Неоднородность при каждом сердечном сокращении регулируется балансом между симпатической и парасимпатической активностью в ответ на скорость основного обмена [4]. Для постановки диагноза рабочая группа Американской Диабетической Ассоциации (ADA) рекомендует анализ ВСР по результатам 24-часового холтеровского мониторирования. К показателям ВСР при КВ ДАН относятся интервалы R-R, стандартные отклонения всех нормальных RR (standard deviation – SDNN, мс) во время записи; корень квадратный из среднего квадрата разностей между последовательными интервалами R-R (RMSSD, мс), процент интервалов N-N с разницей более 50 миллисекунд по отношению к предыдущему интервалу (pNN50, %). Для диагностики КВ ДАН с применением 24-часового холтеровского мониторирования требуется аномальный результат как минимум по двум из следующих шести параметров: SDNN < 50 мс, RMSSD < 15 мс, pNN50 < 0,75 %, LF < 300 мс<sup>2</sup>, HF < 300 мс<sup>2</sup> [2, 4].

По данным ряда авторов выявлена корреляционная связь между снижением ВСР с тяжестью церебрального ишемического инсульта (ЦИИ), уровнем глюкозы, возрастом и индексом массы тела. При ЦИИ установлена отрицательная динамика ВСР с тенденцией к снижению основных его показателей (SDNN, RMSSD, pNN50), в большей степени при легком течении заболевания со стойкими изменениями у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом [1, 4, 7].

По мнению некоторых исследователей изменение ВСР у пациентов с ЦИИ неоднозначны. Отмечено стойкое или прогрессирующее снижение ВСР после завершения острого периода ЦИИ.

В случаях развития минимального неврологического дефицита при ЦИИ изменения ВСР были незначительные и кратковременные [4, 10].

Существует позиция, что более легкое течение ЦИИ способствует формированию отсроченной ВСР, в следствие достаточного тонуса регуляторных систем, которые истощаются с длительностью мозговой катастрофы. При тяжелом течении острой цереброваскулярной патологии адаптационные механизмы недостаточны для поддержания удовлетворительного уровня сердечного ритма. В дальнейшем необходимо сделать акцент на изучении взаимосвязи медикаментозных препаратов, назначенных в острый период ЦИИ, и ВСР при диабетических нарушениях [1, 5, 9].

Диагностика КВ ДАН заключается в использовании КВ рефлексов (стандартные тесты по Ewing), где для парасимпатической оценки изучают реакцию частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (соотношение E/I), ортостатическое положение (соотношение 30 с/15 с) и пробу Вальсальвы (ПВ). Два оценки симпатической функции при КВ ДАН изучают реакцию на артериальное давление (АД) при вставании (тест Шелонга-ТШ) и рукожатие [2].

При ПВ в норме происходит повышение внутригрудочного давления и ЧСС после натуживания в течение 10-15 секунд с последующей компенсаторной брадикардией. Для пациентов с КВ ЧСС при ПВ не изменяется и в первые 20 секунд после пробы соотношение максимального интервала R-R на ЭКГ к минимальному составляет 1,2. В тесте 30:15 отношение интервала R-R на 15 сокращении сердца к 30-му от начала ортостатической пробы менее 1,0 (при норме более 1,04). Тест Шелонга изучает влияние симпатической иннервации на вариабельность сердечного ритма и при КВ ДАН снижается АД более, чем на 30 мм рт.ст (норма менее 10 мм рт.ст.). При интерпретации результатов для каждого теста должны быть: 0 – стандартные; 0,5 – пограничные; 1 – ненормально; при индексе  $\geq 2$  у пациентов КВ ДАН [2, 12].

Вегетативная дисфункция при КВ ДАН может привести к непереносимости физической нагрузки с непропорциональным увеличением ЧСС и АД во время физической активности, снижением систолического объема и медленным восстановлением. Поздним признаком является тахикардия в покое: ЧСС приблизительно 100 ударов в минуту (уд/мин) или более отражает относительное повышение симпатического тонуса, связанное с парасимпатическим повреждением блуждающего нерва. Также необходимо учитывать и исключать сопутствующие факторы (анемия, обезвоживание и гипертиреоз). Фиксированная ЧСС, которая не реагирует на упражнения средней интенсивности, стресс или сонливость, указывает на почти полную сердечную денервацию и является индикатором тяжелой КВ ДАН [7, 12].

При СД2 может наблюдаться ортостатическая (постуральная) гипотензия в виде снижения систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического АД на 10 мм рт. ст. при подъеме, что происходит из-за симпатической вазомоторной денервации, вызывающей снижение вазоконстрикторной способности периферических сосудов. Симптомы, связанные с ортостатической гипотензией, включают помрачение зрения, слабость и в тяжелых случаях обмороки при вставании [2]. В практике невролога необходимо верифицировать причину развития синкопальных и липотимических нарушений с применением электрофизиологических методов (электроэнцефалографию с динамическим мониторингом ЭЭГ-волн).

Однако, мнения исследователей расходятся, что отмечено в исследовании эффективно применения пассивной вертикализации пациентов с ЦИИ и КВ ДАН на фоне СД2 с целью улучшения регуляции деятельности кардиоваскулярной системы [5]. Отмечено, что ортостатические явления могут усугубляться диуретиками, вазодилататорами и трициклическими антидепрессантами. У пациентов с КВ ДАН при 24-часовом мониторинге диагностируется незначительное снижение ночного АД (менее 10 %), что способствует гипертрофии левого желудочка фатальным и нефатальным сердечным событиям [5, 9].

Несколько исследований показали у пациентов с КВ ДАН снижение поглощения метаболитизируемого маркера метайодобензилгуанидина (MIBG), которые является аналогом

норэпинефрина, полезного для оценки постганглионарных нервных волокон. Показана более высокая чувствительность MIBG по сравнению с вегетативными тестами. При наличии КВ ДАН сцинтиграфия показывает более низкий захват MIBG до полного его отсутствия в левом желудочке, особенно в заднем и нижнем сегментах. Метаанализ с участием более 2900 пациентов показал, что смертность в течение 10-летнего периода составила 30,4 % у больных СД и КВ ДАН и 13,4 % у лиц без признаков КВ ДАН. Whitsel et al. продемонстрировали, что пациенты с диагнозом КВ ДАН представляют значительный риск удлинения интервала QT в 2,3 раза, который связан с внезапной смертью [12, 13].

**Заключение.** Дисметаболические нарушения при СД приводят к формированию редко диагностируемых вегетативных невропатий, ведущей из которых является КВ ДАН. Установлено, что КВ ДАН может приводить к развитию мозговой катастрофы и в последующем влиять на исход заболевания в зависимости от показателей variability сердечного ритма и артериального давления, наличия ортостатической гипотензии с синкопальными и/или липотимическими пароксизмами. Реализация междисциплинарного подхода при СД заключается в диагностико-терапевтическом менеджменте пациентов с целью верификации патологии и предотвращения развития жизнеугрожающих состояний.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Антонова К.В., Лагода О.В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(12):22–27. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27>
2. Ахмеджанова Л.Т., Беякова Т.А., Подковко Ю.А., Шор Ю.М. Кардиальная диабетическая автономная невропатия. *Медицинский совет*. 2019;21:94–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-94-102>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
4. Кудинов В.И., Салайчук Е.В., Ланкина М.С. и др. Variability ритма сердца и артериального давления при разных вариантах инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(19):6–11. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-19-6-11>
5. Павлова В.А., Павлов Д.А., Машин В.В. Динамика проявлений кардиальной автономной невропатии при ишемическом инсульте на фоне вертикализации. *Ульяновский медицинский журнал*. 2021;1:39–49. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-1-39-49>
6. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021* [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2182]. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15–S33.
7. Elaine M Urbina, Scott Isom, Dana Dabelea, Ralph D'Agostino, Stephen R. Daniels, et al. Association of Elevated Arterial Stiffness with Cardiac Target Organ Damage and Cardiac Autonomic Neuropathy in Young Adults with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2023; dc221703. <https://doi.org/10.2337/dc22-1703>
8. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation // International Diabetes Federation. [Электронный ресурс]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf) (дата обращения: 22.02.2023).
9. Kaze AD, Yuyun MF, Fonarow GC, Echeuffo-Tcheugui JB. Cardiac autonomic dys-

- function and risk of incident stroke among adults with type 2 diabetes. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):275-282.  
<https://doi.org/10.1177/23969873221127108>.
10. Mala S, Hoskovicova L, Riedlbauchova L, Nedelka T, Broz J. Relationship Between Cardiac Autonomic Neuropathy and Atherosclerosis in Patients with Diabetes Mellitus. *Curre Res Diabetes & Obes J.* 2018;9(1):555753.  
<https://doi.org/10.19080/CRDOJ.2018.09.555753>
11. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023;46: 1109–1312.  
<https://doi.org/10.2337/dc23>
12. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci.* 2018;12:591.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00591>
13. Williams S, Raheim SA, Khan MI, Rubab U, Kanagala P, et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 and 2 Diabetes: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Clin Ther.* 2022 Oct;44(10):1394-1416.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.09.002>

#### Сведения об авторах:

Коценко Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;  
e-mail: yuliya\_neur@mail.ru

Статинова Елена Анатольевна, д.м.н, профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Коценко Вера Павловна, врач-невролог высшей категории ГБУ «Центральная городская больница г. Харьцызска»

Максименко Оксана Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Бубликова Анна Михайловна, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Масенко Валерий Валерьевич, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.858:616.62-008.22

## ДИЗУРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

**А. М. Бубликова, Е. А. Статинова, Ю. И. Коценко,  
О. Л. Максименко, В. С. Сохина, С. А. Сохин, В. В. Шевченко**

Донецкий национальный медицинский университета имени М. Горького»,  
Донецк, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Расстройства мочеиспускания, преимущественно в виде гиперактивного мочевого пузыря, широко распространены среди пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Дизурические расстройства у пациентов возникают вследствие непосредственного влияния дофаминергических нарушений в паллидарной системе, а также из-за побочного влияния противопаркинсонических препаратов и гиподинамии. Тазовые нарушения при болезни Паркинсона могут встречаться более чем в 70 % случаев. В некоторых исследованиях при уродинамическом обследовании пациентов с болезнью Паркинсона выявлены полиморфные дизурические явления. К одной из ведущих причин развития расстройств мочеиспускания относят влияние медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, расстройства мочеиспускания, гиперактивность детрузора, леводопа.

**Для цитирования:** Бубликова А. М., Статинова Е. А., Коценко Ю. И., Максименко О. Л., Сохина В. С., Сохин С. А., Шевченко В. В. ДИЗУРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР). *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):93-97.

---

## DYSURIC DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE (LITERATURE REVIEW)

A. M. Bublikova, E. A. Statinova, Yu. I. Kotsenko,  
O. L. Maksimenko, V. S. Sokhina, S. A. Sokhin, V. V. Shevchenko

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation

**Abstract.** Urinary disorders, predominantly in the form of an overactive bladder, are common among patients suffering from Parkinson's disease. Dysuric disorders in patients occur due to the direct influence of dopaminergic disorders in the pallidum system, as well as due to the side effects of antiparkinsonian drugs and hypodynamia. Pelvic disorders in Parkinson's disease can occur in more than 70 % of cases. In some studies, urodynamic examination of patients with Parkinson's disease revealed polymorphic dysuric phenomena. One of the leading causes of urinary disorders is the influence of drug therapy.

**Keywords:** Parkinson's disease, urination disorder, detrusor hyperactivity, levodopa.

**For citation:** Bublikova A. M., Statinova E. A., Kotsenko Yu. I., Maksimenko O. L., Sokhina V. S., Sokhin S. A., Shevchenko V. V. DYSURIC DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE (LITERATURE REVIEW). *Journal of young scientists*. 2023;12(2):93-97.

**Б**ольная Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием с широким спектром медицинских и психосоциальных осложнений. Причинами заболевания являются дегенеративные изменения богатой дофамином черной субстанции и других дофаминсодержащих ядер ствола головного мозга. В связи с недостаточностью дофамина развивается дисбаланс между содержанием дофамина и ацетилхолина в биологических жидкостях, в частности ликворе, что приводит к появлению характерной клинической моторной симптоматики: тремора, ригидности, брадикинезии [6]. Используемые критерии диагностики БП фокусируются в большей степени на моторных симптомах, наряду с этим стремительно внедряются в клиническую практику шкалы оценки немоторных проявлений заболевания (изменения настроения, обонятельные и гастроинтестинальные нарушения, расстройства мочеиспускания и др.) [1, 4, 14].

Цель исследования – уточнить особенности дизурических расстройств при БП в рамках мультидисциплинарной проблемы и оценить влияние противопаркинсонической терапии на функцию нижних мочевых путей.

**Материал и методы.** Современные литературные данные отечественных и зарубежных авторов с наукометрическим обоснованием за период с 2015 по настоящее время.

**Результаты и осуждение.** Нарушения мочеиспускания являются одними из важных немоторных симптомов БП. Урологические расстройства существенно влияют на качество жизни больных с БП. Отмечено, что показатели уровня тревоги и депрессии у пациентов с расстройствами мочеиспускания соответственно на 14 и 26 % выше по сравнению с пациентами без указанных нарушений [4, 8].

Известно, что регуляция мочеиспускания – сложный процесс, зависящий от интегриро-

ванной работы многих отделов центральной и периферической нервной системы [3, 11]. Происходящее вследствие БП нарушение функции множества структур нервной системы приводит к дизурическим расстройствам [9]. Распространенность нарушений мочеиспускания у пациентов с БП оценивают в весьма широком диапазоне – от 20 до 77 %. Ряд авторов указывают, что данные о частоте нарушений мочеиспускания при БП зачастую завышены, поскольку исследования были проведены либо до выделения других заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма (мультисистемная атрофия) в отдельные нозологические единицы, либо в исследования включали пациентов с другими формами паркинсонизма (сосудистый паркинсонизм) [8, 10].

Общепризнано, что преобладающими клиническими проявлениями дисфункций нижних мочевых путей при БП являются симптомы гиперактивности мочевого пузыря – учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи [11]. Расстройства мочеиспускания у пациентов БП практически всегда проявляются гиперактивностью мочевого пузыря, а выявление признаков инфравезикальной обструкции, вероятнее всего, указывает на сопутствующие заболевания со стороны нижних мочевых путей [8]. Нарушения мочеиспускания чаще всего представлены классической триадой: учащением мочеиспускания, императивными позывами на мочеиспускание, ургентным недержанием мочи (77 %), значительно реже отмечаются сочетания императивных позывов на мочеиспускание и ургентного недержания мочи (у 12 %) и учащенного мочеиспускания с императивными позывами (11 %) [3, 11]. У пациентов с БП часто нарушается сон и появляется ночная полиурия, из-за чего распространенность истинной нейрогенной ноктурии может ошибочно завышаться [7].

Важнейшим методом диагностики, без которого невозможно установить характер дисфункции мочевых путей и назначить адекватное лечение, является уродинамическое исследование, во время которого чаще всего выявляют гиперактивность детрузора [2,5].

Ряд авторов представили результаты уродинамического обследования пациентов с БП и нарушениями мочеиспускания, из которых 57 % пациентов указывали на наличие ирритативных симптомов, 23 % – обструктивных симптомов, а 20 % – сочетание симптоматики [2, 11]. По данным ряда авторов, у 93 % пациентов выявлена гиперактивность детрузора, у 7 % больных (исключительно женщин) – гипоактивность детрузора [8]. Среди пациентов с детрузорной гиперактивностью у 75 % наблюдали нормальную уретральную функцию и отсутствие признаков детрузорно-сфинктерной диссинергии, у 7 % – псевдодиссинергию, у 11 % – брадикинезию сфинктера [11]. По данным F. Stocchi et al. (2017), одной из причин обструктивных симптомов у пациентов с БП может быть нарушение сократительной способности детрузора вследствие развития в нем миодистрофического процесса в условиях длительной гиперактивности. В исследовании J. Anderson et al. (2020), основанном на анализе результатов уродинамического обследования 70 пациентов (30 мужчин и 40 женщин) с БП, были получены сходные результаты. В данное исследование включались мужчины, у которых по данным ТРУЗИ (трансректальное УЗИ) не было признаков увеличения предстательной железы [3]. У 67 % пациентов наблюдали изолированную гиперактивность детрузора, у 16 % – изолированную гипоактивность детрузора, у 8 % – сочетание гипоактивности детрузора с нарушением сократительной функции сфинктера, у 3 % – гиперактивность детрузора в комбинации с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Нормальную функцию детрузора выявили у 6 % обследованных пациентов [3, 11]. Е.С. Коршунова, Г.Р. Попов (2019) выявили детрузорную гиперактивность у 93 % пациентов, при этом у 57 % без инфравезикальной обструкции, у 14 % – со снижением сократительной способности детрузора, а у 7 % была выявлена детрузорно-сфинктерная диссинергия. Отмечено, что степень уродинамических нарушений коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики [3].

Причины развития гиперактивности детрузора у пациентов БП остаются не до конца ясными. Основываясь на результатах электрической стимуляции отдельных участков мозга животных было показано, что участки внутри и вокруг красного ядра и черной субстанции являются ингибиторами спонтанных сокращений детрузора. Таким образом, как и при других церебральных повреждениях, вследствие отсутствия ингибирующего супрапонтинного влияния на центр мочеиспускания в области моста мозга развивается детрузорная гиперактивность [3, 8].

Относительно факторов, которые влияли на выраженность нарушений мочеиспускания у пациентов БП, в научном мире единое мнение отсутствует. Большинство авторов указывают, что расстройства мочеиспускания более выражены при акинетики-ригидной форме БП, более тяжелом течении заболевания и его быстром прогрессировании [1]. Вероятность появления нарушений мочеиспускания выше у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями болезни [4].

Результаты исследования Е.С. Коршуновой и Г.Р. Попова (2019) показали, что среднее время появления симптомов со стороны нижних мочевых путей составляет 3,5 года с начала заболевания. По данным Хитаршвили Э.В. (2015), этот период несколько больше – 5,2 года при акинетики-ригидной форме заболевания и 8,1 года при дрожательно-ригидной форме [4, 6].

Отмечена корреляция между вероятностью появления и выраженностью расстройств мочеиспускания с возрастом пациентов [6]. Однако это может быть связано с увеличением у пациентов старшего возраста других причин развития дисфункций нижних мочевых путей (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, диабетическая цистопатия, инфекции мочевыводящих путей, гормональные нарушения) [8, 11].

