

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 4
2024



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Реестровая запись:
серия ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

Журнал включен
Высшей аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.П. Мамаева

Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 20.12.2024.
Дата выхода в свет 27.12.2024.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 22,6. Тираж 500 экз.
Заказ № 38 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4
2024

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2024

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet III
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editorial office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
Naberezhnaya reki Svivagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva

Publishing office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
L. Tolstoy St., 42.

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 20.12.2024.
Date of the press 27.12.2024.

Format 60×84 1/8.
Print. page 22,6. Circulation is 500 copies.
Order No. 38 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 4
2024

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia).
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Шван Л.Ю., Губарева И.В., Фатенков О.В., Губарева Е.Ю., Фатенков Д.О. ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ	6
Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Сланикова Е.С., Хуснутдинова Л.Р. РОЛЬ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	25
Кувайская А.А., Белова Л.А., Удалов Ю.Д., Кормилихина Г.А., Удалова М.А. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	39
Сергацкий К.И., Миронов М.М., Никольский В.И., Федорова М.Г., Романова В.С., Захаров А.Д. ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ИЗУЧЕНИЮ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА	50
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	70
Хуснутдинов Б.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Мартынов А.А. ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ И МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ПЛЕВРОДЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ПЛЕВРАЛЬНЫМ ВЫПОТОМ	70
Эмилов Б.Э., Сорокин А.А., Жакыпов М.А., Кересбекова А.Б., Салибаев О.А., Чубаков Т.Ч. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19 И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	82
Тонеева С.Н., Клинышева С.Ю., Тонеев Е.А., Мидленко О.В., Шагдалеев Р.Ф., Костяев Д.С. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	99
Кит О.И., Франциянц Е.М., Ильченко С.А., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Петрова Ю.А. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЦИТОХРОМА С У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ	112
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	122
Нотов И.К., Залавина С.В., Феофилов И.В., Нотов К.Г., Позднякова С.В. ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРОСТАТЫ ПРИ ДГПЖ У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	122
Седякина Е.Н., Цветкова А.С., Дуркина А.В., Гонотков М.А., Азаров Я.Э., Овечкин А.О. ДИСПЕРСИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ КАК ПРЕДИКТОР ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ МАЛОГО СТАЖА	133
Кондакова Л.И., Калашникова С.А. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПИНЕАЛОЦИТОВ НА ФОНЕ ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ.....	144
Червова И.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Маршалкина П.С. СОПРЯЖЕННОЕ ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА И ТЕСТОСТЕРОНА НА АДАПТАЦИОННУЮ СТРАТЕГИЮ ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ «ОТКРЫТОГО ПОЛЯ»	157
Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Абрамов А.А. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ФОЛАТОВ И ГОМОЦИСТЕИНА У КОРЕННОГО ЭТНОСА КРАЙНЕГО СЕВЕРА РОССИИ	169
Дьякова Н.А. ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНАХ РАСТЕНИЙ УРБАНОФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ НА ПРИМЕРЕ КОРНЕЙ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО.....	179

CONTENTS

REVIEWS	6
Shvan L.Yu., Gubareva I.V., Fatenkov O.V., Gubareva E.Yu., Fatenkov D.O. TELEMEDICINE IN PULMONOLOGY: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS	6
Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Salakhova K.R., Slastnikova E.S., Khusnutdinova L.R. ROLE OF DOPAMINE IN THE REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM	25
Kuvayskaya A.A., Belova L.A., Udalov Yu.D., Kormilikhina G.A., Udalova M.A. SOCIAL AND ECONOMIC ASPECTS OF REHABILITATION FOR CANCER PATIENTS	39
Sergatskiy K.I., Mironov M.M., Nikol'skiy V.I., Fedorova M.G., Romanova V.S., Zakharov A.D. PECULIARITIES OF PLANNING AN EXPERIMENT TO STUDY THE WOUND PROCESS	50
CLINICAL MEDICINE	70
Khusnutdinov B.I., Midlenko O.V., Midlenko V.I., Martynov A.A. STRATEGY OPTIMIZATION AND MODIFIED PLEURODESIS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RESISTANT PLEURAL EFFUSION	70
Emilov B.E., Sorokin A.A., Zhakypov M.A., Keresbekova A.B., Salibaev O.A., Chubakov T.Ch. ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DIAGNOSING COVID-19 PNEUMONIA AND PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE KYRGYZ REPUBLIC	82
Toneeva S.N., Klinysheva S.Yu., Toneev E.A., Midlenko O.V., Shagdaleev R.F., Kostyaev D.S. A PROGNOSTIC MODEL FOR SURGICAL SITE INFECTION	99
Kit O.I., Frantsiyants E.M., Il'chenko S.A., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Petrova Yu.A. CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIAL CYTOCHROME C DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER	112
BIOLOGICAL SCIENCES	122
Notov I.K., Zalavina S.V., Feofilov I.V., Notov K.G., Pozdnyakova S.V. CHARACTERISTICS OF ULTRASTRUCTURE AND PROSTATE MICROCIRCULATORY BED IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN MEN WITH DIFFERENT BODY WEIGHT	122
Sedyakina E.N., Tsvetkova A.S., Durkina A.V., Gonotkov M.A., Azarov, Ya.E., Ovechkin A.O. REPOLARIZATION DISPERSION AS A PREDICTOR FOR LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN SHORT-TERM EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS	133
Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PINEALOCYTES DURING DARK DEPRIVATION	146
Chervova I.V., Shahmatov I.I., Bondarchuk Ju.A., Marshalkina P.S. COMBINED EFFECT OF CORTISOL AND TESTOSTERONE ON ADAPTATIVE BEHAVIOUR STRATEGY IN OPEN FIELD	157
Vorontsova A.S., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Abramov A.A. CHARACTERISTICS OF FOLATE AND HOMOCYSTEINE METABOLISM IN THE INDIGENOUS ETHNIC GROUPS OF THE RUSSIAN FAR NORTH	169
D'yakova N.A. CHARACTERISTICS OF RADIONUCLIDE ACCUMULATION IN DANDELION ROOTS IN THE CENTRAL BLACK EARTH REGION	179

ОБЗОРЫ

УДК 61.616.24

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-6-24

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.Ю. Шван, И.В. Губарева, О.В. Фатенков, Е.Ю. Губарева, Д.О. Фатенков

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Целью настоящего исследования стало определение роли телемедицинских технологий в развитии пульмонологии на основании данных научной литературы, корпоративных отчетов и результатов маркетинговых исследований.

В современном мире повышаются требования к качеству оказания медицинской помощи, что связано с прогрессом медицины как науки, повышением уровня жизни населения и доступностью информационных ресурсов. Врачи многих стран присоединяются к формирующейся единой медицинской виртуальной системе, позволяющей с минимальными затратами времени и средств осуществлять взаимодействие как между врачами, так и между пациентом и врачом.

В настоящее время пульмонология относится к перспективным направлениям телемедицины: у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания появилась возможность ведения электронного дневника, отражающего объективные и субъективные данные и корреляцию между ними, что стало преимуществом перед больными, контролирующими течение заболевания только на основании субъективных ощущений и личного опыта.

Благодаря телемедицине помощь высококвалифицированных специалистов становится доступной жителям не только крупных городов, но и отдаленных районов. Это актуально для России с ее огромными территориями и низкой плотностью населения в труднодоступных регионах, а также в связи с отсутствием в них медицинских учреждений. Важную роль телемедицина играет при чрезвычайных ситуациях, таких как стихийные бедствия и распространение опасных инфекций. Одним из триггеров преобразований в медицине, в т.ч. технологических, послужила пандемия COVID-19, обусловившая цифровизацию взаимодействия врача и пациента.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, телемониторинг, телереабилитация.

Введение. Цифровое здравоохранение, телемедицина и искусственный интеллект открывают широкие возможности для развития современной медицины. Вклад инвесторов в цифровую отрасль здравоохранения за последнее десятилетие значительно вырос: глобальное финансирование венчурного капитала для компаний цифрового здравоохранения в 1-м квартале 2020 г. составило рекордные 3,6 млрд долл. в 142 сделках по сравнению с 1,7 млрд долл. в 142 сделках в 4 квартале 2019 г. [1]. Кроме того, количество разработок, стартапов

в сфере телемедицины, темпы их вывода на рынок новых цифровых продуктов также стремительно растут. Наметившаяся тенденция порождает спрос на научно-исследовательские работы в области теоретического анализа и прогнозирования практических аспектов применения телемедицинских технологий в здравоохранении врачами и пациентами, в частности при заболеваниях органов дыхания.

Кроме того, телемедицина играет важную роль при чрезвычайных ситуациях, таких как стихийные бедствия и распространение опас-

ных инфекций. Так, одним из триггеров преобразований в медицине, в т.ч. технологических, послужила пандемия COVID-19, обусловившая цифровизацию взаимодействия врача и пациента [2].

Цель исследования. Определение роли телемедицинских технологий в развитии пульмонологии на основании данных научной литературы, корпоративных отчетов и результатов маркетинговых исследований.

Для достижения поставленной цели был проведен анализ литературных данных за последние 10 лет, полученных с использованием баз российских (КиберЛенинка, РИНЦ) и зарубежных (PubMed) научных электронных библиотек.

Исследование показало наличие доказательной базы, подтверждающей эффективность телемедицинских программ, предусматривающих телемониторинг, телемедицинское образование и контроль выполнения основных лечебных задач.

Основными средствами телемониторинга являются интерактивные опросники, позволяющие оценить качество жизни пациента или активность патологического процесса, например SGRQ (Saint Georges Respiratory Questionnaire) – тест оценки качества жизни больных респираторными заболеваниями, ACQ (Asthma Control Questionnaire) – тест контроля симптомов бронхиальной астмы, CAT (COPD Assessment Teat) – тест оценки выраженности симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [3–5]. В Российской Федерации создан и внедрен опросник ранней синдромной диагностики заболеваний «Электронная поликлиника» [6, 7].

Среди средств индивидуального электронного контроля в домашних условиях широкое распространение получили пикфлоуметры (спирометры), пульсоксиметры, ингаляторы, гексоскин («умная рубашка») и др.

Обучение с помощью телемедицинских технологий позволяет пациенту получить не-

обходимые узкоспециализированные знания. Так, в пульмонологии обязательными разделами обучающей программы являются оценка правильности использования ингалятора, подбор ингалятора с анализом скорости вдоха, повышение приверженности пациентов к выполнению медицинских рекомендаций, техники длительной кислородотерапии, СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях), неинвазивной вентиляции легких, стимуляция отказа от вредных привычек и факторов, способствующих ухудшению течения заболевания, формирование приверженности к вакцинации и к физической реабилитации [4, 8–10].

В настоящее время обсуждаются методы *телереабилитации* (ТР), позволяющие автоматически изменять режимы вентиляции легких в домашних условиях, контролировать выполнение рекомендаций по двигательной активности и интенсивности физических тренировок, медикаментозной терапии, а также вызывать бригаду скорой медицинской помощи или автоматически включать экстренные режимы работы оборудования [9, 10].