Характер и частота расстройств мочеиспускания при БП отличаются от таковых при других заболеваниях, у которых в клинической картине имеет место синдром паркинсонизма. Е.С. Коршунова и Г.Р. Попов (2019) отмечают, что при клинической схожести, особенно на ранних этапах развития БП и мультисистемной атрофии, особенности течения нарушений мочеиспускания могут быть применены для дифференциальной диагностики характера нейродегенеративного процесса [3, 10, 11]. У пациентов мультисистемной атрофией, частота нарушений со стороны нижних мочевых путей встречается чаще (90 % больных) и развивается раньше (в первые 2 года от начала заболевания), чем при БП. Более того, у ряда пациентов с мультисистемной атрофией урологические нарушения могут быть единственными проявлениями болезни [10, 11].

Значительное количество исследований посвящено влиянию противопаркинсонической терапии на функцию нижних мочевых путей [2]. Показано, что леводопа может как увеличивать, так и уменьшать тяжесть нарушений мочеиспускания [12]. Bria L. et al. (2016) продемонстрировали, что леводопа на ранних стадиях заболевания усиливает симптоматику гиперактивности мочевого пузыря, в то время как на поздних стадиях скорее оказывает положительное воздействие через центральные механизмы. У пациентов, страдающих от «феномена истощения однократной дозы», леводопа увеличивает гиперактивность мочевого пузыря во время фазы наполнения, но способствует опорожнению за счет усиления сократительной активности детрузора в большей степени, чем наружного

сфинктера. В этой связи нельзя не согласиться с утверждением, что правильный подбор и коррекция противопаркинсонической терапии, наряду с уменьшением двигательных нарушений, может способствовать регрессу урологических расстройств [13].

Основной группой лекарственных средств, используемых для лечения гиперактивности мочевого пузыря, являются М-холиноблокирующие действия антихолинергические препараты [2, 8]. Эффективность данной терапии у пациентов БП достаточно высока. При назначении  $\alpha$ -адреноблокаторов следует учитывать такой побочный эффект как снижение артериального давления и их назначение может ухудшить состояние пациентов. При отсутствии положительного результата или появления выраженных побочных эффектов при приёме антихолинергических препаратов рекомендуется проведение тиббиальной нейромодуляции [8, 13].

При сочетании БП и доброкачественной гиперплазии предстательной железы вопрос назначения антихолинергической терапии решается индивидуально в каждом конкретном

случае и зависит от выраженности ирритативных и обструктивных симптомов. По мнению Д.А. Мазуренко (2015), консервативная терапия обструктивных симптомов у пациентов БП с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы  $\alpha$ -адреноблокаторами возможна только на ранних стадиях БП из-за высокой вероятности появления значимых побочных эффектов. При выраженных обструктивных симптомах у данной категории пациентов показано оперативное вмешательство (трансуретральная резекция простаты). В послеоперационном периоде при сохранении симптомов гиперактивности мочевого пузыря необходима коррекция нарушений мочеиспускания антихолинергическими препаратами [13].

**Заключение.** Таким образом, учитывая достаточно широкую распространенность нарушений мочеиспускания при БП, данная проблема носит мультидисциплинарный характер и нуждается в дальнейших исследованиях с участием врачей урологов, кардиологов и терапевтов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Аленикова О.А., Лихачев С.А. Оценка частоты встречаемости отдельных немоторных симптомов при болезни Паркинсона. *Медицинские новости*. 2015;10(253):52-55.
2. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Москва: ООО «ИПК Парето-Принт»; 2017.
3. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2019. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ooorou.ru/public/uploads/ROU/Files/KP\\_НДНМП.pdf](https://www.ooorou.ru/public/uploads/ROU/Files/KP_НДНМП.pdf)
4. Рабаданова Е.А., Гельпей М.А., Гончарова З.А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов. *Практическая медицина*. 2015;5(90):111–115.
5. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-560.
6. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson Disease. *Europien Journal of Neuropogy*. 2020;27:27 – 42.
7. Batla A, Phé V, De Min L, Panicker JN. Nocturia in Parkinson's Disease: Why Does It Occur and How to Manage?. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(5):443-451. Published 2016 Jun 7.
8. Batla A, Tayim N, Pakzad M, Panicker JN. Treatment Options for Urogenital Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(10):45.
9. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104700.
10. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:137 – 192.
11. Moussa M, Papatsoris A, Chakra MA, Fares Y, Dellis A. Lower urinary tract dysfunction in common neurological diseases. *Turk J Urol*. 2020;46(Supp. 1):S70-S78.
12. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1239-1252..
13. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review [published correction appears in *Mov Disord*. 2019 May;34(5):765]. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-198.
14. van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, Ocampo CL, Podlewska AM, et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia*. 2020;35(6):955-961.

#### Сведения об авторах:

Бубликова Анна Михайловна, асс. каф. неврологии и медицинской генетики  
 ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;  
 e-mail: ann-bublikova@yandex.ru

Статинова Елена Анатольевна, д.мед.н., проф., зав. каф. неврологии и медицинской генетики  
 ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;  
 e-mail: sneuro@inbox.ru

Коценко Юлия Игоревна, к.мед.н., уч. доц. каф. неврологии и медицинской генетики  
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;  
e-mail: yuliya\_neur@mail.ru

Максименко Оксана Леонидовна, к.мед.н., доц. каф. неврологии и медицинской генетики  
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;  
e-mail: oksana.maksimenko.77@mail.ru

Сохина Валентина Сергеевна, к.мед.н., доц. каф. неврологии и медицинской генетики  
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»,  
v9cherry@gmail.com

Сохин Сергей Александрович, доц. каф. урологии ГОО ВПО «Донецкий национальный  
медицинский университет имени М. Горького»

Шевченко Виктория Владимировна, асс. каф. неврологии и медицинской генетики,  
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;  
e-mail: vikaserdyuk@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.831:616.329-008.6+616.34

## КОМПИЛЯЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ КИШЕЧНО-МОЗГОВОЙ ОСИ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ И ГАСТОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е. А. Статинова, В. В. Шевченко, А. М. Бубликова, О. А. Голубова

Донецкий национальный медицинский университета имени М. Горького,  
Донецк, Российская Федерация

---

**Аннотация.** С момента открытия и изучения И.П. Павловым и Д.Н. Ленгли более 100 лет назад «кишечно-мозговой оси» вопрос взаимоотношений мозга с системой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остается малоизученным, благодаря чему сохраняют актуальность среди большого круга специалистов. Анатомически считалось, что коммуникация между кишечником и мозгом осуществляется симпатической системой и блуждающим нервом вегетативной нервной системы (ВНС), а место взаимодействия этих структур локализуется в боковых рогах спинного мозга. Тесная взаимосвязь нервной системы и оси кишечник-мозг может обуславливать развитие патологии верхнего этажа ЖКТ. Однако в виду выявленного двунаправленного влияния оси «кишечник-мозг» и значительного количества данных о нейроиммуноэндокринной иннервации, требуется структурировать имеющиеся в литературе данные.

**Ключевые слова:** ось кишечник-мозг, центральная нервная система, вегетативная нервная система, блуждающий нерв, литературный обзор, ГЭРБ.

**Для цитирования:** Статинова Е. А., Шевченко В. В., Бубликова А. М., Голубова О. А. КОМПЕЛЯЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ КИШЕЧНО-МОЗГОВОЙ ОСИ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ И ГАСТОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ. *Вестник молодого ученого*. 2023;12(2):97-104.

---

## COMPILATION OF THE REPRESENTATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE GUT-BRAIN AXIS WITH THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

E. A. Statinova, V. V. Shevchenko, A. M. Bublikova, O. A. Golubova

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

---

**Abstract.** Since the discovery and study of the «intestinal-brain axis» by I.P. Pavlov and D.N. Langley more than 100 years ago, the question of the relationship of the brain with the gastrointestinal tract (GI tract) remains poorly understood, which makes it relevant among a large circle of specialists. Anatomically, it was believed that communication between the intestine and the brain is carried out by the sympathetic system and the vagus

nerve of the autonomic nervous system (VNS), and the place of interaction of these structures is localized in the lateral horns of the spinal cord. The close relationship of the nervous system and the gut-brain axis can cause the development of pathology of the upper floor of the gastrointestinal tract. However, in view of the revealed bi-directional effect of the «gut-brain» axis and a significant amount of data on neuroimmunoendocrine innervation, it is necessary to structure the data available in the literature.

**Keywords:** gut-brain axis, central nervous system, autonomic nervous system, n. vagus, literary review, GERD.

**For citation:** Statinova E. A., Shevchenko V. V., Bublikova A. M., Golubova O. A. COMPILATION OF THE REPRESENTATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE GUT-BRAIN AXIS WITH THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):97-104

**П**овышенное внимание к заболеваниям органов пищеварения в последние десятилетия связано с тенденцией к увеличению частоты патологий ЖКТ в развитых странах мира. Ввиду широко распространяющейся в мире гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) необходима компляция представлений корреляции развития данной патологии с воздействием центральной нервной системой (ЦНС) и «кишечно-мозговой осью». С момента внесения ГЭРБ в одну из рубрик МКБ-10 как самостоятельной нозологии, она рассматривалась в качестве кислотозависимой патологии. ГЭРБ продолжает занимать лидирующие позиции среди гастроэнтерологических заболеваний, характеризуясь непрерывно рецидивирующим течением на фоне существенного снижения качества жизни и работоспособности наряду с трудностями диагностики и лечения, из-за чего обретает все большую клиническую и социальную значимость. ГЭРБ во всех регионах мира в популяции составляет 8,8 % в странах Азии и достигает 33,1 % в Европе и Северной Америке. По различным данным на территории Российской Федерации частота ГЭРБ колеблется от 11 до 38,8 % [1, 3, 12, 14, 35, 45, 46]. Развитие ГЭРБ, согласно литературным данным, связывают в первую очередь с нарушением функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС), работа которого посредством блуждающего нерва и симпатических волокон регулируется центральной нервной системой (ЦНС) и корректируется энтеральной нервной системой (ЭНС) и их взаимосвязи посредством «кишечно-мозговой оси».

**Материалы и методы.** Анализ результатов современных исследований, посвященных вопросу взаимосвязи «кишечно-мозговой оси» с ЦНС и ГЭРБ, которые опубликованы в базах данных Semantic Scholar, PubMed, Scopus, Web of Sciences, Medline, PMJ в период 2017-2023 гг. Из них 18 трудов отечественной и 32 – зарубежной литературы.

**Результаты и обсуждение.** ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, по-

вреждению слизистой оболочки пищевода с развитием в нем дистрофических изменений нерогаевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных – цилиндрической метаплазии (пищевод Барретта) [3, 14, 15, 16, 18, 35, 36, 45].

Одним из наиболее важных механизмов развития ГЭРБ считают нарушенную перистальтику пищевода и функцию НПС, работа которых регулируется центральной НС посредством блуждающих нервов и симпатических волокон. При этом уменьшение симпатической активности и/или парасимпатическая дисфункция, может влиять на снижение тонуса сфинктера, способствовать росту числа и длительности его спонтанных релаксаций, прогрессирующих в патологический рефлюкс. Имеется корреляционная связь между выраженностью, частотой изжоги и степенью тяжести тревоги, депрессии, а также недостаточностью моноаминоэргических (серотонинергических) механизмов с вовлечением в процесс надсегментарного отдела ВНС [2, 12, 15, 23, 30]. Нарушение этих структур может быть обусловлено изменением двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта, за счет чего развиваются пищеводные и внепищеводные проявления под действием триггерных факторов. На агрессивность рефлюксата влияют триггерные факторы такие как повышенная агрессивность рефлюксата из-за гиперсекреции соляной кислоты, наличие компонентов желчи, большого объема рефлюксата, гипосаливации, повышенной чувствительности слизистой пищевода, замедленного опорожнения желудка, стрессовых факторов, нарушения диеты и пр. [1, 2, 3, 5, 7, 12, 15, 18, 23, 27, 30, 33, 35, 45, 49].

Считается, что ГЭРБ причиняет дискомфорт пациенту в случаях, когда симптомы слабой интенсивности проявляются в течение 2 и более дней в неделю, либо умеренные или сильно выраженные симптомы причиняют беспокойство более 1 раза в неделю [4, 33]. В типичный симптомокомплекс ГЭРБ входит изжога, отрыжка, регургитация, одинофагия, дисфагия, некардиальные боли в грудной клетке по ходу пищевода. Данный симптомокомплекс коррелирует с генетическими особенностями организма, условиями жизни пациентов, питанием, социальным статусом обследуемых и пр. ГЭРБ помимо типичных симптомов может сопровождаться внепищеводными (атипичными) нарушениями. В классиче-

ской литературе к атипичным симптомам относятся оториноларингологические, кардиальные, легочные и стоматологические нарушения. Помимо этих симптомов, в последнее десятилетие у пациентов фиксируют появление психоэмоциональных расстройств, нейрокогнитивных нарушений и вегетативной дисфункции у пациентов страдающих ГЭРБ [5, 13, 15, 24, 28, 30, 33, 35, 40]. До 10 % пациентов в мире испытывают симптомы ГЭРБ ежедневно, еженедельно – от 20 до 30 %, а ежемесячно – около 50 % пациентов во всем мире. В современной врачебной практике внепищеводные симптомы встречаются в 25 % случаев пациентов с ГЭРБ, из-за чего патология часто «маскируется» под различные заболевания, утрачивая моноэтиологический характер и переходя в разряд коморбидности и мультиморбидности [4, 5, 11, 13, 28, 47].

Анатомически считалось, что коммуникация между кишечником и мозгом осуществляется симпатической системой и блуждающим нервом ВНС, а место взаимодействия этих структур локализуется в боковых рогах спинного мозга. Однако в виду двунаправленного влияния оси «кишечник-мозг» (gut-brain axis) и значительного количества данных о нейроиммуноэндокринной иннервации механизм такого взаимодействия до сегодняшнего дня остается не изученным до конца, в связи с чем он продолжает быть в центре внимания нейронауки [3, 40]. При этом некоторыми учеными в структуре кишечника в структуре оси выделяется отдельная тесная взаимосвязь между кишечными микроорганизмами (микробиотой) и энтеральной (кишечной) нервной системой (ЭНС) [6, 8, 9, 20, 30, 31, 37].

Микробиота кишечника является совокупностью просветной микрофлоры ЖКТ, которая обеспечивает комменсальные и мутуалистические отношения с организмом человека, которая состоит из анаэробов к которым относятся бактероиды, бифидо- и лактобактерии, энтерококки, клостридии, зубактерии и аэробов – энтеробактерии, стрепто-, стафило-, энтеро- и пептострептококки, сарцины, дрожжеподобные грибы, бактериофаги, протеи, археи, вирусы и др. [6, 9, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 29, 34, 39, 41].

Общая численность микроорганизмов, обитающих в кишечнике, составляет около 100 трлн, что в 10 раз превышает общее количество клеток организма человека. Кроме того, в состав микробиоты входит около 4 млн генов, что превышает общее количество генов человеческого генома более чем в 100 раз. При этом среди анаэробов чаще встречаются Bacteroidetes и Firmicutes, и значительно реже выявляют Verrucomicrobia, Proteobacteria, Cyanobacteria и Actinobacteria. Качественный и количественный состав микробиоты различается на разных этажах ЖКТ. Однако пищевод в норме не имеет собственной резидентной микрофлоры, в то время как в разных отделах кишечника количество микроорганизмов в среднем варьирует от  $10^4$  до  $10^{14}$  клеток в мл содержимого и достигает веса до 2–3 кг [1, 6, 7, 8, 9, 10, 29, 32, 34, 40].

К основным функциям микробиоты относят синтез метаболитов, витаминов (рис.1), нейроэндокринных гормонов, нейроактивных соединений и психоактивных веществ с целью трофического и энергетического обеспечения, участия в ключевых аспектах нейротрансмиссии и влияние на психические процессы ЦНС и другие коммуникационные сети головного мозга (в частности блуждающий нерв); поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параме-

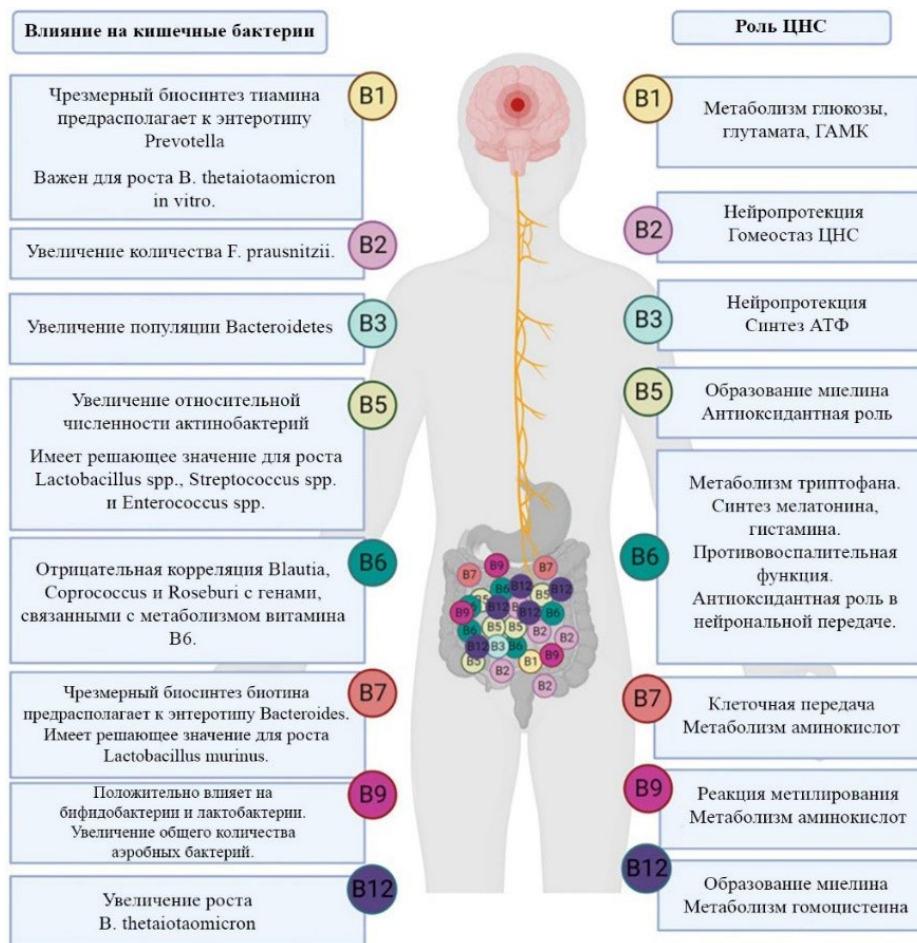


Рис. 1. Роль витаминов группы В, продуцируемых микроорганизмами, в микробиоме ЦНС и кишечника (Miri S et al. 2023 г.).

тров гомеостаза приэпителиальной зоны; выработка витаминов и взаимодействие с ключевыми сигнальными молекулами и клетками иммунной системы, участвующими в специфических реакциях иммунной защиты; цитопротекция и энергообеспечение эпителия ЖКТ [6, 11, 26, 32, 34, 37]; повышение функции кишечного барьера за счет стимуляции продукции эпителиальных муцинов, удаление супероксидных радикалов; участие в регулировании перистальтики кишечника, дифференцировке и регенерации эпителиальных тканей и т.д.

Также микробиота участвует в процессах метаболизма углеводов и поддержания иммунитета за счет образования и высвобождения ряда активных веществ и компонентов клеток, играющих роль «сигнальных молекул» которые обеспечивают дистанционную взаимосвязь между микробиотой и макроорганизмом и образуют ось «микробиота–кишечник–печень–мозг» [6, 8, 10, 31, 34, 37, 41, 43].

Последние десятилетия учеными уделяется большое внимание изучению микробиоты и ее влиянию на макроорганизм. Изучение участия микробиоты в «оси кишечник-мозг» производилось в работах (Christofi F.L.; Han W. et al.; Gorkowski S. et al.; Giuffrè M. et al.; Sherwin E. et al.; de Oliveira J.A. et al.; Mayneris-Perxachs J. et al.; Needham B.D. et al. и другие) проводимых в период 2018 – 2022 гг. В ходе них была установлена критическая роль микробиоты в иммунном, эндокринном и нейроэндокринном созревании при становлении нервной системы и ее функционировании, и подтверждена взаимосвязь между патологическими изменениями в микробиоте кишечника и неврологическими заболеваниями.

В 2021 г. научные исследования показали, что динамичная двунаправленная связь между головным мозгом и ЭНС, опосредованная биологически активными микробными молекулами и метаболитами, связывающая эмоциональные и когнитивные центры мозга с периферическими функциями кишечника посредством нервных, эндокринных, иммунных и гуморальных коммуникаций, которые взаимодействуют при помощи симпатического и парасимпатического (блуждающий нерв) отделов

ВНС с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (рис. 2). Последняя в свою очередь была рассмотрена как основная стрессовая эффектная ось организма, которая координирует адаптивные реакции организма на стрессоры любого рода за счет тесного взаимодействия с лимбической системой, преимущественно участвующей в контроле висцеральных функций, памяти и эмоциональных реакций. В ходе этого исследования было выделено несколько механизмов, ассоциированных с осью «кишечник–мозг», в частности, хроническое нейровоспаление.

Нарушение микробиоценоза (нездоровая диверсификация микробиоты) развивается в том числе за счет ятрогении (длительный прием антибактериальной терапии без замещения микрофлоры, прием ингибиторов протонной помпы, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и т.д.), стрессов, нарушения биоритмов, функциональных нарушений моторики кишечника и пр. [3, 6, 8, 9, 10, 12, 17, 21, 23, 33].

ЖКТ выполняет большое количество функций, основные среди которых секреторная, моторно-эвакуаторная, всасывательная, экс- и инкреторные, защитная, рецепторная и гемопоэтическая. При этом обеспечение ЖКТ перистальтическими движениями, осуществляет транспортировку веществ и локальный кровоток регулируются посредством внутренней сети нервных ганглиев, которые объединены в системе кишечной иннервации – энтеральная нервная система [7, 39].

Энтеральная нервная система как часть ВНС организована в отдельные нейронные сети в

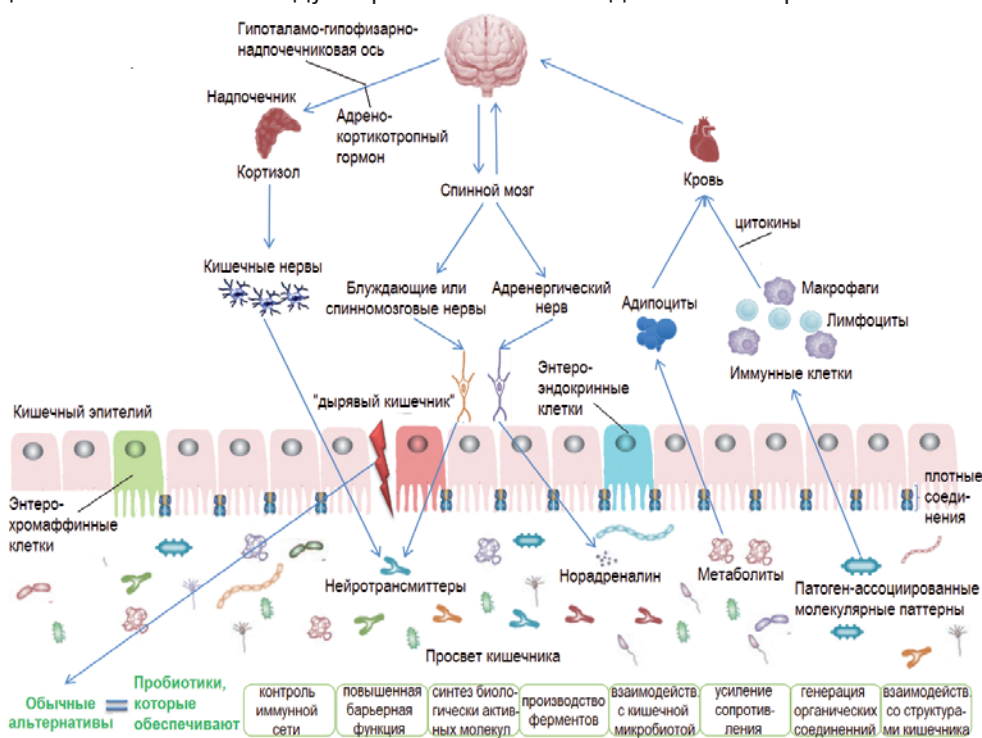


Рис. 2. Основные пути в кишечно-мозговом контуре. Дерегуляция микробных ассоциаций вызывает дефектные сигналы, инициируя специфические ответы и подавляя их функциональность (адаптировано из Slingerland A. et al. Microbiome and Diseases: Neurological Disorders (2018).

стенке кишечника и состоит из взаимосвязанных Ауэрбахового и Мейсснера сплетений (рис. 3), которые обеспечивают полный сомоторный рефлекс, влияющий на циркумвентрикулярные органы (структуры головного мозга на границах третьего желудочка, обеспечивающие связь между ЦНС и кровеносной системой в наиболее проницаемой области гемато-энцефалического барьера) и вовлекающий в процесс структуры неокортекса. Функ-

ционально рефлексы ЭНС подразделяются на две категории: аксонные (афферентное нервное волокно, которое связано с ЦНС и контактирующее с эффекторной клеткой) и интрамуральные рефлексы (нейроны в стенке ЖКТ). Затрагивая циркумвентрикулярные органы ЭНС вовлекает в процесс блуждающие, крестцовые, чревные нервы, ядро одиночного пути и структуры ЦНС [11, 20, 23, 25, 31, 32, 36, 37, 39, 40, 42, 48].

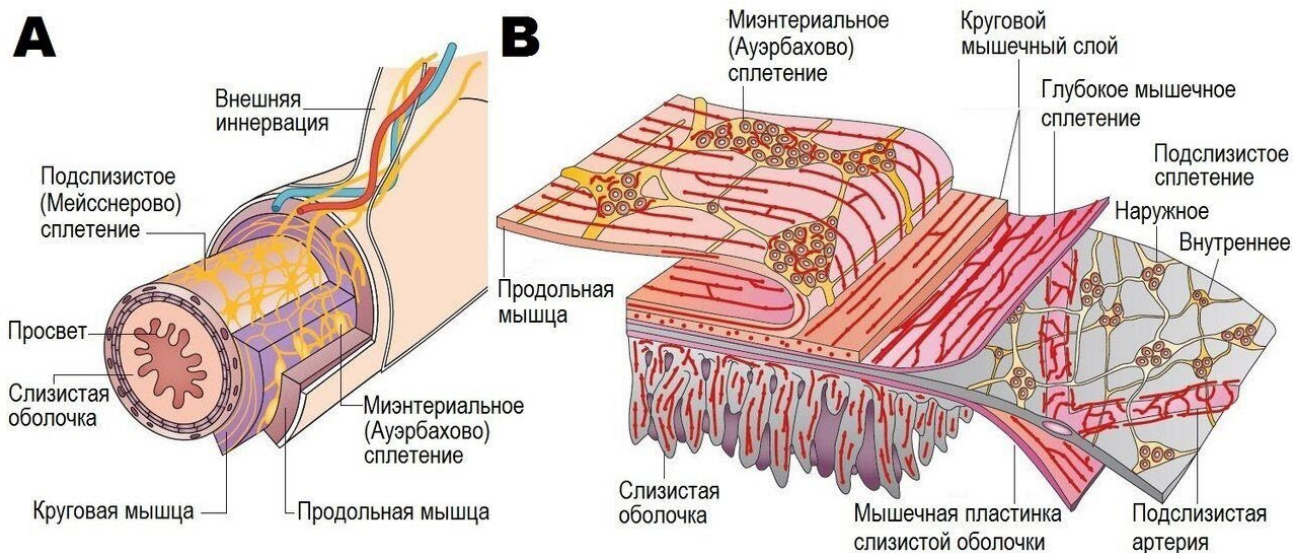


Рис. 3. (А, В) Организация кишечной (энтеральной) нервной системы (ЭНС или англ. ENS).

ЭНС имеет ганглиозные сплетения, мышечно-кишечное сплетение между продольным и круговым слоями внешней мускулатуры и подслизистое сплетение, которое имеет наружный и внутренний компоненты. Пучки нервных волокон соединяют ганглии, а также образуют сплетения, которые иннервируют продольную мышцу, круговую мышцу, мышечную слизистую оболочку, внутренние артерии и слизистую оболочку. Адаптировано по материалам: (А) Furness, The Enteric Nervous System (2006); (В) Rao and Gershon, The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders (2016).

Двунаправленное управление ЭНС осуществляется посредством восходящей системой контроля, состоящей из 4-х уровней [20, 31, 32, 33, 34, 40, 42, 44, 45, 48]:

- первый уровень контроля начинается в ЭНС, где он зависит от ганглиев кишечника, подслизистых ганглиев и энтероглиальных клеток: а) ганглии кишечника и подслизистые (экстрамуральные симпатические и интрамуральные парасимпатические) ганглии, которые обеспечивают эфферентную иннервацию, стимулируя моторику ЖКТ; б) окончания дендритов чувствительных нервных клеток в интрамуральных и спинальных ганглиях – афферентная иннервация; в) энтероглиальные клетки, обеспечивающие нейротрансмиссивную связь между нервной и иммунной системами кишечника, посредством синтеза цитокинов и бактериальной адгезии;

- второй этап контроля проходит в пара- и превертебральных ганглиях, которые находятся между симпатическими ганглиями и органом-мишенью и опосредуют висцеральные рефлекторные реакции;

- третий уровень контроля расположен в сегментарном аппарате спинномозгового тракта между ThV–LII позвонками для симпатической и SII–SV позвонками для парасимпатической иннервации, действие которого осуществляется через ядро одиночного пути в стволе головного мозга и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва, доминирующего в верхних отделах ЖКТ, опосредованной холинергическими входами, а спинномозговые афферентные волокна поднимаются по спинноталамическому тракту, переходя на четвертый уровень контроля иннервации;

- четвертый уровень контроля обеспечен нейронами корковых и базальных ганглиев: сигналы по афферентным волокнам блуждающего нерва достигает ядра одиночного пути, затем от него проходят в кору полушарий головного мозга к таламусу, в паравентрикулярное ядро гипоталамуса и центральное ядро миндалина, а также к другим ядрам расположенным в стволе мозга (таким как парабрахияльная область, синюшное пятно, дорсальное ядро шва и другие висцеральные двигательные центры или дыхательные сети и др.). Спинномозговые афферентные волокна поднимаются по спин-

ноталамическому тракту, входят в грацильное и клиновидное ядра и проецируются в таламус через медиальный лемниск. Эти волокна через парабрахиальное ядро поступают в лимбическую долю (островковую кору). Иннервация от гипоталамуса проходит в ретикулярную формацию, мозжечок, лимбическую систему и неокортекс.

Блуждающий нерв – наиболее длинный черепной нерв, обеспечивающий двунаправленный первичный путь. Волокна блуждающего нерва обогащены серотониновыми, toll-подобными рецепторами и рецепторами свободных жирных кислот, конечные выступы которых заканчиваются в структуре головного мозга. Возбуждение постганглионарных волокон межмышечного нервного сплетения осуществляет два параллельных процесса: первый – сокращение кишечной мышцы в области контакта с нервным волокном (распространение перистальтической волны); второй – активация ингибиторных нейронов для миорелаксации дистальнее перистальтической волны. Около 90 % волокон блуждающего нерва несут информацию от пищеварительного тракта в головной мозг. Заднее двигательное ядро блуждающего нерва дает начало преганглионарным парасимпатическим волокнам, которые иннервируют все отделы ЖКТ (исключая дистальные отделы толстого кишечника и прямую кишку) [12]; при этом блуждающий нерв не взаимодействует напрямую с содержимым просвета кишечника, а лишь косвенно связывается с метаболитами, измененными энтероэндокринными клетками эпителия кишечника, и вероятно, направляет опосредованную глутаматергической нейро-

трансмиссией информацию о питании в мозг [37, 39, 40, 44].

Помимо прямого влияния на моторику пищеварительной системы, афферентные волокна блуждающего нерва соединяют ЖКТ на уровне ЭНС с ядром одиночного пути, достигая гипоталамуса, висцеросенсорной зоны таламуса и неокортекса, лишь косвенно связываясь с ними через метаболиты, нейроэндокринные гормоны и нейроактивные соединения, измененные энтероэндокринными клетками в эпителии кишечника посредством глутаматергической нейротрансмиссии – восходящий путь иннервации. Головной мозг осуществляет контроль пищеварительного тракта через автономные эфферентные нисходящие пути, в частности задействуя гипоталамус для регуляции энергетического метаболизма и потребления пищи, водно-солевого обмена, пищеварения и гемодинамики [2, 10, 15, 20, 30, 31, 34, 37, 39, 40, 44, 48, 49].

Таким образом, данные литературы в течение длительного периода времени последовательно уточняли тонкую двунаправленную взаимосвязь «кишечно-мозговой оси» и развития патологии ЖКТ (в частности ГЭРБ).

**Закключение.** Последние научные исследования показывают, что взаимодействие желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы значительно шире общепринятых представлений. Проблема лечения пациентов гастроэнтерологического профиля требует особого внимания ряда специалистов, где основную позицию занимает врач-невролог.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48–56. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322>
2. Жилина А.А., Ларева Н.В., Цвингер С.М. Генетические предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей забайкальского края. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2022;1:23-28.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>
4. Карпенко Д.Г. Пациентка старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: сложности амбулаторного ведения в условиях мультиморбидности. *Клиническая геронтология*. 2021;27(5-6):59-63.
5. Клярская И.Л., Кривой В.В., Работягова Ю.С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Крымский терапевтический журнал*. 2019;4:14-22.
6. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ*. 2017;17:1244-1247.
7. Котрова А.Д., Саладин К.А., Шишкин А.Н. Микробиота кишечника и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2020;1: 553-558.
8. Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2018;7(1):2–6.
9. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние микробиоты в норме и на здоровье человека. *МС*. 2017;1:155-159.
10. Марьянович А.Т., Андреевская М.В. Единый механизм пептидной регуляции мозга и кишки. *Российские биомедицинские исследования*. 2020;5(1):3-11.
11. Сажошников Т.В., Сажошников К.В., Парфенов С.А. и соавт. Вегетативный и психический статус пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):159–168.