Анализ результатов исследований использования методов ТР у пациентов пульмонологического профиля подтвердил их эффективность и перспективность для повышения приверженности к реабилитации пациентов, сокращения потребления медицинских услуг из-за снижения числа обострений ХОБЛ, посещений отделений неотложной помощи и госпитализаций (табл. 1). Кроме того, отмечено улучшение качества жизни и переносимости физических нагрузок (тест шестиминутной ходьбы). Регистрировалось уменьшение симптомов заболевания, повышение работоспособности, увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Таким образом, реабилитация с использованием телемедицинских систем является безопасной и хорошо воспринимаемой пациентами [10–20].

Таблица 1

Table 1

Исследования в области телереабилитации пациентов пульмонологического профиля
Research in the field of pulmonary telerehabilitation

Автор, дизайн исследования, год, страна Author, trial design, year, country	Особенности проведения и результаты Trial characteristics and results
<p>Broadbent E. et al. [12]. Пилотное РКИ без ослепления. TR n=30, ОУ n=30. Наблюдение: 4 мес. 2018 г., Новая Зеландия</p> <p>Broadbent E. et al. [12]. Pilot open label RCT. TR n=30, RC n=30. Follow-up: 4 months. 2018, New Zealand</p>	<p>Еженедельно / по мере необходимости проводилась пульсоксиметрия, оценивались объем форсированного выдоха, ЧСС, психическое состояние и функциональный статус, проводилось обучение технике ингаляции, осуществлялось напоминание о времени приема лекарств, проведения ингаляций и выполнении упражнений. iRobot может быть полезен для повышения приверженности к реабилитационным упражнениям, но не оказывает влияния на количество госпитализаций</p> <p>Pulse oximetry, forced expiratory volume, HR, mental status and functional status were assessed weekly or as the circumstances require. Inhaler technique training was provided. Patients were reminded on medication intake, inhalations and rehabilitation exercises. iRobot can improve adherence to rehabilitation exercises, but does not affect the number of hospitalizations</p>
<p>Marquis N. et al. [13]. Предэкспериментальное предварительное тестирование 26 пациентов в одной группе – посттестирование. Наблюдение: 8 нед. 2015 г., Канада</p> <p>Marquis N. et al. [13]. Pre-experimental pre-testing of 26 patients in one group – post-testing. Follow-up: 8 weeks. 2015, Canada</p>	<p>Пациенты с ХОБЛ (ОФВ1<70 %, степень одышки по mMRC≥2) старше 40 лет, со стажем курения от 10 лет и более, не проходившие PR в предыдущие 12 мес. 8-недельная TR на дому с помощью видеоконференции. Отмечены положительные изменения после TR – повышение переносимости физических нагрузок и качества жизни. Пользователи с ХОБЛ средней или тяжелой степени тяжести были довольны программой, приверженность к реабилитации была высокой</p> <p>Patients with COPD (FEV1<70 %, dyspnea index mMRC≥2) over 40 years old, with a smoking history of 10 years or more, without PR in the previous 12 months. 8-week home TR via videoconferences. Positive changes were noted after TR – improved exercise tolerance and quality of life. Patients with moderate or severe COPD were satisfied with the program and demonstrated high adherence to rehabilitation</p>
<p>Vasilopoulou M. et al. [14]. РКИ. TR n=50, ОУ n=50. Наблюдение: 12 мес. 2017 г., Греция</p> <p>Vasilopoulou M. et al. [14]. RCT. TR n=50, RC n=50. Follow-up: 12 months. 2017, Greece</p>	<p>Пациенты с ХОБЛ старше 40 лет. Поддерживающая TR на дому была столь же эффективной, как и стационарная, амбулаторная PR-терапия, и более действенной, чем обычная помощь, с точки зрения снижения риска обострения ХОБЛ и уменьшения числа госпитализаций. При этом функциональные преимущества первичной программы PR-терапии и высокий уровень HRQoL сохранялись в течение 12 мес. Независимым предиктором снижения риска возникновения состояний, требующих вызова скорой помощи, была только поддерживающая TR на дому, но не амбулаторная PR</p> <p>Patients with COPD over 40 years of age. Home TR was as effective as inpatient/outpatient PR therapy, and more effective than routine care in reducing the risk of COPD exacerbations and hospitalizations. Moreover, functional benefits of the primary PR therapy program and HRQoL lasted 12 months. Home TR, not outpatient PR, was an independent predictor for reducing the risk of medical emergency</p>

<p>Bernocchi P. et al. [15]. РКИ. TR n=56, ОУ n=56. Наблюдение: 6 мес. 2018 г., Италия</p> <p>Bernocchi P. et al. [15]. RCT. TR n=56, RC n=56. Follow-up: 6 months. 2018, Italy</p>	<p>Пациенты с сочетанными ХОБЛ (класс В, С и D по GOLD) и ХСН (классы II–IV по NYHA), находившиеся на стационарной реабилитации. Программа TR сроком 4 мес. включала дистанционный мониторинг параметров кардиореспирации, еженедельные телефонные звонки медсестры и программу упражнений, еженедельно контролируруемую физиотерапевтом.</p> <p>Программа была безопасной, эффективной и позволила сохранить достигнутые результаты в течение 6 мес. без каких-либо серьезных побочных эффектов и со значительным улучшением переносимости физической нагрузки, качества жизни, профиля физической активности, уменьшением одышки</p> <p>Patients with combined COPD (GOLD class B, C and D) and CHF (NYHA class II–IV) undergoing inpatient rehabilitation.</p> <p>Four-month TR program included tele-monitoring of cardiorespiratory parameters, weekly nurse phone calls, and an exercises weekly supervised by a physiatrist.</p> <p>The program was safe and effective. The obtained results lasted 6 months without any serious side effects but with significant improvements in exercise tolerance, quality of life, physical activity profile, and dyspnea reduction</p>
<p>Almojaibel A.A. et al. [16]. Обзор. 2016 г.</p> <p>Almojaibel A.A. et al. [16]. Review. 2016</p>	<p>Обзор литературы. Наличие ХОБЛ.</p> <p>TR приемлема и безопасна, связана с положительными клиническими результатами в отношении качества жизни, физической работоспособности, уровня одышки и чувства социальной поддержки</p> <p>Literature review. Patients with COPD.</p> <p>TR is acceptable and safe. It is associated with positive clinical outcomes in terms of quality of life, physical performance, dyspnea level and sense of social support</p>
<p>Bourne S. et al. [17]. Однократное слепое РКИ. TR n=64, ОУ n=26. Наблюдение: 7 нед. 2017 г., Великобритания</p> <p>Bourne S. et al. [17]. Single-blind RCT. TR n=64, RC n=26 Follow-up: 7 weeks. 2017, UK</p>	<p>Пациенты с ХОБЛ старше 40 лет, способные управлять веб-платформой. 6-недельная программа PR с онлайн-поддержкой не уступала традиционной модели, применяемой на очных занятиях, с точки зрения результатов теста 6-минутной ходьбы, оценки симптомов и была безопасной и хорошо переносимой</p> <p>Patients with COPD over 40 years of age who were able to operate an online platform.</p> <p>Six-week online PR program was comparable to a traditional offline model in terms of 6-minute walk test results and symptom scores. It was safe and well tolerated</p>
<p>Fanke K.J. et. al [18]. Проспективное перекрестное рандомизированное. Наблюдение: 6 мес. 2016 г., Германия</p> <p>Fanke K.J. et. al [18]. Prospective crossover randomized trial. Follow up: 6 months. 2016, Germany</p>	<p>Пациенты с ХОБЛ средней и тяжелой степени.</p> <p>6-месячные домашние циклические тренировки на велоэргометре с телемониторингом.</p> <p>Повысилась физическая активность, улучшилось качество жизни пациентов</p> <p>Patients with moderate and/or severe COPD.</p> <p>Six-month home cycle ergometer training with telemonitoring.</p> <p>Patients demonstrated improved physical activity and quality of life</p>
<p>Tsai L.L. et al. [19]. РКИ слепое. TR n=19, ОУ n=17. Наблюдение: 8 нед. 2017 г., Австралия</p>	<p>TR включала только групповые тренировки под наблюдением: 3 р./нед. в течение 8 нед. Все участники выполняли велоэргометрию нижних конечностей, тренировку ходьбы и укрепляющие упражнения.</p> <p>TR с использованием видеоконференцсвязи в режиме реального времени привела к значительному увеличению времени прохождения те-</p>

<p>Tsai L.L. et al. [19]. Masked RCT. TR n=19, RC n=17. Follow up: 8 weeks. 2017, Australia</p>	<p>ста на выносливость и повышению самоэффективности, а также обнаружила тенденцию к более явному улучшению HRQoL по сравнению с результатами традиционной терапии</p> <p>TR included only group training under medical supervision: 3 times a week for 8 weeks. All participants underwent lower limb bicycle ergometry, gait training, and strengthening exercises.</p> <p>TR with real-time videoconferencing significantly improved the results of endurance test and self-efficacy. It also improved HRQoL compared with traditional therapy</p>
<p>Selzler A.M. et al. [20]. Обзор литературы. 2018 г.</p> <p>Selzler A.M. et al. [20] Literature review. 2018</p>	<p>Телеконсультации являются эффективным средством оценки заболевания пациентов до начала PR. TR столь же эффективна, как и PR на базе учреждения, с точки зрения улучшения функциональных возможностей и HRQoL. Имеется потенциал виртуальных программ и телемониторинга для эффективного проведения легочной реабилитации сельским и отдаленным пациентам, которые не могут получить доступ к специализированному учреждению</p> <p>Teleconsultations are an effective means to assess patients' diseases before PR. TR is as effective as inpatient PR in terms of improving functional capacity and HRQoL. Virtual programs and telemonitoring can support pulmonary rehabilitation and benefit rural and remote patients who cannot access a specialized medical facility</p>

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое испытание, ОУ – обычный уход; ЧСС – частота сердечных сокращений, PR – легочная реабилитация, mMRC – модифицированная шкала одышки, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, HRQoL – качество жизни, связанное со здоровьем, GOLD – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких.

Note. RCT – randomized clinical trial. TR – telerehabilitation, RC – routine care, HR – heart rate, PR – pulmonary rehabilitation, mMRC – modified Medical Research Council dyspnea scale, FEV1 – forced expiratory volume in one second, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, HRQoL – health-related quality of life.

В мета-анализе 2022 г. [21], включавшем данные 758 пациентов с ХОБЛ, получивших реабилитацию по разным схемам, показана эффективность респираторной телереабилитации в период пандемии COVID-19. Было доказано, что метод способствует повышению переносимости физических нагрузок. Многоцентровое исследование 2023 г. [22] продемонстрировало, что долгосрочная телереабилитация и неконтролируемые физические упражнения на дому способствовали снижению числа госпитализаций и жалоб у пациентов с ХОБЛ. Регистрировалось клинически значимое повышение физической работоспособности. Данные методы могут быть выбраны для поддержания здоровья пациентов из отдаленных районов, не имеющих доступ к программам реабилитации на базе медицинских учреждений.

Телемониторинг (ТМ, теленаблюдение) является одним из перспективных направлений развития телемедицинских технологий в

пульмонологии. В настоящее время, согласно классификации Американской ТМ-ассоциации, выделяются: tele-case-management (телеуправление), tele-consultation (телеконсультации), tele-education (телеобразование), tele-monitoring (телемониторинг) и tele-reminder (теленапоминание). Считается, что сочетанное использование нескольких из перечисленных методов является более эффективным. Комбинированное телемедицинское лечение значительно улучшает контроль бронхиальной астмы (БА) по сравнению с обычным лечением (стандартизованная средняя разница составила 0,78; 95 % ДИ 0,56–1,01) [23].