12. Смирнов А.А., Кирильцева М.М., Бураков А.Н. и соавт. Анализ спектра нарушений моторики пищевода у больных ГЭРБ при проведении манометрии пищевода высокого разрешения. Данные одноцентрового проспективного исследования. *ЭУКГ*. 2018;10(158):22-26.
13. Статинова Е.А., Шевченко В.В., Голубова О.А. и соавт. Вегетативные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2021;4(56):70-76.
14. Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Батлук Т.И. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;3(163):16-23.
15. Шалагинова И.Г., Мацкова Л.В., Гуничева Н.М., Ваколюк И.А. Эпигенетический механизм влияния микробиоты кишечника на развитие пост-стрессорного нейровоспаления. *Экологическая генетика*. – 2019;17(4):91-102.
16. Шевченко В.В., Бубликова А.М., Токарева А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как предиктор развития неврологических нарушений. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2022;1:209-213.
17. Шестопалов А.В., Шатова О.П., Гапонов А.М. и соавторы Метаболиты триптофана – медиаторы оси «Микробиом кишечника – жировая ткань». *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(1):16-24.
18. Шкляев А.Е., Дударев В.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, медикаментозное лечение, бальнеотерапия. *Архив внутренней медицины*. 2022;3(12):195-202.
19. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
20. Christofi FL. TRPV1 Sensory Neurons and Enteric Glia in ENS Link Tachykinins to Neuroinflammation and Nociception. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;6:354–355. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.06.011>
21. Connell E, Le Gall, G, Pontifex MG, et al. Microbial-derived metabolites as a risk factor of age-related cognitive decline and dementia. *Molecular neurodegeneration*. 2022;17:43. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00548-6>
22. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
23. Delgado-Morales R, Agís-Balboa R, Esteller M, et al. Epigenetic mechanisms during ageing and neurogenesis as novel therapeutic avenues in human brain disorders. *Clin Epigenet*. 2017;9:67. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0365-z>
24. Deng H, He ., Wang C, et al. Altered gut microbiota and its metabolites correlate with plasma cytokines in schizophrenia inpatients with aggression. *BMC psychiatry*. 2022;22(1):629. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04255-w>
25. Dinan K, Dinan TG. Gut Microbes and Neuropathology: Is There a Causal Nexus?. *Pathogens Switzerland*. 2022;11(7):796. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070796>
26. Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczo B. The Role of Gut Microbiota and Gut-Brain Interplay in Selected Diseases of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10028. Published 2021 Sep 17. <https://doi.org/10.3390/ijms221810028>
27. Dulbecco M., Guzmán M. Abordaje terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022;52(2):153-165. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.219>
28. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2559. Published 2020 Aug 7. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>
29. Eamonn M.M., Quigley M.D. What Can We Learn From Other Clinical Settings on the Influence of the Gut Microbiome on the Brain? *Clin Liver Dis*. 2017;9(2):52–54. <https://doi.org/10.1002/cld.614>
30. Fuchs KH, Meining A. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Chirurgia*. 2021;116(5):515–523. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.5.515>
31. Giuffrè M, Moretti R, Campisciano G, et al. You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS. *J Clin Med*. 2020;9(11):3705. <https://doi.org/10.3390/jcm9113705>
32. Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 2018;175(3):665–678. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>
33. Henry MA. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(3):210-215. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202014000300013>
34. Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer’s disease. *Life Sci*. 2021;264:118627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>
35. Kim GH. It Is Time to Meet the Challenges of the Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2018;24:507 – 509. <https://doi.org/10.5056/jnm18152>
36. Giuffrè M, Moretti R, Campisciano G, et al. You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS. *J Clin Med*. 2020;9(11):3705. Published 2020 Nov 18. <https://doi.org/10.3390/jcm9113705>
37. Miri S, Yeo J, Abubaker S, Hammami R. Neuromicrobiology, an emerging neurometabolic facet of the gut microbiome? *Front Microbiol*. 2023;14:1098412. Published 2023 Jan 17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098412>
38. Oparin AA, Oparin A, Balaklytska IO, et al. Mechanisms of autonomic dysfunction realization during comorbid gastroesophageal reflux disease and neurocirculatory dystonia with insomnia among young people. *Eureka: Health Sciences*. 2020. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001349>

39. Pal GK. Integration of Microbiota-Gut-Brain Axis: Significance of Autonomic Neural Influence. *Int J Clin Exp Physiol.* 2021;8(1):1-2. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>
40. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12):94. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>
41. Schächtle MA, Rosshart SP. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease and Its Implications for Translational Research. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2021;15:698172. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.698172>
42. Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and the social brain. *Science.* 2019;366(6465):eaar2016. <https://doi.org/10.1126/science.aar2016>
43. Simpson CA, Schwartz OS, Eliby D, et al. Bugs and Brains, the Gut and Mental Health Study: a mixed-methods study investigating microbiota composition and function in anxiety, depression and irritable bowel syndrome. *BMJ open.* 2021;11(3):e043221. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043221>
44. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
45. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):277-288. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>
46. Tandarto K, Tenggara R, Chriestya F, et al. Correlation between Quality of Life and Gastroesophageal Reflux Disease. *Majalah Kedokteran Bandung.* 2020;52(2):81-86. <https://doi.org/10.15395/mkb.v52n2.2003>
47. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1018-1029. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.001>
48. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review [published correction appears in *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;20(9):2156]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984-994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>
49. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, Chen XL, Liu FB. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:305-323. Published 2021 Apr 15. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S296680>

#### Сведения об авторах:

Статинова Елена Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; e-mail: sneuro@inbox.ru

Шевченко Виктория Владимировна ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; e-mail: vikaserdyuk@rambler.ru

Бубликова Анна Михайловна ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; e-mail: ann-bublikova@yandex.ru

Голубова Оксана Александровна к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; e-mail: ksgolubova@mail.ru

## ВРОЖДЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ PMM2-CDG У ДЕТЕЙ (СИНДРОМ ЖАКЕНА): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М. И. Горлова, Е. В. Панкратова, Е. В. Колесникова, О. А. Минаева

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

---

**Аннотация.** PMM2-CDG (Синдром Жакена) – редкое наследственное заболевание, относящееся к группе врожденных нарушений гликозилирования и характеризующееся различными фенотипическими проявлениями. Терапия носит симптоматический характер, поскольку специфическое лечение не разработано. В данной статье представлен клинический случай течения синдрома Жакена у ребенка.

**Ключевые слова:** PMM2-CDG, недостаточность фосфоманномутазы-2, синдром Жакена, ген PMM2, дети.

**Для цитирования:** Горлова М. И., Панкратова Е. В., Колесникова Е. В., Минаева О. А. ВРОЖДЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ PMM2-CDG У ДЕТЕЙ (СИНДРОМ ЖАКЕНА): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):105-108.

---

## CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION PMM2-CDG IN CHILDREN (JACQUEN'S SYNDROME): A CLINICAL CASE

М. I. Gorlova, E. V. Pankratova, E. V. Kolesnikova, O. A. Minaeva

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

**Abstract.** PMM2-CDG (Jaeken's syndrome) is a rare hereditary disease that belongs to the group of congenital disorders of glycosylation and is characterized by various phenotypic manifestations. Therapy is symptomatic, since no specific treatment has been developed. This article presents a clinical case of PMM2-CDG in a child.

**Keywords:** PMM2-CDG, phosphomannomutase-2 deficiency, Jaeken's syndrome, PMM2 gene, children.

**For citation:** Gorlova M. I., Pankratova E. V., Kolesnikova E. V., Minaeva O. A. CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION PMM2-CDG IN CHILDREN (JACQUEN'S SYNDROME): A CLINICAL CASE. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):105-108.

---

**С**реди всех нейрометаболических заболеваний, связанных с дефектом гликозилирования, наиболее часто диагностируется синдром Жакена. Точная частота случаев PMM2-CDG неизвестна – согласно литературным данным, ориентировочное число колеблется от 5:100 000 до 0,06:100 000 родившихся живыми во всем мире [8]. В России зарегистрировано несколько случаев данного заболевания.

Цель – исследование клинического случая врожденного нарушения гликозилирования PMM2-CDG у детей (синдром Жакена, ДНК-подтвержденного) из практики многопрофильного учреждения.

**Результаты и обсуждение.** Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG (синдром Жакена; МКБ-10:E77.8) – редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, входящее в группу врожденных нарушений гликозилирова-

ния, связано с мутацией гена фосфоманномутаза (PMM1; MIM\*601786). Ген картирован на коротком плече 16 хромосомы (локус 16p13) и кодирует белок фосфоманномутаза-2, который, в свою очередь, катализирует цитозольное превращение маннозо-6-фосфата (Man-6-P) в маннозо-1-фосфат (Man-1-P). Дефицит фосфоманномутаза-2 приводит к нарушению N-гликозилирования и недостаточности или дисфункции большого числа гликопротеинов [2, 5]. Это тироксинсвязывающий глобулин, гаптоглобин, факторы свертывания крови, антитромбин, холинэстераза, лизосомные ферменты, мембранные гликопротеины и многие другие [1, 7]. Гликопротеины участвуют практически во всех системах организма. N-гликозилирование белков может повлиять на стабильность, аффинность связывания и лигандспецифичность полипептидных гормонов, белков, связывающих гормонов и гормональных рецепторов. [3].

Следствием этого являются мультисистемные поражения различной степени тяжести, которые могут начать проявляться уже с первых месяцев жизни.

PMM2-CDG протекает в четыре сменяющие друг друга клинические стадии:

- 1) Младенческая мультисистемная стадия.
- 2) Детская стадия с атаксией и умственной отсталостью.
- 3) Подростковая стадия с атрофией нижних конечностей.
- 4) Взрослая стадия с гипогонадизмом [2].

В настоящее время также вместо стадий выделяют типы PMM2-CDG, которые соответствуют вышеперечисленным стадиям (подростковая при этом не учитывается). При этом инфантильный мультисистемный тип, в свою очередь, подразделяется на нефатальную чисто неврологическую и неврологическую мультисистемную форму [1].

Младенческая мультисистемная стадия (инфантильный мультисистемный тип). Охватывает ранний неонатальный период вплоть до позднего младенчества. Для данного синдрома характерны краниофациальные дизморфии, необычное отложение жира в области верхней челюсти, наружных частей ягодиц и в целом утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» или шагреневоподобной кожи, особенно на нижних конечностях. Также отмечается задержка физического развития, грубые задержки психомоторного развития (первые проявления начинаются с первых месяцев жизни), диффузная мышечная гипотония. Нередко отмечаются увеличение печени с повышением уровня печеночных трансаминаз, сердечные нарушения и расстройства центральной нервной системы в виде развития угнетения сознания до сопора и комы, инсультоподобных эпизодов, мозжечковой атаксии [1, 4, 6].

Стадия детской атаксии с умственной отсталостью (поздне-инфантильный тип). Наблюдается у детей от 3 до 10 лет. Для клинической картины характерны интеллектуальные и двигательные расстройства, при этом другие симптомы заболевания постепенно нивелируются. Умственная отсталость разной степени выраженности характерна практически для всех пациентов, в среднем уровень IQ данных лиц составляет 40-60 [1-2].

Подростковая стадия клинически проявляется атрофией нижних конечностей, общей стабилизацией состояния, присутствует нарастающая слабость в ногах и кифосколиоз. Имеются признаки мозжечковой атаксии и координационных расстройств. Иногда развиваются экстрапиримидные нарушения в виде хореоатетоидных гиперкинезов. Пигментная дегенерация сетчатки медленно прогрессирует, иногда развивается концентрическое сужение зрения [2].

Взрослая гипогонадическая стадия (взрослый тип). Характерны симптомы преждевременного старения. Нарастания неврологической симпто-

матики не наблюдаются, чаще всего идет прогрессирование деформации преимущественно грудного отдела позвоночника. Эндокринные нарушения характеризуются гиперпролактинемией, гипергликемией, резистентностью к инсулину [1, 10].

Таким образом, фенотип варьирует от умеренных до крайне тяжелых симптомов. Чаще всего клиническая картина характеризуется широким спектром поражения нервной системы в сочетании с симптомами поражения внутренних органов, костно-мышечной системы, органа зрения.

Специфическими методами выявления синдрома Жакена являются изоэлектрическое фокусирование трансферрина (ИЭФТ), которое используется уже более 25 лет, и последующее применение ДНК-диагностики [9]. Пациенты с PMM2-CDG нуждаются в комплексном обследовании и наблюдении, при необходимости – консультации с последующим лечением у смежных специалистов: офтальмолога, травматолога-ортопеда, кардиолога, нефролога, гематолога и других.

К 2023 году специфической терапии PMM2-CDG не разработано. Лечение носит симптоматический характер. В настоящее время на этапе разработки находится несколько новых методов лечения.

**Клинический случай.** Пациент X, девочка 1 года 5 месяцев с жалобами: самостоятельно не ходит, не ползает, сидит с поддержкой, словарный запас скудный (не более 3 слов), на просьбы взрослых не отвечает, мышечная слабость, раздражительность.

**Анамнез жизни:** ребенок от 4 беременности, протекавшей без особенностей. Роды 3, срочные, в возрасте 29 лет, однократное обвитие пуповиной вокруг шеи. Вес при рождении – 2880 г, длина – 52 см. Из роддома выписали на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Наследственный анамнез не отягощен.

**Анамнез заболевания:** задержку развития отмечают с полутора месяцев, в этом возрасте ребенок не удерживал голову. Наблюдалась неврологом с раннего возраста, проводились курсы ноотропной, сосудистой терапии, массажа без значительной динамики. Реагирует на игрушки и манипулирует с ними с 5 месяца жизни, удерживает голову в вертикальном положении с 9 месяцев, самостоятельно переворачивается со спины на живот и обратно с 14 месяцев. Судорог никогда не отмечалось.

В неврологическом статусе обращает внимание на себя следующее:

Голова несколько гидроцефальной формы, выражены лобные бугры. Соотношение между челюстями нарушено по типу прогнатии. Имеется периодическое сходящееся косоглазие. В двигательной сфере: положение ребенка активное. Походка нарушена: не ходит, передвигается «перекатами», сидит с поддержкой. Объем активных и пассивных движений: снижен, движе-

ния рук хаотичны, в момент заинтересованности может взять самостоятельно игрушку, но движения рук сохраняют скованность, неловкость. Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях: диффузная гипотония, преимущественно в проксимальной группе мышц. Физиологические рефлексы: живые, без разницы сторон. Патологические рефлексы отсутствуют. Задержка нервно-психического развития (НПР); IV группа НПР (большинство навыков сформировано на 6-8 месяцев). Задержка речевого развития, лепет. Трофические расстройства кожи, подкожной клетчатки не выявлены. Высшие психические функции: эмоционально-волевая сфера не сформирована.

Показатели физического развития ребенка: масса тела ребенка 9 кг (менее 1-го перцентиля), рост 78,5 см (3-й перцентиль).

Учитывая анамнез жизни, анамнез заболевания и неврологический статус данного ребенка, было проведено обследование.

Стандартные клинические лабораторные исследования. Общий анализ крови: возрастная норма, воспалительных изменений, анемии не выявлено. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,4 ммоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л, креатинин 51 ммоль/л, билирубин общий 7,31 ммоль/л, прямой 3,13 ммоль/л, непрямого 4,18 ммоль/л, АСТ 72,3 Е/л, АЛТ 75,8 Е/л, железо 2,2 мкмоль/л, общий белок 60,4 г/л.

Инструментальные методы обследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Заключение: Контурная деформация желчного пузыря. На электрокардиограмме (ЭКГ): Умеренная синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 150-166 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ): Размеры лоцируемых структур сердца, магистральных сосудов и их взаимоотношение в пределах нормы. Митральная, трикуспидальная регургитация и регургитация на клапане легочной артерии в пределах физиологической нормы. При цветной доплер-ЭхоКГ септальных дефектов не выявлено.

Консультация офтальмолога. Диагноз: Дальнозоркий астигматизм обоих глаз. Косоглазие сходящееся альтернирующее непостоянное обоих глаз.

Ребенок был обследован в центральном медицинском учреждении с целью исключения болезни Креббе, Помпе, Фабри, Гоше, Ниммана-Пика (А, В), МПС (I). Заключение: активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений. Исследован кариотип – 46, XX. Также проведена магнитно-резонансная томография (МРТ-ГМ) без контрастирования в краевом многопрофильном учреждении, в результате чего выявлено: МР-признаки артериовенозной мальформации, внутримозговой гематомы в левой лобной доле, признаки гипоплазии мозжечка, стволовых структур, кистозно-глиозных изменений в структуре головного мозга,

вероятнее всего постишемического характера. Ввиду найденных изменений, предложено пройти генетическое тестирование. В результате проведения ДНК-панели «Клинический экзом» выявлены мутации в гене PMM2 в компаунд гетерозиготном состоянии.

На основании обследования был выставлен заключительный диагноз:

Основной: Нейрометаболическое заболевание: врожденное нарушение гликозилирования, синдром Жакена, ДНК-подтвержденный, компаунд гетерозиготное состояние, А/Р тип наследования. Выраженная задержка психомоторного и речевого развития. Атаксический синдром.

Сопутствующий: Дальнозоркий астигматизм обоих глаз. Косоглазие сходящееся альтернирующее непостоянное обоих глаз.

Ребенку проведен курс медицинской реабилитации: физиолечение, массаж с использованием мануальных техник (Бобат, Войта), коррекционные занятия с педагогом, дефектологом, без выраженного эффекта.

В данном клиническом случае было выявлено, что основной является неврологическая симптоматика, а также на МРТ выявлены признаки гипоплазии мозжечка и стволовых структур, специфические для синдрома Жакена. ДНК-панель подтвердила диагноз. Поскольку данная патология характеризуется также мультисистемными проявлениями, были проведены лабораторно-инструментальные методы обследования, направленные на выявление патологии сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. У данного пациента зафиксирован повышенный уровень трансаминаз, что также характерно для синдрома Жакена. Требуется дальнейшее обследование других органов и систем и консультации смежных специалистов. Таким образом, учитывая вышеизложенные данные и возраст дебюта заболевания, по классификации типов PMM2-CDG, можно установить инфантильный мультисистемный тип, чисто неврологическую форму (требует дообследования). Ребенку рекомендована консультация в центральных медицинских учреждениях России для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и назначении терапии, исходя из индивидуальных особенностей течения заболевания.

**Заключение.** Учитывая редкость выявления синдрома Жакена, важно обозначать каждый эпизод заболевания, поскольку статистические реестры ещё не сформированы. Поиск специфического лечения является приоритетным направлением отечественных и зарубежных исследований не только для PMM2-CDG, но и врожденных нарушений гликозилирования в целом. Данная проблема требует клинической настороженности многих специалистов, в первую очередь, первичного звена здравоохранения (педиатры, неврологи), к которым обращаются пациенты с этой патологией раньше всего. После установления диагноза необходимо дальнейшее обследо-

дование на предмет мультисистемности, что позволит провести коррекцию симптоматической терапии с целью улучшения качества жизни, а также требуется консультация центральных кли-

ник России на предмет подбора более подходящей стратегии лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Гусина А.А., Зиновик А.В., Мясников С.О., Калинина Е.А., Мотюк И.Н. и др. Жакена: обзор литературы и описание клинического случая. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019;7(1):134-149.
2. Камалова А.А., Шакирова А.Р., Шайдуллина М.Р., Чеминава Л.Д., Ганиева Л.Б. и др. Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64:(5):220-225.
3. Čechová A, Honzík T, Edmondson AC, Ficicioglu C, Serrano M, et al. Should patients with Phosphomannomutase 2-CDG (PMM2-CDG) be screened for adrenal insufficiency? Molecular genetics and metabolism. *Mol Genet Metab*. 2021;133(4):397-399. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.06.003>
4. Ferreira CR, Altassan R, Marques-Da-Silva D, Francisco R, Jaeken J, Morava E. Recognizable phenotypes in CDG. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):541-553. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0156-5>
5. de Haas P, de Jonge MI, Koenen HJPM, Joosten B, Janssen M, et al. Evaluation of Cell Models to Study Monocyte Functions in PMM2 Congenital Disorders of Glycosylation. *Front Immunol*. 2022;13:869031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869031>
6. Lam C, Krasnewich DM. PMM2-CDG. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 15, 2005.
7. López-Gálvez R, de la Morena-Barrio ME, López-Lera A, Pathak, M, Miñano, A et al. Factor XII in PMM2-CDG patients: role of N-glycosylation in the secretion and function of the first element of the contact pathway. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):280. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01564-9>
8. Piedade, A., Francisco, R., Jaeken, J. Sarkhail P, Brasil1 S et al. Epidemiology of congenital disorders of glycosylation (CDG) – overview and perspectives. *J Rare Dis*. 2022;1(3). <https://doi.org/10.1007/s44162-022-00003-6>
9. Silver G, Bahl S, Cordeiro D, Thakral A, Athey T, Mercimek-Andrews S. Prevalence of Congenital Disorders of Glycosylation in Childhood Epilepsy and Effects of Anti-Epileptic Drugs on the Transferrin Isoelectric Focusing Test. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1227. <https://doi.org/10.3390/genes12081227>
10. Vuralı D, Yıldız Y, Ozon A, Dursun A, Gönç N, et al. Hyperinsulinism May Be Underreported in Hypoglycemic Patients with Phosphomannomutase 2 Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(3):275-286.