Телемониторинг представляет собой систематический сбор жизненно важных показателей состояния здоровья находящихся на амбулаторном лечении пациентов с ХОБЛ, БА и пневмониями. Полученные данные анализируются и позволяют осуществлять контроль текущего состояния больного, раннее выявление и

терапию обострений, что способствует снижению тяжести приступов, частоты рецидивов и предупреждению развития осложнений в долгосрочной перспективе [24]. Одним из значимых в этом направлении шагов стала разработка компанией Healthy Networks (Республика Беларусь) «Паспорта легких» (Lung Passport), позволяющего проводить оценку состояния легких на основе анализа выслушиваемых звуков с помощью нейронных сетей. Проведенные клинические испытания системы показали достоверность определения локализации и характера хрипов в легких [25].

Однако результаты исследований теленаблюдения пациентов с ХОБЛ были неоднозначны (табл. 2). Так, отмечено улучшение некоторых оцениваемых показателей: повыше-

ние качества жизни, снижение числа повторных госпитализаций через 3 мес. после выписки, увеличение времени до повторной госпитализации и сокращение числа повторных госпитализаций по всем причинам [26–39]. Но в некоторых исследованиях были получены противоположные результаты [28, 29]. Так, Joan B. Soriano et al. в многоцентровом рандомизированном 12-месячном исследовании [28] на основании данных 237 пациентов с ХОБЛ показали, что дистанционное наблюдение не снизило количество обращений в отделение неотложной помощи и число повторных госпитализаций, связанных с ХОБЛ, по сравнению с очным наблюдением. Было выявлено также, что ТМ не оказывал влияния на снижение смертности и исходы при ХОБЛ [40].

Таблица 2
Tabel 2

Исследования в области телемониторинга пациентов с ХОБЛ Research in the field of telemonitoring of patients with COPD

Автор, дизайн исследования, год, страна Author, trial design, year, country	Особенности проведения и результаты Trial characteristics and results
Walker P.P. et al. [26]. РКИ, неослепленное. ТМ n=154, ОУ n=158. Наблюдение: 9 мес. 2018 г., Испания, Великобритания, Словения, Эстония, Швеция Walker P.P. et al. [26]. Open-label RCT. ТМ n=154, RC n=158. Follow-up: 9 months. 2018, Spain, UK, Slovenia, Estonia, Sweden	Пациенты с ХОБЛ старше 60 лет, GOLD≥II, историей курения от 10 лет, хроническими заболеваниями, не связанными с легкими. Ежедневный ТМ сердечных параметров был информативным, хорошо переносимым. Однако не повлиял на время до первой госпитализации, назначение антибиотиков, частоту госпитализаций, оценку по опросникам CAT, EQ5D и PHQ9. Статистически значимых изменений по показателю QALY также не выявлено Patients with COPD over 60 years old, GOLD≥II, smoking history over 10-years, and chronic nonrespiratory diseases. Daily TM of cardiac parameters was informative, and well-tolerated. However, it did not affect the time to first hospitalization, antibiotic prescription, hospitalization rate, assessment by CAT, EQ5D and PHQ9 questionnaires. Statistically significant changes in QALY were also not detected
Tupper O.D. et al. [27]. РКИ. ТМ n=141, ОУ n=140. Наблюдение: 6 мес. 2018 г., Дания Tupper O.D. et al. [27]. RCT. ТМ n=141, RC n=140. Follow up: 6 months. 2018, Denmark	Пациенты с ХОБЛ, ОФВ1<60%. Применяемый в качестве дополнения к обычному лечению в течение 6 мес. при тяжелой ХОБЛ ТМ оказал положительное влияние на показатели QoL, в то время как для показателей САТ существенной разницы не обнаружено Patients with COPD, FEV1<60%. Used along with conventional treatment for 6 months in patients with severe COPD, TM had a positive effect on QoL, while no significant difference was found for CAT parameters
Soriano J.B. et al. [28]. РКИ (PROMETE II), без ослепления, многоцентровое.	Пациенты в возрасте 50–90 лет с ХОБЛ, тяжелой обструкцией дыхательных путей (ОФВ1<50%), получавшие домашнюю кислородотерапию, имевшие два и более умеренных или тяжелых обострения в