#### Сведения об авторах:

Горлова Мария Игоревна, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: gorlovamaryu@yandex.ru

Панкратова Елизавета Владимировна, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: sovnyu09@mail.ru

Минаева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: minaevaneuro@inbox.ru

Колесникова Евгения Викторовна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО НАЧАЛА КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ

М. В. Линков, В. В. Кошкевич

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Республика Беларусь

---

**Аннотация.** Лечение множественной миеломы за счет нейротоксичности комбинированной химиотерапии в ряде случаев приводит к формированию химиоиндуцированной полинейропатии. Вместе с тем, поражение периферических нервов при множественной миеломе может предшествовать курсам химиотерапии, что делает актуальным изучение ее неврологических проявлений. В статье приведены и сопоставлены жалобы, данные неврологического обследования, а также результаты электронейромиографии пациентов с впервые выявленной множественной миеломой до начала специфической терапии.

**Ключевые слова:** множественная миелома, химиотерапия, полинейропатия, электронейромиография.

**Для цитирования:** Линков М. В., Кошкевич В. В. КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО НАЧАЛА КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ. *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):109-114.

---

## CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA BEFORE THE START OF CHEMOTHERAPY

M. V. Linkou, V. U. Kashkevich

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

---

**Abstract.** The treatment of multiple myeloma that includes the neurotoxicity of combined chemotherapy in some cases leads to the formation of chemoinduced polyneuropathy. At the same time, peripheral nerve damage in multiple myeloma may precede courses of chemotherapy, which makes it relevant to study its neurological manifestations. The article presents and compares complaints, neurological examination data, as well as the results of electroneuromyography of patients with newly diagnosed multiple myeloma before the start of specific therapy.

**Keywords:** multiple myeloma, chemotherapy, polyneuropathy, electroneuromyography.

**For citation:** Linkou M. V., Kashkevich V. U. CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA BEFORE THE START OF CHEMOTHERAPY. *Journal of young scientists.* 2023;12(2):109-114.

---

**М**ножественная миелома (ММ) – это плазмоклеточное новообразование, которое составляет около 1,0-1,8 % от всех злокачественных новообразований в мире и занимает второе место среди онкогематологических заболеваний в Европе с заболеваемостью 4,5-6,0 случаев на 100 000 населения в год [7]. По данным GLOBOCAN, только за 2020 год в мире было зарегистрировано 176 404 первичных случа-

ев ММ [9]. Эпидемиологическая ситуация с ММ актуальна в том числе и для Российской Федерации, где по официальным статистическим данным за 2021 год наибольшая заболеваемость ММ составила 2,63 случая на 100 000 населения (у женщин 2,70 случая на 100 000 населения, у мужчин – 2,54 случая на 100 000 населения) [1]. Для сравнения, заболеваемость ММ в 2019 году в Республике Беларусь составила 3,33 случая

**на 100 000 населения (у женщин 3,34 случая на 100 000 населения, у мужчин – 3,2 случая на 100 000 населения), кроме того, за период с 2010 по 2019 год отмечается увеличение заболеваемости ММ на 1,8 % в год [2].**

Сочетание высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга позволили увеличить длительность ремиссии и общую пятилетнюю выживаемость пациентов с ММ. По результатам наблюдения за 186 пациентами с ММ, пятилетняя общая выживаемость после трансплантации составила 73 %, а пятилетняя выживаемость без прогрессирования – 34 %, что соответствует данным ряда международных исследований [3].

Распространенность жалоб на нарушение чувствительности в конечностях, возникающих на фоне химиотерапии среди пациентов с ММ, может достигать 89,6 % [4]. Данные симптомы обусловлены развитием химиоиндуцированной полиневропатии (ПНП) за счет нейротоксичности используемых химиопрепаратов. Нейротоксичность леналидомида составляет 20-60 %, бортезомиба – 20-30 %, винкристина – до 20 % [6]. При ПНП возникают сенсорные симптомы раздражения в виде покалывания, жжения, зуда или болевых ощущений, а также сенсорные симптомы выпадения, такие как снижение чувствительности в дистальных отделах нижних и верхних конечностей [5]. Нарушение чувствительности в руках и ногах часто определяется пациентами как «неловкость», сенсорные нарушения в стопах могут проявляться сенсорной атаксией и нарушением походки [5]. К моторным симптомам раздражения при химиоиндуцированной ПНП относят болезненные мышечные крампи и фасцикуляции, к симптомам выпадения – мышечную слабость в конечностях [5]. Кроме того, формирование ПНП при ММ происходит за счет инфильтрации нервов и спинномозговых корешков миеломными клетками и фрагментами легких цепей IgG или IgA, что приводит к возникновению у пациентов дистальных симметричных чувствительных или двигательных нарушений, предшествующих курсам химиотерапии [5].

Диагностика химиоиндуцированной ПНП, помимо сбора жалоб и оценки неврологического статуса, осуществляется при помощи шкал-опросников, к наиболее распространенным из которых относятся шкала общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений Национального института рака (The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE) и общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS), а также инструментальных методов: электронейромиография (ЭНМГ), количественное сенсорное тестирование и биопсия нерва [6, 8].

Цель исследования – дать клинико-нейрофизиологическую характеристику выявленных изменений со стороны периферических нервов у пациентов с множественной миеломой до начала курсов химиотерапии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 55 пациентов, проходивших лечение в гематологическом отделении для взрослых ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с апреля 2021 года по январь 2023 года с впервые выявленной ММ, средний возраст которых составил  $64,1 \pm 1,12$  года, из них 33 мужчины, 22 женщины. Исследование было одобрено этическим комитетом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в феврале 2021 года. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию полученных результатов обследований с учетом анонимности их персональных данных.

Все обследуемые не имели другой онкологической патологии, никогда не получали курсы химиотерапии, не имели в анамнезе ранее установленного диагноза ПНП. У всех пациентов произведен сбор жалоб неврологического характера. Для объективизации жалоб использовались шкалы-опросники: визуально-аналоговая шкала (ВАШ) от 0 до 10 баллов, painDETECT (PD-Q), шкала TSS. У всех пациентов проведена оценка неврологического статуса, в том числе исследование глубоких рефлексов с обеих сторон (бицепитальный, карпорадиальный, коленный и ахиллов), выполнена оценка глубокой и поверхностной чувствительности: вибрационной – при помощи камертона 128Гц (ее измерение осуществлялось с концевой фаланги большого пальца, а также с концевой фаланги указательного пальца, значения для правой и левой конечности измерялись дважды, суммировались, дальнейший анализ выполнялся с использованием среднего показателя), тактильной и температурной – с помощью монофиламента 10 грамм и Tip-therm (оценивались с ладонной поверхности кисти и подошвенной поверхности стопы). В качестве инструментального метода диагностики всем пациентам выполнена стимуляционная ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей с оценкой основных нейрофизиологических параметров, зарегистрированных при стимуляции локтевого, срединного, большеберцового и малоберцового нервов: амплитуды моторного ответа (ампл. М-отв.), дистальной латентности моторного ответа (лат. М-ответа (дист.)), скорости распространения возбуждения по моторным волокнам (CPVm), минимальной латентности F-волны (лат. F-волны (min.)), амплитуда потенциала действия (сенсорного) нерва (ампл. ПД нерва), дистальной латентности потенциала действия (сенсорного) нерва (лат. ПД нерва (дист.)), скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам (CPVc).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica v.10.0. Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ; UQ], где LQ – 25-й перцентиль, UQ – 75-й перцентиль; параметрические – в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). В зависимости от распределения данных, для их сравнения использовался критерий Манна-Уитни или критерий Стьюдента.

Для проверки гипотезы о зависимости показателей использовался корреляционный анализ Спирмана. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** При опросе пациентов с ММ, помимо быстрой утомляемости, общей слабости, заметного необъяснимого снижения массы тела за последние 6 месяцев и наличия беспокойства, связанного с изменениями в лабораторных показателях общего анализа крови (анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов), биохимического анализа крови (гиперкальциемия, парапротеинемия) и общего анализа мочи (протеинурия), наиболее распространенными жалобами неврологического характера отмечены жалобы на наличие болевого синдрома и сенсорных нарушений.

Хронический (с длительностью более 3 месяцев) болевой синдром присутствовал у 46 пациентов с ММ (83,6 %), и по данным ВАШ, его интенсивность в покое составляла 4 [3;6] баллов, и статистически значимо ( $p=0,002$ ) возрастала до 7 [5;9] баллов при движении. По данным опросника PD-Q, максимальная локализация боли у пациентов соответствовала костным структурам: ребрам, лопаткам, ключицам или грудному отделу позвоночника – у 18 пациентов (39,1 %), пояснично-крестцовому отделу позвоночника или костям таза – у 27 пациентов (58,7 %), а нейропатический компонент боли среди всех пациентов с болевым синдромом был подтвержден лишь у 1 пациента (2,2 %).

Жалобы на нарушение чувствительности присутствовали у 15 пациентов с ММ (27,3 %). У 9 пациентов данные жалобы возникали периодически, у 6 – присутствовали постоянно. Симптомы выпадения (снижение чувствительности, онемение пальцев на руках или ногах, стоп и ладоней) присутствовали у 4 пациентов, в том числе у 3 пациентов в нижних конечностях, у 1 пациента – в верхних. Симптомы раздражения (жжение, покалывание, чувство «ползания мурашек» с локализацией в кистях или стопах) отметили также 4 пациента, в том числе с локализацией в нижних конечностях – у 3 пациентов, в верхних – у 1 пациента. Остальные 7 пациентов указывали на наличие симптомов раздражения и выпадения одновременно (у 4 пациентов – только в верхних конечностях, у 2 пациентов – только в нижних, у 1 пациента – как в верхних, так и в нижних). Таким образом, жалобы на нарушение чувствительности только в дистальных отделах верхних конечностей выявлены у 6 пациентов, только в дистальных отделах нижних конечностей диагностированы у 8 пациентов; одновременно в дистальных отделах верхних и нижних конечностях – у 1 пациента. По степени выраженности вышеуказанных жалоб, согласно данным шкалы TSS, легкие нарушения выявлены у 60,0 %, умеренные – у 40,0 %.

У 7 пациентов с ММ (12,7 %) выявлены моторные симптомы, сочетающиеся с сенсорными.

Жалобы на моторные симптомы выпадения в виде неловкости в пальцах кистей присутствовали у 2 пациентов, неловкости в стопах – у 1 пациента. Моторные симптомы раздражения в виде мышечных судорог в нижних конечностях отметили 2 пациента, в верхних конечностях – 1 пациент, в верхних и нижних конечностях – 1 пациент. Помимо этого, 1 пациент указал на наличие одновременно моторных симптомов выпадения и раздражения в дистальных отделах верхних и нижних конечностей.

При оценке неврологического статуса пациентов с ММ признаки нормативных значений вибрационной чувствительности в дистальных отделах верхних конечностей – 7,3 [7,0; 7,5] баллов и снижения вибрационной чувствительности до 5,3 [4,0; 5,8] баллов в дистальных отделах нижних конечностей выявлены у 16 человек, признаки снижения вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей до 2,8 [1,0; 4,8] баллов и дистальных отделах верхних конечностей до 6,0 [5,8; 6,0] баллов – у 4 человек. У 5 пациентов отмечалось снижение температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей. Снижение тактильной чувствительности в дистальных отделах верхних и нижних конечностей выявлено у 1 пациента, только в дистальных отделах нижних конечностей – у 2 пациентов, полное ее отсутствие в дистальных отделах нижних конечностей – у 2 пациентов. Признаков снижения мышечной силы в дистальных отделах как верхних, так и нижних конечностей у обследуемых пациентов не выявлено. При оценке глубоких рефлексов выявлено симметричное снижение карпорадиальных рефлексов у 2 пациентов (3,6 %), симметричное снижение коленного рефлекса у 13 пациентов (23,6 %), симметричное снижение ахилловых рефлексов – у 9 пациентов (16,4 %), а его полное угнетение – у 6 пациентов (10,9 %).

Таким образом, у 20 пациентов с ММ (36,4 %) в неврологическом статусе выявлены нарушения полиневритического характера (снижение различных видов чувствительности по аксональному типу, снижение или отсутствие глубоких рефлексов в дистальных отделах конечностей). Данная группа включала в себя 10 из 15 пациентов с сенсорными симптомами выпадения и раздражения, в том числе 5 из 7 пациентов с моторными симптомами выпадения и раздражения, выявленными при сборе жалоб, а также 10 человек (50 % от численности всей группы), которые не имели аналогичных жалоб.

По данным ЭНМГ, отсутствие патологии выявлено у 28 пациентов с ММ (50,9 %), тогда как у остальных 27 пациентов (49,1 %) присутствовали ЭНМГ-признаки симметричного дистального полиневритического поражения исследуемых нервов в нижних – у 11 пациентов (20,0 %) или верхних и нижних конечностях – у 16 пациентов (29,1 %). При этом, в нижних конечностях соотношение количества пораженных сенсорных волокон к моторным составило 1,17 к 1,00, а в верх-

них конечностях – 1,01 к 1,00. При исследовании нервов нижних конечностей аксональный характер поражения выявлен в 36,5 %, демиелинизирующий – в 1,9 %, смешанный – в 61,5 %. При исследовании нервов верхних конечностей аксональный характер поражения диагностирован в 18,7 %, демиелинизирующий – в 25,0 %, смешанный – в 56,3 %.

Важно отметить, что в контрольной группе пациентов с ММ без клинических и объективных признаков ПНП у 7 человек (20,0 % из этой группы или 12,7 % от всех обследуемых пациентов) по данным стимуляционной ЭНМГ выявлены признаки поражения исследуемых нервов полиневритического характера (у 4 пациентов – только в нижних, у 3 пациентов – в верхних и нижних конечностях). При этом, поражение сенсорных волокон

преобладало над моторными (3,7 к 1). С учетом отсутствия жалоб и соответствующих изменений в неврологическом статусе, результаты ЭНМГ у данных пациентов указывают на субклинический характер выявленных нарушений.

Для сопоставления клинико-нейрофизиологических данных пациентов с ММ до начала курсов химиотерапии, все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – без изменений в неврологическом статусе и без жалоб полиневритического характера, 2 группа – с клиническими и объективными признаками ПНП в неврологическом статусе. Показатели основных нейрофизиологических параметров, полученных при проведении ЭНМГ пациентам в указанных группах, а также результаты их сравнительного анализа, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-нейрофизиологическая характеристика пациентов с ММ до начала курсов химиотерапии

Отведение	Нейрофизиологический параметр	1 группа (n=35), M±m	2 группа (n=20), M±m	Сравнение 1 и 2 группы (p)
Срединный нерв (стимуляция в области запястья)	Ампл. М-отв., мВ	7,0±0,32	5,0±0,37	0,0002
	Лат. М-ответа (дист.), мс	3,6±0,11	4,0±0,15	0,0650
	СРВм, м/с	52,3±0,72	48,2±1,19	0,0030
	Лат. F-волны (min.), мс	28,0±0,44	30,3±0,72	0,0071
	Ампл. ПД нерва, мкВ	19,4±1,69	9,4±1,18	0,0001
	Лат. ПД нерва (дист.), мс	2,8±0,09	3,3±0,23	0,0142
	СРВс, м/с	49,7±1,45	43,4±2,02	0,0062
Локтевой нерв (стимуляция в области запястья)	Ампл. М-отв., мВ	7,3±0,24	5,6±0,34	0,0002
	Лат. М-ответа (дист.), мс	2,2±0,05	2,5±0,06	0,0048
	СРВм, м/с	60,5±1,12	57,6±1,51	0,1838
	Лат. F-волны (min.), мс	27,6±0,44	30,7±0,68	0,0007
	Ампл. ПД нерва, мкВ	18,6±1,61	11,0±1,28	0,0020
	Лат. ПД нерва (дист.), мс	2,0±0,06	2,5±0,17	0,0024
	СРВс, м/с	55,1±1,03	48,8±2,6	0,0169
Большеберцовый нерв (стимуляция в области медиальной лодыжки)	Ампл. М-отв., мВ	9,3±0,53	4,1±0,51	0,0001
	Лат. М-ответа (дист.), мс	3,3±0,1	3,9±0,15	0,0005
	СРВм, м/с	44,4±0,76	41,0±0,97	0,0054
	Лат. F-волны (min.), мс	52,0±0,88	57,5±1,27	0,0004
Малоберцовый нерв (стимуляция в области предплюсны)	Ампл. М-отв., мВ	3,9±0,31	2,6±0,38	0,0089
	Лат. М-ответа (дист.), мс	4,6±0,36	4,9±0,22	0,0243
	СРВм, м/с	45,7±0,91	40,7±1,37	0,0048
	Лат. F-волны (min.), мс	47,8±0,95	54,7±1,03	0,0001
Поверхностный малоберцовый нерв (стимуляция на уровне средней трети голени)	Ампл. ПД нерва, мкВ	9,5±0,86	3,9±0,71	0,0001
	Лат. ПД нерва (дист.), мс	2,1±0,08	2,4±0,12	0,0216
	СРВс, м/с	54,3±1,61	46,4±1,89	0,0030
Икроножный нерв (стимуляция на уровне средней трети голени)	Ампл. ПД нерва, мкВ	10,1±0,76	4,6±0,65	0,0001
	Лат. ПД нерва (дист.), мс	2,4±0,1	2,9±0,17	0,0094
	СРВс, м/с	53,7±1,24	43,5±2,06	0,0001

У пациентов с ММ и наличием объективных и субъективных признаков поражения периферических нервов полиневритического характера до начала курсов химиотерапии по данным сти-

муляционной ЭНМГ выявлены увеличенный по длительности латентный период и низкие амплитудные показатели моторных и сенсорных ответов, сниженная скорость проведения импульса

по моторным и сенсорным волокнам, а также увеличенный минимальный латентный период F-волны, зарегистрированный при дистальной стимуляции нервов как верхних, так и нижних конечностей.

При сравнительном анализе показателей минимального латентного периода F-волны, а также амплитуды и дистальной латентности ответов, полученных при стимуляции моторных и сенсорных волокон нервов верхних и нижних конечностей в дистальных отделах, подтверждены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами сравнения по всем вышеперечисленным нейро-

физиологическим параметрам, за исключением скорости распространения возбуждения по моторным волокнам локтевых нервов и латентности моторного ответа срединных нервов.

Отдельно выполнен анализ зависимости между основными нейрофизиологическими параметрами, полученными при исследовании нервов нижних конечностей, и данными неврологического статуса пациентов с ММ, имеющих объективные и субъективные признаки поражения периферических нервов полиневритического характера, результаты которого представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

**Соотношение сенсорных нарушений и нейрофизиологических показателей пациентов с ММ до начала курсов химиотерапии**

Отведение	Нейрофизиологический параметр	Коэффициент корреляции (r), * $p < 0,05$		
		Снижение вибрационной чувствительности	Снижение тактильной чувствительности	Снижение температурной чувствительности
Поверхностный малоберцовый нерв (стимуляция на уровне средней трети голени)	Ампл. ПД нерва, мкВ	0,59*	0,36*	0,35*
	Лат. ПД нерва (дист.), мс	-0,36*	-0,18	-0,17
	СРВс, м/с	0,52*	0,25	0,25
Икроножный нерв (стимуляция на уровне средней трети голени)	Ампл. ПД нерва, мкВ	0,56*	0,33*	0,32*
	Лат. ПД нерва (дист.), мс	-0,46*	-0,20	-0,19
	СРВс, м/с	0,60*	0,25	0,25

Таблица 3

**Соотношение моторных нарушений и нейрофизиологических показателей пациентов с ММ до начала курсов химиотерапии**

Отведение	Нейрофизиологический параметр	Коэффициент корреляции (r), * $p < 0,05$	
		Угнетение коленных рефлексов	Угнетение ахилловых рефлексов
Большеберцовый нерв (стимуляция в области медиальной лодыжки)	Ампл. М-отв., мВ	0,57*	0,61*
	Лат. М-ответа (дист.), мс	-0,46*	-0,37*
	СРВм, м/с	0,28*	0,29*
	Лат. F-волны (min.), мс	-0,40*	0,29*
Малоберцовый нерв (стимуляция в области предплюсны)	Ампл. М-отв., мВ	0,25	-0,44*
	Лат. М-ответа (дист.), мс	-0,30*	-0,33*
	СРВм, м/с	0,31*	0,34*
	Лат. F-волны (min.), мс	-0,43*	-0,46*

По результатам корреляционного анализа выраженности сенсорных нарушений и показателей нейрофизиологических параметров выявлено наличие умеренной статистически значимой корреляционной связи между выраженностью снижения тактильной, а также температурной чувствительности и амплитудой сенсорного ответа при дистальной стимуляции икроножных и поверхностных малоберцовых нервов, а также между выраженностью снижения вибрационной чувствительности и всеми анализируемыми сенсорными нейрофизиологическими параметрами нервов нижних конечностей. Корреляционный

анализ выраженности моторных нарушений и показателей нейрофизиологических параметров показал наличие статистически значимой умеренной корреляционной связи между угнетением коленных рефлексов и значением практически всех моторных нейрофизиологических параметров нервов нижних конечностей, за исключением амплитуды моторного ответа при дистальной стимуляции малоберцовых нервов, а также между угнетением коленных рефлексов и значением всех анализируемых моторных нейрофизиологических параметров нервов нижних конечностей.

**Заключение.** Пациенты с впервые выявленной ММ предъявляют жалобы неврологического характера. Умеренный хронический болевой синдром с локализацией в костях скелета – ребрах, лопатках, ключицах и позвоночнике, присутствующий в покое и усиливающийся при движении, выявлен у 83,6 % пациентов с впервые выявленной ММ, а наличие легких или умеренных по выраженности симптомов нарушения чувствительности (раздражения или выпадения) отметили 27,3 % пациентов. Наличие моторных симптомов отметили 12,7 % обследуемых.

Оценка неврологического статуса позволила выявить признаки ПНП в виде снижения вибрационной, тактильной или температурной чувствительности в дистальных отделах конечностей, симметричного снижения глубоких рефлексов, преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, у 20 % пациентов с ММ, половина из которых не отмечала наличие жалоб полиневритического характера.

По результатам стимуляционной ЭНМГ, признаки наличия поражения полиневритического характера выявлены у 49,1 % обследуемых, при этом у 12,7 % пациентов выявлены нейрофизиологические признаки полиневритического поражения без соответствующих жалоб и изменений в неврологическом статусе. По данным стимуляционной

ЭНМГ, у пациентов с признаками ПНП, диагностированной путем сбора жалоб и анализа изменений в неврологическом статусе, по сравнению с контрольной группой пациентов, отмечаются статистически значимые различия в виде увеличения минимальной латентности, снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов, увеличения минимального латентного периода F-волны, а также замедления скорости распространения возбуждения как по моторным, так и по сенсорным волокнам нервов нижних конечностей, а также по сенсорным волокнам нервов верхних конечностей. Кроме того, выявлена умеренная статистически значимая корреляция между выраженностью амплитуды сенсорных ответов при дистальной стимуляции икроножных и поверхностных малоберцовых нервов и выраженностью снижения тактильной, вибрационной и температурной чувствительности, а также между снижением амплитуды и увеличением дистальной латентности моторных ответов, увеличением минимальной латентности F-волны, полученных при дистальной стимуляции большеберцовых и малоберцовых нервов, а также замедлением скорости распространения возбуждения по их моторным волокнам в дистальных отделах и степенью угнетения ахилловых рефлексов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
- Линков М.В., Веялкин И.В., Новик Д.К., Усова Н.Н. Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2021;1(25):130-134.
- Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н., Смирнова Е.Г., Федоренко Д.А. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра. *Клиническая онкология*. 2020;22(2):126-132. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200179>
- Павлюченкова О.С., Трофимова Ю.В., Молотова С.А., Волк Т.Г., Давыдова Ж.А. Мультидисциплинарный подход к диагностике множественной миеломы. Миеломная болезнь в практике врача-невролога. *Смоленский медицинский альманах*. 2020;1:238-241.
- Фельдман Е., Гризольд В., Расселл Дж., Лёшер В. Атлас нервно-мышечных болезней: практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2017.
- Banach M, Juranek J.K, Zygulska A.L. Chemotherapy-induced neuropathies – a growing problem for patients and health care providers. *Brain and Behavior*. 2016;7(1). <https://doi.org/10.1002/brb3.558>
- Dimopoulos M.A, Moreau P, Terpos E, Mateos M.V, Zweegman S, et al. Multiple myeloma: EHA-EASMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;32(3):309-322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2016;6:37-47. <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S91251>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

#### Сведения об авторах:

Линков Максим Викторович, врач-невролог терапевтического отделения консультативной поликлиники ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: linkov\_maxim@mail.ru

Кожкевич Виктор Владимирович, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: v.koshkevich@gmail.com

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГОЛОВНОЙ БОЛИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ СТГМУ

А. Э. Кокозова, С. В. Оганян, А. И. Раевская, Т. О. Степанян

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Головная боль является одной из самых распространённых жалоб на приеме у невролога, терапевта, врача общей практики и других специалистов. Образ жизни современного студента нередко приводит к переутомлению и нарушению размеренного рабочего и учебного процесса, последствием чего является головная боль. Было проведено исследование среди студентов Ставропольского государственного медицинского университета (СтГМУ) для выявления распространенности первичной головной боли, которое показало, что наиболее часто среди обучающихся встречается эпизодическая головная боль напряжения и эпизодическая мигрень, что необходимо учитывать при составлении профилактических программ.

**Ключевые слова:** головная боль, триггеры, факторы риска, терапия.

**Для цитирования:** Кокозова А. Э., Оганян С. В., Раевская А. И., Степанян Т. О. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГОЛОВНОЙ БОЛИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ СТГМУ. *Вестник молодого ученого*. 2023;12(2):115-117.

---

## THE PREVALENCE OF HEADACHE AMONG STUDENTS OF SSMU

A. E. Kokozova, S. V. Oganyan, A. I. Raevskaya, T. O. Stepanyan

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

**Abstract.** Headache is one of the most common complaints at the appointment of a neurologist, therapist, general practitioner and other specialists. The lifestyle of a modern student often leads to overwork and disruption of the measured work and study process, the consequence of which is a headache. A study was conducted among students of the Stavropol State Medical University (StSMU) to identify the prevalence of primary headache, which showed that episodic tension-type headache and episodic migraine are most common among students, which must be taken into account when drawing up preventive programs.

**Keywords:** headache, triggers, risk factors, therapy.

**For citation:** Kokozova A. E., Oganyan S.V., Raevskaya A. I., Stepanyan T. O. THE PREVALENCE OF HEADACHE AMONG STUDENTS OF SSMU. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):115-117.

---

**С**огласно исследованию **Global Burden of Disease (GBD)**, головная боль (ГБ) является одним из наиболее распространенных и инвалидизирующих состояний во всем мире. Показатели распространенности колеблются от 29 до 77 %, при этом для мужчин они варьируются от 19 до 69 %, а для женщин – от 40 до 83 %. С каждым годом число лиц, страдающих от головной боли, увеличивается, особенно среди молодого населения [3, 4]. Несмотря на некоторые различия по регионам, ГБ является всемирной проблемой, затрагивающая людей независимо от возраста, расы, уровня доходов и географического района [1]. Головная боль не просто нарушает качество жизни, но и приводит к финансовым затратам, негативно влияет на семейную, общественную жизнь, трудовую деятельность, что является социально – экономической проблемой современности [2].

Цель – выявить частоту встречаемости первичной головной боли среди студентов Ставропольского государственного медицинского университета (СтГМУ).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 967 студентов, женщин – 724 (74,9 %), мужчин – 243 (25,1 %) человека. Средний возраст составил 21±3,7 лет. Разработана анкета, состоящая из 20 вопросов, включающие данные о возрасте, поле, курсе и факультете, наличие головной боли, описание характера, стороны, локализации, интенсивности, частоты, длительности течения боли, симптомов, сопровождающих головную боль, факторов риска ее развития и факторов, облегчающих головную боль, осведомленности студентов о правильном купировании болевого синдрома. Тестирование проводилось в онлайн формате с помощью Google Forms. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение.** Частота встречаемости головной боли среди студентов составила 64,5 % (n=624), из них студенты лечебного факультета составили – 48,7 % (n=304), педиатрического – 24,8 % (n=155), стоматологического – 16,8 % (n=105), факультета гуманитарного медико-биологического образования – 9,6 % (n=60). Распределение по курсам: 1 курс – 25,6 % (n=160), 2 курс – 22,4 % (n=140), 3 курс – 13,6 % (n=85), 4 курс – 25,5 % (n=159), 5 курс – 8 % (n=50), 6 курс – 4,8 % (n=30).

Эпизодическая головная боль – менее 15 дней в месяц, беспокоит 71,6 % (n=447), хроническая (более 15 дней в месяц) – 28,4 % (n=177) опрошенных. По данным цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) на слабую боль (1-3 балла) указали 30,6 % (n=191), умеренную (4-7 баллов) – 58,3 % (n=364) и выраженную (8-10 баллов) – 11,1 % (n=69) человек.

Распространенность головной боли у студентов в большинстве случаев не зависит от времени суток, на что указало 38,5 % (n=240) человек, преимущественно утром головная боль беспокоит 3,8 % (n=24) опрошенных, днем – 11,2 % (n=70), вечером – 31,7 % (n=198), ночью – 2,1 % (n=13), в течении всего дня – 12,7 % (n=79) студентов.

Двухсторонний характер боли отмечен у 66,5 % (n=415), односторонний – у 33,5 % (n=209) студентов. По локализации боль чаще выявлялась в височных областях, так ответило 53,5 % (n=334) опрошенных, в области лба – 44,9 % (n=280), в затылочной области и верхней части шеи – 31,6 % (n=197), в области глаз – 23,4 % (n=146), в теменной области – 19,9 % (n=124), в скуловой области – 9,8 % (n=61).

По характеру давящая боль отмечена у 69,1 % (n=431), пульсирующая – 62,3 % (n=389), сжимающая – 59,3 % (n=370), в виде ощущения тяжести – 38,3 % (n=239), стреляющая – 19,7 % (n=123), колющая – 13,3 % (n=389), по типу каски или обруча – 10,3 % (n=64) пекущая – 6,3 % (n=39) человек.

По длительности 10,6 % (n=66) опрошенных сообщают о том, что боль беспокоит их в течение несколько минут, 67,8 % (n=423) – нескольких часов, 19,9 % (n=124) – в течение всего дня и 1,8 % (n=11) в течение нескольких дней.

Среди факторов, провоцирующих приступ головной боли, первое место занимает психоэмоциональное напряжение, которое отметили 80,4 % (n=502) студентов, второе место нарушение режима сна – 75,3 % (n=470); третье место изменения метеоусловий – 47,3 % (n=295). На связь с переизбытком и употреблением кофеина указали 25 % (n=156) и 7,7 % (n=48) соответственно. Редко головная боль возникает без явного провоцирующего фактора, на что указало 2,4 % (n=15) опрошенных.

Физические нагрузки усиливают головную боль у 44,7 % (n=279) студентов, 45,5 % (n=284) считают, что они никак на нее не влияют, стихает или вовсе прекращается головная боль на фоне

физической активности у 9,8 % (n=61) опрошенных.

Среди симптомов, сопутствующих головной боли, отмечены тошнота у 28,7 % (n=179), рвота – 1,6 % (n=10), их сочетание – 5,8 % (n=36). Реже боль сопровождается звукобоязнью – 25,5 % (n=159), светобоязнью – 6,1 % (n=38), ринореей – 1,9 % (n=12). Среди опрошенных 63 % (n=393) отрицают сопутствующие симптомы. 73,1 % (n=456) человек говорят о зрительных нарушениях, нарушениях речи и чувствительности, предшествующих развитию головной боли, что характерно для мигрени.

У 23,6 % (n=147) головная боль проходит самостоятельно, 76,1 % (n=477) принимали медикаментозную терапию для купирования боли, из них 67,7 % (n=323) – простые анальгетики, 59,3 % (n=283) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 23,7 % (n=113) – спазмолитические препараты, 2,3 % (n=11) получили специфическую терапию триптанами.

624 (64,5 %) опрошенных отметили наличие головной боли, что говорит о высокой распространенности ее среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Преимущественно встречается эпизодическая головная боль, 177 (28,4 %) студентов указали на хронический ее вариант. Такие факторы, как психоэмоциональное напряжение, нарушение в режиме сна, изменения в погоде, погрешности в питании и употребление продуктов, содержащих кофеин, провоцируют приступы боли. 456 (73,1 %) опрошенных говорят о зрительных, речевых, чувствительных нарушениях до развития головной боли, что может указывать на наличие у них мигренозного характера боли. Для купирования боли 76,1 % принимали лекарственные препараты, преимущественно простые анальгетики и НПВП, что может в дальнейшем спровоцировать развитие абюзусной головной боли. В связи с этим необходимо проводить обучающие мероприятия со студентами с целью улучшения качества жизни. Например, такие рекомендации как ведение дневника головной боли, соблюдение режима сна и отдыха, здоровое питание, занятие спортом или пешие прогулки не менее 30 минут в день, отказ от кофеин содержащих продуктов и бесконтрольного приема обезболивающих средств, консультация психолога или психотерапевта, могут иметь положительный эффект.

**Заключение.** Исследование продемонстрировало высокую распространенность головной боли среди студентов СтГМУ, что побуждает к повышению осведомленности о данной проблеме и важности своевременного обращения за медицинской консультацией. Наиболее частым вариантом является эпизодическая головная боль напряжения и эпизодическая мигрень, что необходимо учитывать в разработке профилактических программ для студентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Список источников**

1. Головные боли. Всемирная организация здравоохранения. 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (Дата обращения 28.02.2023).
2. May A. Hints on Diagnosing and Treating Headache. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(17):299-308. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0299>
3. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, Wells-Gatnik W, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2023;24(1):8. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01541-0>
4. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain.* 2022 Apr 12;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>

**Сведения об авторах:**

Кокозова Ажбике Эмзатхановна, студентка 4 курса, лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: kokozova.02@mail.ru

Оганян Светлана Витальевна, студентка 4 курса, лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: oganyan\_s@internet.ru

Раевская Анастасия Игоревна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: nastya\_raevskaya96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Степанян Тамара Олеговна, студентка 6 курса лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: stepanyan.tamara@list.ru

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.8

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Д. К. Алибекова, Е. С. Ломоносова, И. А. Вышлова, С. М. Карпов

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

---

**Аннотация.** Диабетическая невропатия (ДН) представляет собой осложнение сахарного диабета (СД), включающее в себя гетерогенный набор клинических или субклинических проявлений поражения периферической нервной системы. Дистальная симметричная полиневропатия является наиболее частым клиническим вариантом. Значительное число пациентов имеют тот или иной тип невропатических симптомов, в основном сенсорных. Среди пациентов с ДН примерно 20 % испытывают невропатическую боль, что означает значительное снижение качества жизни и функциональных возможностей. ДН является основным фактором риска развития трофического поражения кожи, микрососудистых осложнений, что в конечном счете может приводить к ампутации конечности, потере трудоспособности. ДН увеличивает показатели госпитализации и сердечно-сосудистой смертности пациентов с сахарным диабетом из-за поражения вегетативной системы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая невропатия, невропатическая боль.

**Для цитирования:** Алибекова Д. К., Ломоносова Е. С., Вышлова И. А., Карпов С. М. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ *Вестник молодого ученого.* 2023;12(2):117-121.

## MODERN IDEAS ABOUT DIABETIC NEUROPATHY

D. K. Alibekova, E. S. Lomonosova, I. A. Vyshlova, S. M. Karpov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

**Abstract.** Diabetic neuropathy (DN) is a complication of diabetes mellitus (DM), which includes a heterogeneous set of clinical or subclinical manifestations of peripheral nervous system damage. Distal symmetrical polyneuropathy is the most common clinical variant. A significant number of patients have one or another type

of neuropathic symptoms, mainly sensory. Among patients with DN, approximately 20 % experience neuropathic pain, which means a significant decrease in quality of life and functionality. DN is the main risk factor for the development of trophic skin lesions, microvascular complications, which ultimately can lead to limb amputation, disability. DN increases the rates of hospitalization and cardiovascular mortality of patients with diabetes mellitus due to damage to the autonomic system.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic neuropathy, neuropathic pain.

**For citation:** Alibekova D. K., Lomonosova E. S., Vyshlova I. A., Karpov S. M. MODERN IDEAS ABOUT DIABETIC NEUROPATHY. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):117-121.