<p>TM n=115, OY n=114. Наблюдение: 12 мес.</p> <p>Soriano J.B. et al. [28]. Multi-institutional open-label RCT (PROMETE II). TM n=115, RC n=114. Follow-up: 12 months</p>	<p>предыдущем году (с госпитализацией или без нее), на момент исследования клинически стабильные.</p> <p>Ежедневный TM АД, SpO₂, ЧСС, ЧД и спирометрия с дистанционным управлением пациентом специализированной медсестрой не привели к сокращению количества обращений в службу скорой помощи или числа госпитализаций, связанных с ХОБЛ, по сравнению с обычной клинической практикой.</p> <p>Отмечена незначительная тенденция к уменьшению длительности госпитализации и количества дней, проведенных в отделении интенсивной терапии. Группы были сопоставимы по числу смертей ото всех причин или причин, связанных с дыханием, как и по общей стоимости использованных ресурсов. Не было различий по группам по показателям тревожности, депрессии, повседневной активности, EQ5D или симптомам ХОБЛ. Метод был положительно оценен пациентами и врачами</p> <p>Patients aged 50–90 years with COPD, severe airway obstruction (FEV₁<50 %), receiving home oxygen therapy, with two or more moderate or severe exacerbations during the previous year (with or without hospitalization). Clinically stable at the time of the study.</p> <p>Daily TM of BP, SpO₂, HR, RR and spirometry with online patient control by a special nurse did not reduce COPD-related emergencies or hospitalisations compared with usual clinical practice.</p> <p>Hospitalization and emergency stay duration slightly decreased. The groups were comparable both in the number of deaths from all causes or respiratory causes, and in total resource costs. No difference between groups in anxiety, depression, daily activities, EQ5D or COPD symptoms was revealed. The method was positively assessed by patients and physicians</p>
<p>Lilholt P.H. et al. [29]. РКИ + экономический анализ (Tele Care North). TM n=578, OY n=647. Наблюдение: 12 мес. 2017 г., Дания</p> <p>Lilholt P.H. et al. [29]. RCT + economic analysis (Tele Care North). TM n=578, RC n=647. Follow-up: 12 months. 2017, Denmark</p>	<p>Пациенты с ХОБЛ, GOLD\geq2, mMRC\geq2 или mMRC\geq3 и CAT\geq10.</p> <p>В дополнение к обычному уходу пациенты получали набор оборудования для самостоятельного телемедицинского обслуживания (планшет, сфигмоманометр, оксиметр, весы) и находились под наблюдением медицинской бригады по месту жительства.</p> <p>Зафиксировано положительное влияние на HRQoL в определенных подгруппах, но статистически значимых различий между телемедицинским обслуживанием и обычной практикой не обнаружено</p> <p>Patients with COPD, GOLD\geq2, mMRC\geq2 or mMRC\geq3 and CAT\geq10</p> <p>In addition to routine care, patients received a set of telemedical equipment (tablet, sphygmomanometer, oximeter, scales) and were monitored online by a community-based medical team.</p> <p>Positive effects on HRQoL were observed in certain subgroups. However, no statistically significant differences were found between telemedicine and common practice</p>
<p>Vianello A. et al. [30]. РКИ, неослепленное. TM n=223, УК n=111. Наблюдение: 12 мес. 2016 г., Италия</p> <p>Vianello A. et al. [30]. Open-label RCT. TM n=223, RC n=111. Follow-up: 12 months. 2016, Italy</p>	<p>Взрослые пациенты с диагнозом ХОБЛ III–IV класса.</p> <p>TM в течение 1 года не оказал существенного влияния на HRQoL, предотвращение обострений или сокращение числа госпитализаций, связанных с другими причинами.</p> <p>TM облегчает непрерывность медицинской помощи при переходе из больницы домой, улучшая результаты у пациентов, выписанных после обострения</p> <p>Adult patients with COPD, stages III–IV.</p> <p>One-year TM had no significant effect on HRQoL, exacerbations, or number of hospitalizations for other reasons.</p> <p>TM facilitates medical care continuity when patients move from hospital to home, improving outcomes of patients discharged after an exacerbation</p>

<p>Ho T.W. et al. [31]. РКИ. TM n=53, OY n=53. Наблюдение: 6 мес. 2016 г., Тайвань</p> <p>Ho T.W. et al. [31]. RCT. TM n=53, RC n=53. Follow-up: 6 months. 2016, Taiwan</p>	<p>Пациенты с ХОБЛ старше 20 лет, настоящие/бывшие курильщики. TM после выписки пациентов (госпитализация по поводу обострения ХОБЛ). Увеличились сроки вне обострений</p> <p>Patients with COPD aged 20 years and older, current/former smokers. TM after patients' discharge (hospitalization for COPD exacerbation). Increased periods without exacerbations</p>
<p>Li X et al. [32]. Систематический обзор. 2020 г.</p> <p>Li X et al. [32]. Systematic review. 2020</p>	<p>TM не снижает смертность, не улучшает качество жизни, работоспособность или связанные с обострением исходы у пациентов с ХОБЛ</p> <p>TM does not reduce mortality, does not improve the quality of life, work capacity, or exacerbation-related outcomes in patients with COPD</p>
<p>Kruse C. et al. [33]. Систематический обзор. 2019 г.</p> <p>Kruse C. et al. [33]. Systematic review. 2019</p>	<p>Определены факторы, способствующие внедрению телемедицины: снижение потребности в личных посещениях, улучшение ведения заболевания и укрепление отношений между пациентом и лечащим врачом. К числу важных препятствий относятся: низкое качество данных, повышенная нагрузка на поставщиков медицинских услуг и стоимость</p> <p>Factors affecting the use of telemedicine: decline in in-person visits, improvement of disease management, and strengthening the patient-physician relationship. Main obstacles: poor data quality, increased burden on medical care providers, and cost</p>
<p>Zimmermann S.C. et al. [34]. Обзор литературы. 2019 г.</p> <p>Zimmermann S.C. et al. [34]. Literature review. 2019</p>	<p>Использование новых показателей функции легких при астме и ХОБЛ. Метод принудительных колебаний (FOT), не требующий усилий и простой в исполнении, хорошо подходит для TM. FOT может способствовать раннему выявлению обострений, раннему началу лечения и снижению бремени острых обострений для здоровья и экономики</p> <p>Use of new lung function parameters in asthma and COPD. Simple Forced Oscillation Technique (FOT) perfectly suites TM. FOT may detect exacerbations at early stages, contribute to prompt treatment, and reduce the health and economic burden of acute exacerbations</p>
<p>Popov T.A. et al. [35]. Обзор литературы. 2017 г.</p> <p>Popov T.A. et al. [35]. Literature review. 2017.</p>	<p>Температурный тест – простой, дешевый и неинвазивный метод оценки и мониторинга состояния дыхательных путей</p> <p>Temperature test is a simple, inexpensive and non-invasive method for assessing and monitoring the respiratory tract</p>
<p>Arnal J.M. et al. [36]. Обзор литературы. 2017 г.</p> <p>Arnal J.M. et al. [36]. Literature review. 2017</p>	<p>Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в домашних условиях. TM может сделать НИВЛ на дому более эффективной, облегчив ее ежедневное использование и уменьшив количество случаев прекращения лечения за счет раннего выявления проблем и их решения</p> <p>Home non-invasive ventilation (NIV). TM can make home NIV more effective making its daily use easier and reducing discontinuation rates by early problem identification and solving</p>
<p>Baroi S. et al. [37]. Систематический обзор. 2018 г.</p>	<p>Дистанционное обследование органов дыхания.</p>