**С**огласно статистике, 371 миллион человек в возрасте от 20 до 79 лет во всем мире страдают сахарным диабетом, и по меньшей мере половина из них не знает о своем диагнозе. Среди микрососудистых осложнений диабетическая невропатия является наиболее распространенной, приводит к самым высоким показателям госпитализации [18].

Целью работы был подробный и обновленный обзор диабетической невропатии с акцентом на ее классификации, диагностическом исследовании и лечении.

**Материалы и методы.** В обзоре представлен анализ исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященный современным представлениям о диабетической невропатии. Материалы исследования были основаны на всестороннем литературном поиске соответствующих статей, опубликованных в Pubmed.

**Результаты и обсуждение.** Патогенез обусловлен с несколькими факторами, связанными с метаболическими, сосудистыми, воспалительными и нейродегенеративными путями [16]. Хроническая гипергликемия играет фундаментальную роль и является основным пусковым фактором патогенных путей.

Метаболический путь. Глюкоза проникает в периферические нервы и генерирует различные метаболические реакции. Примером этого является полиольный путь, который превращает глюкозу в сорбит, благодаря действию фермента альдозоредуктазы [1]. Накопление сорбита и внутриклеточной фруктозы вызывает снижение активного транспорта нескольких метаболитов, в том числе мио-инозитола. Этот процесс изменяет внутриклеточные регуляторные механизмы, снижая активность насоса Na/K с последующим накоплением внутриклеточного натрия, что увеличивает внутриклеточную осмолярность, приводит к изменениям потенциала покоя мембраны и создает окислительный стресс. Эти аномалии уменьшают скорость нервной проводимости и вызывают первые и обратимые структурные изменения в узлах Ранвье.

Другой патологический метаболический механизм, возникающий в результате хронической гипергликемии, происходит от образования передовых гликоилатных конечных продуктов (PFGA), которые получают путем неферментативной реакции аминокислотных групп и продуктов снижения глюкозы. GAPF действуют, изменяя внутриклеточную функцию различных белков,

модифицируя внеклеточные компоненты, такие как ламинин и фибронектин, которые необходимы для регенерации аксонов и способствуют необратимому связыванию в рецепторах макрофагов и эндотелиальных клеток. Эти изменения приводят к окислительному стрессу, секреции цитокинов и деградации внеклеточного матрикса, кульминацией которого является клеточный апоптоз.

Кроме того, высокий уровень глюкозы способствует активации протеин С-киназы в избытке, определяя выработку оксида азота и как следствие к разным ишемическим повреждениям периферического нерва.

Генерализованная микрососудистая нервная дисфункция была предложена в качестве патогенного механизма, основанного на демонстрации снижения кровотока, повышения сосудистого сопротивления и снижения напряжения кислорода. Наблюдаются многочисленные эндovasкулярные аномалии, включая утолщение и дупликацию базальной мембраны, отек и интимную пролиферацию гладких мышц и эндотелия, наличие окклюзионного тромбоцитарного тромбоза [5].

Другим механизмом, возможно, участвующим в патофизиологии ДН, является потеря клеточного нейротрофизма. При СД количественное и качественное снижение инсулина также вызывает частичное снижение активности инсулиноподобного фактора роста I и фактора роста нейронов с последующим снижением выработки необходимых белков при образовании нейронитов и поддержании аксонального транспорта, необходимого для его роста и регенерации. Таким образом, допускается аксональная дегенерация и апоптоз тела нейронов [6].

Имеются существенные данные, указывающие на иммунопатический механизм в развитии ДН. Подтверждено наличие провоспалительных агентов у больных сахарным диабетом с невропатией, способствующих набору воспалительных клеток, выработке цитокинов и снижению кровотока. В конечном итоге эти механизмы усиливают гипоксию и ишемию периферического нерва, препятствуя его регенерации [10].

Выделяются несколько факторов риска, связанных с развитием и прогрессированием ДН: пожилой возраст, мужской пол, неиспаноязычные черные, более длительная продолжительность СД, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) более 7 %, инсулинотерапия и история системной артериальной гипертензии [8].

Диагностика. Ранняя и точная диагностика позволяет назначить адекватное лечение, предотвращая прогрессирование невропатии и разных осложнений. Для этого необходимо получить точный клинический анамнез, следует узнать у пациента, как часто бывают судороги мышц ног или стоп, отмечает ли он когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах, вызывает ли у него болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже, ощущает ли он общую слабость большую часть времени, усиливаются ли симптомы в ночное время.

В дополнение необходимо проведение неврологических и дополнительных тестов, для выявления признаков поражения нервных волокон.

На протяжении десятилетий было предложено несколько клинических шкал и дополнительных тестов для раннего выявления ДН и отслеживания ее прогрессирования с учетом уровня вовлечения периферической нервной системы (ПНС). Среди дополнительных тестов следует выделить нейрофизиологические, вегетативные и морфологические тесты.

К нейрофизиологическим тестам относятся электронейромиография (ЭНМГ), которая в течение многих лет оставалась золотым стандартом для диагностики ДН. С помощью игольчатой электромиографии (игольчатой ЭМГ) можно охарактеризовать как время эволюции (острый или хронический процесс), так и распределение нейрофизиологических изменений. Рутинное исследование нейрорелевности у больных включает моторную оценку срединного, локтевого, большеберцового и малоберцового нервов. ЭМГ следует проводить, когда требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями. В первую очередь наблюдаются изменения в сенсорных дистальных нервах, снижение амплитуды потенциала сенсорного действия в подошвенном, поверхностном малоберцовом и большеберцовом нервах. Часто наблюдается очаговое замедление скорости проводимости с возможным наличием блока проводимости в некоторых нервах. Хотя тест чрезвычайно полезен, его ограничения связаны с дискомфортом, о котором сообщают пациенты, его низкой чувствительностью при обнаружении начальных форм заболевания (тонкие волокна) [4].

Существует тест чувствительности, используемый для выявления и сенсорных изменений тепловых, болезненных и вибрационных модальностей при полинейропатиях. Его можно выполнять в разных местах, применяя горячие и холодные тепловые раздражители, измеряя температуру в тот момент, когда пациент сообщает о начавшемся раздражении и ощущении боли. Также можно измерить степень вибрации, испытываемой пациентом. Этот метод представляет собой низкий уровень повторяемости, поскольку он зависит от внимания и мотивации пациента, а результаты уязвимы для эмоционального состояния. Кроме того, этот тест фиксирует измене-

ния в любой точке нейроаксиса и может вызвать ошибку в анализе [13].

Вызванные потенциалы представляют собой электрические реакции центральной нервной системы на внешний раздражитель. Представляют интерес для изучения полинейропатий тонкого волокна, а вызванный потенциал стимуляции лазерного вызванного потенциала и потенциал, вызванный тепловым контактом потенциальной стимуляции. Такие методы позволяют исследовать периферическую и центральную проводимость волокон A $\delta$  и C [15].

Существует несколько вегетативных тестов, используемых для выявления вовлеченности волокон C. В клинической практике наиболее доступными тестами для кардиологической и судомоторной оценки являются соответственно: тест наклона, маневр вальсальвы и расчет интервала R-R к электрокардиограмме и рефлекторной симпатической реакции кожи и количественный тест судомоторного рефлекса [7].

Морфологическим тестам относится биопсия нерва. Поскольку это инвазивное обследование, с возможностью возникновения осложнений и последствий, в настоящее время данный метод зарезервирован для атипичных клинических проявлений, где есть сомнения в диагностике заболевания с другими этиологиями, такими как воспалительные / инфекционные невропатии и амилоидоз. Как правило, в исследованиях используется фасцикулярная биопсия поверхностного сенсорного нерва [13].

Возможно проведение биопсия кожного лоскута. При фрагменте примерно 3 мм кожи габры, полученном перфоратором, можно выявить малокалиберные эпидермальные нервные волокна, являющиеся полезным инструментом в диагностике тонковолоконных невропатий. Этот метод выполняется из иммуногистохимической маркировки генетического продукта белка 9,5 (PGP 9,5 – белкового генного продукта), который присутствует на всей протяженности нервного волокна, что позволяет непосредственно визуализировать эпидермальные волокна [12].

Описан метод конфокальной микроскопии роговицы. Недавно суббазальное сплетение роговицы человека, состоящее из тонких волокон, было нанесено на карту с помощью конфокальной микроскопии *in vivo*, что позволило охарактеризовать его и структуру распределения нервных волокон у здоровых людей обоих полов и разных возрастов [12].

Клинические методы обследования основаны на анкетах, в которых пациенты отвечают о наличии симптомов, и на оценке результатов неврологического обследования пациентов, заполненных экзаменатором. В настоящее время наиболее широко используемой шкалой в популяционных исследованиях и клинических испытаниях являются DN-4 [3].

Клинические проявления. Большинство пациентов с ДН имеют положительные сенсорные симптомы (чрезмерная реакция на стимул или

спонтанно возникающие), такие как боль, парестезии (чувство онемения, жжения, покалывания), а в некоторых случаях может возникать проприоцептивная атаксия (нарушение равновесия). Что характерно, пациенты жалуются на усиление симптомов по ночам. Отрицательные сенсорные симптомы (снижение реакции на определенный стимул) – это те, которые сопровождаются потерей чувствительности в вовлеченном сегменте. При неврологическом обследовании отмечается дистальная гипестезия/гиперестезия в отдельных участках, первоначально в модальностях термоалгетической (поверхностной) чувствительности. При наличии тяжелой болезненной невропатии может наблюдаться гиперестезия (повышенная реакция на тактильные стимулы), гипералгезия (повышенная чувствительность к болевым стимулам), гиперпатия (сохранение боли даже после удаления болезненного стимула) или даже аллодиния (болезненное ощущение, вызванное безболезненными стимулами). Может возникнуть поражение глубокой чувствительности, такой как тактильная, вибрационная и проприоцептивная. Кроме того, при поражении крупных волокон возникает глубокая гипо/арефлексия, главным образом, ахиллового рефлекса, и в очень тяжелых случаях может наблюдаться глобальная арефлексия [14].

Лечение. Строгий гликемический контроль, по-видимому, имеет основополагающее значение для стабилизации и даже для улучшения ДН. Таким образом, следует приложить все усилия, чтобы поддержать состояние нормогликемии. Многие данные указывают на то, что окислительный стресс связан с генезом ДН. Таким образом, антиоксидантные препараты станут хорошей терапевтической альтернативой. А-липоевая кислота внутривенно (600 мг/сут в течение 3 недель) в настоящее время является единственным методом лечения, основанным на механизме заболевания с доказанной эффективностью и используемым в клинической практике. Возможно использование данных препаратов перорально (600 мг/день, натошак) [2].

Среди препаратов, доступных для симптоматического лечения боли, рекомендовано ис-

пользование трициклических антидепрессантов, габапентина и прегабалиновых противосудорожных средств, а также антидепрессанта дулоксетина, (уровень А). В качестве терапии второй линии возможно использование опиоидов, таких как трамадол и оксикодон. Комбинация препаратов первой линии должна быть рассмотрена до применения опиоидов [2]. Трициклические антидепрессанты доказали свою эффективность, но их побочные эффекты являются важными ограничивающими факторами, поскольку они могут быть связаны с изменениями сердечной проводимости (блокада А / V, аритмии), ксеростомией, потоотделением, головокружением, седацией, задержкой мочи и глаукомой. Рекомендуется начинать постепенно увеличивать терапевтическую дозу [2]. Среди противосудорожных средств габапентин и прегабалин, оба ингибитора альфа-2-дельта-субъединицы кальциевого канала, в настоящее время являются лучшими вариантами для этой группы пациентов.

Всякий раз, когда есть клинические и / или электромиографические доказательства со значительных двигательных нарушений, теоретически показаны декомпрессивные операции. Риск отсутствия улучшения или даже ухудшение должен быть объяснен пациенту [2].

Пожалуй, одной из важнейших функций невролога в ведении ДН является ориентация на профилактику и лечение диабетической стопы, которая в основном является результатом нечувствительности и вегетативной дисфункции. Периодические осмотры, ориентация на самооценку и немедленный отдых, когда начинается какая-либо травматизация, являются простыми, но очень важными мерами.

**Заключение.** В условиях возрастающей распространенности сахарного диабета и его наиболее частого микрососудистого осложнения – диабетической невропатии, знание ранних клинических проявлений, методов исследования и принципов лечения позволяет предотвращать прогрессирование заболевания и его осложнения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Прединдикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Терапевт. архив.* 2005;1(9):15–19.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание 6-е. Москва; 2013.
3. Храмлилин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет.* 2010;2:3–7.
4. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain.* 2011;152(2):410-418.
5. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.
6. Gruden G, Bruno G, Chaturvedi N, Burt D, Schalkwijk C, et al. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2008;57(7):1966-70.
7. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, et al. European Federation of Neuro-

- logical Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903-12, e44-9.
8. Marques W Jr, Nascimento O. Neuropatias diabéticas. In: Melo-Souza SE. (editores) Tratamento das doenças Neurológicas. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda; 2013.
  9. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*. 2003;14(7):1167-75
  10. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TL; BARI 2D Investigators. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(1):1-13.
  11. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
  12. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;1(2):63-79.
  13. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum*. 2012;18(1):60-84.
  14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
  15. Thomas PK. Nerve biopsy. *Diabet Med*. 1997;14(5):345-6
  16. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007;36(2):144-66.

#### Сведения об авторах:

Алибекова Дженнет Курашевна, студентка 4 курса лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: dzhennet.alibekova.00@mail.ru

Ломоносова Елизавета Сергеевна, ординатор 2-го года по специальности «Неврология»  
кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: liza.kravtsunova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-1092>

Вышлова Ирина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии,  
нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: irisha2801@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии,  
нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: karpov25@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.8-056.7

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛАЗНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ

Г. Н. Амбарцумян, Р. В. Бреславцева, О. А. Минаева, Е. В. Колесникова

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

**Аннотация.** Миастения – тяжелое заболевание, являющееся следствием аутоиммунного антителоопосредованного нарушения нервно-мышечной синаптической передачи. Высокая распространенность заболевания, тяжесть его клинических проявлений и нестабильность состояния пациентов даже на фоне терапии обуславливают актуальность данной проблемы. Точный диагноз зависит от выявления клинической формы миастении и полноценного анализа аутоиммунных механизмов; лежащих в основе заболевания. В статье рассмотрен клинический случай глазной формы миастении, подробно описаны клинические симптомы заболевания, приведены литературные данные о вопросах этиологии и эпидемиологии миастении.

**Ключевые слова:** миастения, глазная форма миастении, ацетилхолиновые рецепторы, патологическая мышечная утомляемость, аутоиммунная патология.

**Для цитирования:** Амбарцумян Г. Н., Бреславцева Р. В., Минаева О. А., Колесникова Е. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛАЗНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ. *Вестник молодого ученого*. 2023;12(2):121-124.

## CLINICAL CASE OF OCULAR FORM OF MYASTHENIA GRAVIS

G. N. Ambartsumyan, R. V. Breslavtseva, O. A. Minaeva, E. V. Kolesnikova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

**Abstract.** Myasthenia gravis is a serious disease resulting from an autoimmune antibody-conditioned disorder of neuromuscular synaptic transmission. The high prevalence of the disease, the severity of its clinical manifestations and the instability of the condition of patients even against the background of therapy determine the relevance of this problem. The exact diagnosis depends on the identification of the clinical form of myasthenia gravis and a full analysis of the autoimmune mechanisms underlying the disease. The article considers a clinical case of the ocular form of myasthenia gravis, describes in detail the clinical symptoms of the disease, provides literature data on the etiology and epidemiology of myasthenia gravis.

**Keywords:** myasthenia gravis, ocular form of myasthenia gravis, acetylcholine receptors, pathological muscle fatigue, autoimmune pathology.

**For citation:** Ambartsumyan G. N., Breslavtseva R. V., Minaeva O. A., Kolesnikova E. V. CLINICAL CASE OF OCULAR FORM OF MYASTHENIA GRAVIS. *Journal of young scientists*. 2023;12(2):121-124.

**М**иастения – хроническое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, главным клиническим проявлением которого является слабость и патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам.

Согласно мировой статистике, частота миастении составляет 20 случаев на 100 000 населения. Считается, что число больных, у которых это заболевание не выявлено, в 2-3 раза больше. В последние годы во всем мире отмечен рост числа больных миастенией, что связано с общим нарастанием количества аутоиммунной патологии, увеличением длительности жизни больных миастенией и повышением квалификации врачей неврологов, что ведет к улучшению диагностики этого заболевания.

Цель исследования – изучить особенности клинической картины глазной формы миастении на примере клинического случая.

**Материалы и методы.** При написании данной работы был произведен анализ современной литературы, использовались данные истории болезни ребенка, результаты лабораторных и инструментальных исследований, оценка жалоб и анамнеза проводилась ретроспективно.

**Результаты и обсуждение.** Не существует единого теста для диагностики глазной формы миастении, однако, симптомы переменного птоза, диплопии, слабости экстраокулярных мышц – результаты обследования, которые в значительной степени указывают на диагноз.

Тест на антитела к рецептору ацетилхолина обладает самой высокой специфичностью среди всех тестов на глазную миастению – около 95-100 %. В настоящее время существует 3 типа тестов на антитела к рецептору ацетилхолина (АцХР): связывающие, блокирующие и модулирующие. У 90 % пациентов с генерализованной формой миастении имеются положительные связывающие антитела. Тем не менее, чувствительность значительно снижается при глазной форме

миастении, примерно до 50 %, однако, у некоторых глазных миастеников с изначально нормальными титрами антител через несколько месяцев разовьются низкие положительные титры. Тестирование на модулирующие антитела к рецептору ацетилхолина увеличивает диагностический результат, но в основном при генерализованной миастении, за счет более низкой специфичности блокирующие антитела обнаруживаются только у небольшого процента пациентов. Антитела к АцХР можно обнаружить при других аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, заболевания щитовидной железы, тимома, ревматоидный артрит и воспалительные невропатии.

Одноволоконная электромиография является наиболее чувствительным тестом на нервно-мышечную передачу. Игла ЭМГ вводится в круговую мышцу глаза или мышцу, поднимающую глаз. Чувствительность одноволоконной электромиографии эффективна в 62–100 % глазной формы миастении.

Течение заболевания сопровождается выраженной лабильностью клиники, нередко с нарушением витальных функций, в связи с этим возникает необходимость динамического наблюдения и индивидуально подобранного лечения у неврологов при выявлении достоверного диагноза миастении. Заболевание имеет прогрессирующий характер, быстро приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации, снижению общего качества жизни больных, в связи с чем возрастает актуальность реабилитации в неврологии.