<p>Baroi S. et al. [37]. Systematic review. 2018</p>	<p>Ежедневная оценка объема форсированного выдоха с помощью спирометра является наиболее распространенным методом дистанционного анализа дыхания. Метод доступен и информативен, особенно актуален для людей с высоким риском обострений и ограниченным доступом к медицинскому обслуживанию</p> <p>Online examination of respiratory organs. Daily spirometry is the most common online breathing test. The method is accessible and informative. It is especially relevant for people with a high risk of exacerbations and limited access to medical care</p>
<p>Tomasic I. et al. [38]. Обзор. 2018 г.</p> <p>Tomasic I. et al. [38]. Review. 2018</p>	<p>Системы удаленного мониторинга ХОБЛ могут быть интегрированы в персонализированную медицину, что позволит снизить затраты и улучшить уход за больными, адаптировать лечение к потребностям каждого пациента с учетом прогнозируемого ответа и индивидуальных рисков</p> <p>Online COPD monitoring systems can be integrated into personalized medicine, reducing costs, improving patient care, and adapting treatment to the needs of each patient, taking into account the predicted response and individual risks</p>
<p>Yang F. et al. [39]. Систематический обзор и метаанализ. 2017 г.</p> <p>Yang F. et al. [39]. Systematic review and meta-analysis. 2017</p>	<p>Санитарное просвещение сократило повторную госпитализацию по всем причинам в течение 3 мес. Метаанализ показал, что комплексное сестринское наблюдение и ТМ в настоящее время значительно сокращают количество случаев повторной госпитализации пациентов с ХОБЛ в течение 6–12 мес. Однако ТМ, план действий и посещения на дому не привели к снижению смертности</p> <p>Health education reduced all-cause hospital readmissions within 3 months. A meta-analysis showed that integrated nursing care and TM significantly reduced the number of COPD patients readmitted within 6–12 months. However, TM, action plan, and home visits did not reduce mortality</p>

Примечание. EQ5D – шкала качества жизни; PHQ9 – опросник здоровья пациента – 9; QoL – качество жизни; АД – артериальное давление, ЧД – частота дыхания, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом; QALY – год жизни с поправкой на качество.

Note. EQ5D – quality of life scale; PHQ9 – patient health questionnaire – 9; QoL – quality of life; BP – blood pressure, RR – respiratory rate, SpO₂ – blood oxygen saturation level; QALY – quality-adjusted life year.

Часть авторов отмечала отсутствие клинически значимого контроля обострения заболевания, при этом пациенты, участвовавшие в исследованиях, получали больше внимания и поддержки в связи с болезнью [30]. В нескольких исследованиях отмечалась эффективность применения ТМ, например у пациентов, получавших НИВЛ, при оценке таких показателей, как ОФВ₁ [27, 36], SpO₂ [41] и физическая активность [17]. Также обнадеживающие результаты регистрировались при использовании в схемах ТМ дыхательной осциллографии [37, 41], измерения температуры выдыхаемого воздуха [35],

машинного обучения, позволяющего персонализировать лечение и выявлять обострения ХОБЛ на ранней стадии [32, 35, 42].

Отметим, что при мониторинге изменений пиковой скорости выдоха и ОФВ₁ одним из главных ограничений была необходимость четкого соблюдения пациентом порядка выполнения дыхательного теста [27, 43].

Расхождение мнений наблюдалось и в отношении онлайн-спирометрии: одни исследователи отмечали большой процент спирограмм низкого качества, что связывали с отсутствием программ обучения технике пра-

вильного дыхания, другие авторы сделали вывод, что спирограммы любого качества в рамках ТМ помогают при диагностике и контроле респираторных заболеваний [35, 44–46]. Для решения проблемы были разработаны программы обучения пациентов, однако их однократное использование позволяет усовершенствовать навыки на короткий срок. В связи с этим была сформирована программа совместного обучения пациентов и медперсонала, позволившая повысить качество результатов спирометрии и организовать дистанционный контроль (в т.ч. с помощью передачи данных по электронной почте, через интернет-платформы, web-порталы и др.) [43, 47]. Необходимо упомянуть, что метод может применяться не только у пациентов с установленной патологией, но и для постановки диагноза при неясных респираторных симптомах на первичном этапе медицинской помощи [48, 49].

Результаты мета-анализа, включавшего 22 исследования и медицинские показатели 10 281 пациентов из США и европейских стран, показали, что ТМ является эффективным методом контроля качества жизни пациентов с БА [50].

Оценка влияния телемониторинга на приверженность к медикаментозному лечению пациентов с ХОБЛ и БА показала неоднозначные результаты, которые зависели от типа и объема исследований, особенностей практической реализации и системы измерения результатов [51].

Заключение. В представленном обзоре проведен анализ имеющихся в свободном доступе материалов о возможностях телемедицины при ведении пациентов с заболеваниями пульмонологического профиля. В настоящее время актуально усовершенствование методов ТМ и его внедрение в различные сферы здравоохранения, включая ведение пациентов с заболеваниями дыхательной системы на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Большинство исследователей сходятся во мнении, что телемедицина повышает качество и скорость оказания медицинской помощи. Так, качественно проведенная домашняя или на этапе оказания первичной помощи спирометрия содействует уменьшению числа посещений врача и госпитализаций, сокращает расстояние между пациентом и врачом, позволяет охватить широкий круг больных, в т.ч. проживающих далеко от медицинских центров [39, 49, 52–56].