Механизмы развития приобретенной миастении тесно связаны с патологическими изменениями тимуса. Заболевание обусловлено образованием антител и аутореактивных Т-клеток, поражающих органы-мишени, которыми являются синапс и мышечная ткань. Также при миастении можно обнаружить антитела к некоторым цитокинам, ганглиозидам миелина нервной тка-

ни и другим белковым структурам. Это приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, что определяет основные клинические проявления миастении. Следует отметить, что тимус является активным индуктором аутоиммунного процесса, в среднем, первые 3-5 лет развития болезни.

Врожденная миастения обусловлена генетически-детерминированными дефектами в иммунной системе, а также дефектом генов различных белков, отвечающих за построение и работу нервно-мышечных синапсов. Неонатальная или транзиторная миастения – преходящее состояние, наблюдающееся у младенцев, родившихся от матерей, страдающих миастенией, и обусловленное переходом через плаценту материнских антител к ацетилхолиновым рецепторам (далее – АцХР) в кровь ребенка при рождении.

На ранних этапах болезни происходит образование тримолекулярного комплекса, состоящего из антигенпредставляющей клетки холинорецептора и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют, хотя при целенаправленном опросе можно выявить жалобы на общую слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, лучшее самочувствие в утренние часы. Затем происходит активация Т-лимфоцитов, стимулирующих выработку антител к холинорецепторам в крови и в ткани тимуса при миастении. Клинически эти иммунологические изменения в организме больных сопровождаются локальной мышечной слабостью в виде пареза глазодвигательных или фарингеальных мышц, либо генерализованной слабостью. В сыворотках крови 80-90 % больных миастенией с тимоной обнаружены антитела к титину – мышечный белок, который управляет расположением саркомера и обеспечивает его эластичность.

Согласно классификации миастении (Панов А. Г., Догель Л. В., Лобзин В. С., 1965) различают генерализованные формы миастении с нарушением и без нарушения дыхания и сердечной деятельности и локальные формы миастении. К последним относятся: глоточно-лицевая, глазная, скелетно-мышечная формы.

Патологическая мышечная утомляемость, ограниченная только глазодвигательными мышцами и мышцами век, называется глазной формой и включает 17 % от всех форм миастении у лиц европеоидной расы. Заболевание обусловлено антителами к  $\alpha$ -субъединице АцХР, которые выявляются в 20 – 50 % случаев глазной формы. Глазная форма миастении, по-видимому, чаще встречается в азиатской популяции (более 58 % всех пациентов с миастенией) с преобладанием среди детей. Переход глазной формы в генерализованную наблюдается в 10 – 20 % случаев в течение первого года. Как изолированное поражение глазодвигательных мышц, так и первичное их вовлечение при генерализованной форме миастении объясняется меньшей выраженно-

стью складчатости постсинаптических мембран, меньшим количеством АцХР и моторных единиц, а также низкой экспрессией регуляторных факторов комплемента в экстраокулярных мышцах, что делает их более уязвимыми при аутоиммунном процессе.

**Клинический случай.** Больная N в возрасте 6 лет поступила в многопрофильную больницу с жалобами на двусторонний птоз, ограничение движений глазных яблок в крайние отведения, задержку интеллектуального развития.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 3 беременности. Закричала сразу. Вес при рождении: 3500 г. Рост: 54 см. Вскармливание грудное. Наследственный анамнез: благополучный. Оперативное вмешательство отрицает. Профилактические прививки по календарю. Перенесенные заболевания: ОРВИ 3-4 раза в год.

**Анамнез заболевания.** Со слов матери девочка больна с рождения. В 2017 г. консультирована генетиком, после чего был выставлен диагноз: миастения, глазная форма. Задержка психоречевого развития на фоне ПРОП ЦНС. Консультирована неврологом многопрофильной больницы, госпитализирована для обследования и лечения.

**По данным объективного осмотра.** Общее состояние: средней степени тяжести. Сознание ясное, кожные покровы бледно-розовые. Со стороны черепно-мозговых нервов выявлены нарушения III, IV, VI пары в виде закрытия глазных щелей, частичного двустороннего птоза, ограничения движения глазных яблок при крайних отведениях. Со стороны двигательной сферы нарушений не выявлено, мышечная сила верхних и нижних конечностей оценивается в 5 баллов. Физиологические рефлексы живые симметричные, патологические рефлексы отсутствуют. У ребенка наблюдается снижение интеллекта до пограничного уровня, неустойчивое внимание, снижение кратковременной и долговременной памяти.

По результатам общего анализа крови у ребенка наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения. По данным общего анализа мочи выявлена лейкоцитурия (10-12 в поле зрения), наличие слизи.

В ходе обследования пациенту были проведены инструментальные методы исследования, одними из которых являлись магнитно-резонансная томография головного мозга, компьютерная томография, электроэнцефалография, реоэнцефалография. У ребенка выявлены общие мозговые изменения БЭА головного мозга; КТ-признаки фрагментарного расширения субарахноидального пространства по конвексальной поверхности; КТ-признаки катарального правостороннего верхнечелюстного синусита, этмоидита, сфеноидита; КТ-признаки тимомегалии 1 степени с умеренным накоплением контрастного вещества.

Для постановки окончательного диагноза были проведены консультации смежных специ-

алистов: врача-физиотерапевта, офтальмолога, травматолога-ортопеда, педиатра.

На основании жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, объективного осмотра, а также результатов дополнительных исследований, пациенту был выставлен клинический диагноз:

МКБ-10: G70.2.

Основной: Миастения доброкачественная с офтальмопарезом, глазная форма, в сочетании со снижением когнитивных функций на резидуальном фоне.

Сопутствующий: Блефароптоз врожденный верхнего века обоих глаз – Н02.4.

**Заключение.** Данный клинический случай представляет интерес в связи с редкостью глазной формы миастении, необходимостью наблюдения за больными в течение 1 – 2 лет для подтверждения факта отсутствия генерализации мышечной слабости. Несмотря на

выход клинического руководства по глазной форме миастении, ряд вопросов остается открытым: прогноз генерализации, эффективность тимэктомии, глюкокортикостероидов и высокий уровень серонегативных форм. Глазная форма миастении может обладать вариабельной клинической картиной и имитировать множество заболеваний, при которых вовлекается глазная область. Диагностика окулярной миастении затруднена низкой чувствительностью применяемых диагностических методов. Однако, своевременная корректная постановка диагноза и оптимальный выбор тактики ведения могут значимо изменить качество жизни пациентов с миастенией и оказать влияние на последующий прогноз заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Список источников

1. Антипенко Е.А., Лапшина О.В., Седышев Д.В. Возможности оптимизации терапии миастении гравис. *Нервные болезни*. 2022;4:54–56.
2. Бардаков С.Н., Живолупов С.А., Рашидов Н.А. иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении. *Вестник Российской военной медицинской академии*. 2016;1(53):154–164.
3. Гасымлы Э.Д. Иммунопатогенез миастении гравис. *Архив внутренней медицины*. 2018;3:176–182.
4. Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н. Аффективные нарушения при миастении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):21–24.
5. Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(3):22–31.
6. Лихачев С.А. Особенности назначения медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний при миастении. *Неврология и нейрохирургия*. 2014;1(21):С.83–94.
7. Романова Т.В. Миастения с ранним и поздним началом заболевания. *Саратовский медицинский журнал*. 2016;2(2):287–292.
8. Санадзе А.Г. Эффективность и целесообразность внутривенного введения человеческого иммуноглобулина в патогенетической терапии больных с генерализованной миастенией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;6:29–32.
9. Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении. *Байкальский медицинский журнал*. 2013;3:12–14.
10. Супонева Н.А., Гришина Д.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении аутоиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;4:16–23.
11. Щербак Н.И. Препараты, противопоказанные при миастении. *Неврология сегодня*. 2017;1:6–7.
12. Kalbus OI. Features of depression development in myasthenia gravis. *Medicniperspektivi*. 2020;25(1):96–104.
13. Kim SJ, Park GY, Choi YM. Bulbar myasthenia gravis superimposed in a medullary infarction diagnosed by a fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing with simultaneous tensilon application. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(6):1082–1087.
14. Lecky BR, Weir D, Chong E. Exacerbation of myasthenia by propafenone. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*. 2021;54:377.
15. Mehrizi M, Paruzzi RM. Complications of radiologic contrast in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2014;50:443–444.

#### Сведения об авторах:

Амбарцумян Гретта Нверовна, студентка 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ambartsumyan447@gmail.com

Бреславцева Регина Владимировна, студентка 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ginka2001@yandex.ru

Минаева Ольга Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: minaevaneuro@inbox.ru

Колесникова Евгения Викторовна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

## ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

### 1. Общие положения

1.1. Журнал «Вестник молодого ученого» является рецензируемым научным изданием, в котором отражаются результаты исследований в области клинической, фундаментальной и профилактической медицины. Выпускается в печатной и электронной версиях.

1.2. Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) с постатейным размещением. Подписной индекс журнала «Вестник молодого ученого» в агентстве «Роспечать» 70422.

1.3. В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются оригинальные научные статьи, обзоры и результаты экспериментальных и клинических исследований, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

Специальности, по которым принимаются к публикации статьи:

#### Медицинские науки:

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

3.1.3. Оториноларингология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.7. Стоматология

3.1.8. Травматология и ортопедия

3.1.9. Хирургия

3.1.11. Детская хирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.13. Урология и андрология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.24. Неврология

3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

3.2.7. Аллергология и иммунология

3.3.1. Анатомия человека

3.3.2. Патологическая анатомия

3.3.3. Патологическая физиология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

#### Биологические науки:

1.5.5. Физиология человека и животных

1.5.11. Микробиология

1.4. В материалах рукописи не должны содержаться результаты исследования, ранее опубликованные или направленные на публикацию в редакции других журналов.

1.5. Плата за рецензирование и публикацию рукописи не взимается

1.6. Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены авторами.

1.7. Редакционная коллегия журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

1.8. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, отклоняются.

1.9. При отклонении материалов рукописи авторам не возвращаются.

1.10. Электронные версии статей в формате .doc или .docx, а также сканированную копию статьи в формате .pdf с подписями всех авторов необходимо отправлять на почту [smu@stgmu.ru](mailto:smu@stgmu.ru) с пометкой в теме письма «Статья в Вестник молодого ученого».

1.11. Все рукописи проходят процедуру обезличенного рецензирования двумя независимыми специалистами – докторами наук по соответствующей специальности. В случае, если оба рецензента дают положительное заключение – статья принимается к публикации. Если одна рецензия положительная, а другая отрицательная – статья передается третьему независимому рецензенту. При наличии двух отрицательных рецензий статья отклоняется. При наличии у рецензентов замечаний статья возвращается на доработку авторам.

1.12. Научные статьи принимаются в редакцию в течение всего года, публикуются в порядке живой очереди по мере наполнения портфеля редакции.

1.13. Отправляя статью в редакцию, авторы соглашаются со всеми положениями настоящих правил.

### 2. Исследования на людях

2.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на людях авторам необходимо указать наличие официального одобрения исследования наблюдательным советом (этическим комитетом) организации или соответствие исследования Хельсинской декларации и (или) другим признанным стандартам, а также факта получения от пациентов (или их опекунов) письменного информированного согласия.

2.2. При подаче материалов в раздел журнала «Клинические случаи» авторам необходимо получить от пациентов письменное разрешение на использование любых изображений (при наличии), по которым их можно идентифицировать.

2.3. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на людях и (или) копий информированного согласия пациентов.

### 3. Исследования на животных

3.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на животных авторам необходимо предоставить подтверждение, что исследование проводилось в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания.

3.2. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на животных.

### 4. Заимствования

4.1. Авторы должны удостовериться, что представленные в статье данные являются оригинальными, все цитируемые в работе исследования других авторов сопровождаются ссылками на первоисточники и включены в список литературы.

4.2. Редакция журнала рекомендует авторам перед подачей рукописи самостоятельно оценить уникальность материалов статьи с помощью специализированных сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов).

4.3. Не допускается указание в рукописи фрагментов заимствованного текста без указания первоисточника. Плагиат во всех формах представляет собой неэтичные действия и является неприемлемым для журнала.

4.4. Редакция журнала оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым и является основанием для отказа рассмотрения рукописи.

4.5. При значительных заимствованиях редакция журнала действует в соответствии с алгоритмами редакционной этики The Committee on Publication Ethics (COPE).

### 5. Конфликт интересов

5.1. Все авторы обязаны раскрыть в своих рукописях потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

### 6. Требования к оформлению статьи

6.1. Электронный вариант статьи выполняется в текстовом редакторе Microsoft Word. Статью в редакцию необходимо прислать в форматах: \*.doc, \*.docx. В качестве имени файла указывается фамилия и инициалы первого автора русскими буквами (например: И.И. Иванов.docx).

Шрифт Times New Roman, 12 пт., междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, ориентация страницы книжная, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм.

6.2. Минимальный объем текста статьи – не менее 10 000 знаков с пробелами. Максимальный объем текста не должен превышать 30 000 знаков с пробелами, за исключением сведений об авторах, аннотации и списка литературы.

6.3. Рукопись оригинальной статьи должна включать:

1) УДК;

2) название статьи (заглавными буквами, шрифт полужирный, на русском и английском языках);

- 3) инициалы и фамилию автора(ов) на русском и английском языках;
- 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город, страна (на русском и английском языках);
- 5) резюме на русском и английском языках;
- 6) ключевые слова на русском и английском языках;
- 7) введение (без выделения подзаголовка);
- 6) материал и методы исследования;
- 7) результаты и обсуждение;
- 8) заключение (выводы);
- 9) литература;
- 10) авторскую справку по всем авторам с развернутым именем и отчеством, с указанием ученой степени и ученого звания, должности и места работы, контактного телефона и адреса электронной почты.

**ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ**

УДК 000-000.0

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ (ВЫРАВНИВАНИЕ ПО ШИРИНЕ)

А. А. Автор<sup>1</sup>, Б. Б. Автор<sup>1</sup>, В. В. Автор<sup>2</sup><sup>1</sup> Место работы автора, Город, Страна<sup>2</sup> Место работы автора, Город, Страна

ARTICLE TITLE IN ENGLISH

Author A. A.<sup>1</sup>, Author B. B.<sup>1</sup>, Author C. C.<sup>2</sup><sup>1</sup> Author's place of work, City, Country<sup>2</sup> Author's place of work, City, Country

Аннотация на русском языке, 150–200 слов. Представляет собой краткую характеристику текста и передает ключевую идею статьи до ознакомления с ее полным содержанием. В аннотации должна быть отражена рассматриваемая проблема, кратко описан ход исследования и основные его итоги. В аннотации не допускается привлечение дополнительной информации (историческая справка, отступление, рассуждения и т.д.). В тексте аннотации не должны использоваться очень сложные предложения, изложение строится в научном стиле.

**Ключевые слова:** не более 10 ключевых слов, перечисляются через запятую.

Summary in English. The English summary should be fully in line with the Russian version.

**Keywords:** no more than 10 keywords, listed separated by commas.

Введение с обоснованием актуальности рассматриваемой проблемы. Подзаголовок не выделяется. В конце введения с красной строки формулируется цель исследования.

**Материалы и методы.** В разделе «Материал и методы исследования» помимо перечисления методик лабораторных, инструментальных, клинических и иных исследований, обязательно указывать методы статистической обработки данных. Библиографические ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках (например: [1, 8] или [2-4]).

**Результаты и обсуждение.** При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей. Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Библиографические ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках (например: [1, 8] или [2-4]).

В качестве иллюстраций статей принимается не более 4 рисунков. Они должны быть размещены в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи должна даваться ссылка на конкретный рисунок, например: (рис. 2).

Схемы выполняются с использованием цветной заливки или в оттенках серого цвета; все элементы схемы (текстовые блоки, стрелки, линии) должны быть сгруппированы. Каждый рисунок должен иметь порядковый номер, название и объясне-

ние значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений. Электронную версию рисунка следует сохранять в формате .jpg, разрешение – не менее 300 dpi. При описании клинических наблюдений не допускается использовать в качестве иллюстраций фотографии пациентов, по которым они могут быть идентифицированы.

Таблицы. Каждую таблицу следует снабжать порядковым номером и заголовком. Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе Microsoft Word, располагаться в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи должна даваться ссылка на конкретную таблицу, например: (табл. 1). Структура таблицы должна быть ясной и четкой, каждое значение должно находиться в отдельной строке (ячейке таблицы). Все графы в таблицах должны быть озаглавлены. В таблицах возможно использование меньшего размера шрифта, чем основной, но не менее 10 пт.

Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается.

**Заключение (выводы).** В заключении научной статьи в лаконичной форме формулируются основные положения на основании результатов проведенного исследования.

**Литература.** Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей, клинических наблюдений и 50 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-10 лет выпуска. При цитировании работ следует предпочитать публикации в крупных журналах, входящих в перечень ВАК, а также международные базы данных Scopus, Web of Sciences, Medline. Допускаются ссылки исключительно на научные публикации, находящиеся в открытом доступе. Не рекомендуется цитировать учебно-методическую литературу (методические рекомендации, учебно-методические пособия, учебники и т.п.), а также авторефераты диссертаций и тезисы в сборниках конференций. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Литература приводится в стиле цитирования AMA, правила оформления библиографических ссылок изложены на ресурсе <http://www.amamanualofstyle.com>.

**Примеры оформления библиографических ссылок:**

*Статья на русском языке:* Никитина Н.М., Афанасьев И.А. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):149–154.

*Книга на русском языке:* Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

*Статья на английском языке:* Christiansen S, Iverson C, Khan M, Kerwan A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.02.034>

*Книга на английском языке:* Christiansen S, Iverson C, Flanagan A. *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. 11th ed. Oxford University Press; 2020.

Если количество авторов в статье более шести, допускается сокращение до пяти авторов, затем в публикациях на русском языке указывается «и др.», в публикациях на английском языке «et al.».

Библиографическое описание журнальных публикаций должно приводиться с обязательным указанием DOI (Digital Object Identifier – уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) в формате <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12111>.

**Сведения об авторах.**

Обязательно указываются полностью ФИО всех авторов, с указанием ученой степени, звания, должности, места работы, контактного телефона и адреса электронной почты.

*Например:* Хрипунова Алеся Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: +79614986072, e-mail: [smu@stgmu.ru](mailto:smu@stgmu.ru)