Перспектива развития телемониторинга включает как новые разработки, совершенствующиеся технологии и оборудование для дистанционного наблюдения за пациентом, регистрации, передачи и обработки данных, так и программы, повышающие точность показателей. Эффективными могут стать многофакторные программы ежедневного мониторинга окружающей среды различных географических зон, а также разработка схем взаимодействия между участниками телемониторинга в процессе оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция обзора: Шван Л.Ю., Губарева И.В., Фатенков О.В., Губарева Е.Ю., Фатенков Д.О.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Шван Л.Ю., Губарева И.В., Фатенков О.В., Губарева Е.Ю., Фатенков Д.О.

Написание и редактирование текста: Шван Л.Ю., Губарева И.В., Фатенков О.В., Губарева Е.Ю., Фатенков Д.О.

Литература

1. *Ratanjee V., Foy D. Four Strategies Health Care Leaders Can Use to Maximize. The American Journal of Managed Care. 2020; 5. URL: <https://www.ajmc.com/view/four-strategies-health-care-leaders-can-use-to-maximize-virtual-health-care-> (дата обращения: 20.03.2024).*

2. *Гурцкой Л.Д.* Цифровые технологии и развитие телемедицины в период и после пандемии COVID-19. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. 2022; 3: 44–47. DOI: 10.25742/NRIPH.2022.03.008.
3. *Fitzsimmons D.A., Thompson J., Bentley C.L., Mountain G.L.* Comparison of patient perceptions of Telehealth-supported and specialist nursing interventions for early stage COPD: a qualitative study. BMC Health Serv Res. 2016; 16 (1): 420. DOI: 10.1186/s12913-016-1623-z.
4. *Selzler A-M., Wald J., Sedeno M., Jourdain T., Janaudis-Ferreira T.* Telehealth pulmonary rehabilitation: A review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. Chron. Respir. Dis. 2018; 15 (1): 41–47. DOI: 10.1177/1479972317724570.
5. *Garvey Ch., Paternostro-Bayles M., Hamm L.F., Hill K., Holland A., Limberg T.M., Spruit M.A.* Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: review of selected guidelines. An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. J Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2016; 36 (2): 75–83. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000171.
6. *Мишланов Я.В., Мишланов В.Ю., Мишланова И.В., Мишланова С.Л.* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» № 2012614202, дата регистрации 12.05.12.
7. *Мишланов В.Ю., Мишланов Я.В., Каткова А.В., Большакова Е.С., Шапенкова А.С.* Интерактивное анкетирование больного и развитие автоматизированных систем помощи врачу общей клинической практики в диагностике респираторных заболеваний. Практическая пульмонология. 2016; 1: 24–29.
8. *Chan A.H.Y., Harrison J., Black P.N., Mitchell E.A., Foster J.M.* Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015; 3 (3): 335–349: e1-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.01.024.
9. *Ambrosino N., Vitacca M., Dreher M., Isetta V., Montserrat J.M., Tonia T., Turchetti G., Winck J.C., Burgos F., Kampelmacher M., Vaghegghini G.* Tele-monitoring of ventilator-dependent patients: a European Respiratory Society Statement. Eur Respir J. 2016; 48 (3): 648–663. DOI: 10.1183/13993003.01721-2015.
10. *Barbosa M.T., Sousa C.S., Morais-Almeida M., Simões M.J., Mendes P.* Telemedicine in COPD: An Overview by Topics. COPD. 2020; 17 (5): 601–617. DOI: 10.1080/15412555.2020.1815182.
11. *Murphy L.A., Harrington P., Taylor S.J., Teljeur C., Smith S.M., Pinnock H., Ryan M.* Clinical-effectiveness of self-management interventions in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of reviews. Chron Respir Dis. 2017; 14 (3): 276–288. DOI: 10.1177/1479972316687208.
12. *Broadbent E., Garrett F., Jepsen N., Ogilvie V.L., Ahn N.S., Robinson H., Peri K., Kerse N., Rouse P., Pillai A., MacDonald B.* Using Robots at Home to Support Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pilot Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2018; 20 (2): e45. DOI: 10.2196/jmir.8640.
13. *Marquis N., Larivée P., Saey D., Dubois M.F., Tousigna M.* In-Home Pulmonary Telerehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pre-experimental Study on Effectiveness, Satisfaction, and Adherence. Telemed J E Health. 2015; 21 (11): 870–879. DOI: 10.1089/tmj.2014.0198.
14. *Vasilopoulou M., Papaioannou A.I., Kaltsakas G., Louvaris Z., Chynkiamis N., Spetsioti S., Kortianou E., Genimata S.A., Palamidis A., Kostikas K., Koulouris N.K., Vogiatzis I.* Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits. Eur Respir J. 2017; 49 (5): 1602129. DOI: 10.1183/13993003.02129-2016.
15. *Bernocchi P., Vitacca M., La Rovere M.T., Volterrani M., Galli T., Baratti T., Paneroni M., Campolongo G., Sposato B., Scavini S.* Home-based telerehabilitation in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a randomised controlled trial. Age Ageing. 2018; 47 (1): 82–88. DOI: 10.1093/ageing/afx146.
16. *Almojaibel A.A.* Delivering pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease at home using telehealth: a review of the literature. Saudi J Med Med Sci. 2016; 4 (3): 164–171. DOI: 10.4103/1658-631X.188247.
17. *Bourne S., De Vos R., North M., Chauhan A., Green B., Brown T., Cornelius V., Wilkinson T.* Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. BMJ Open. 2017; 7 (7): e014580. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014580.
18. *Fanke K.J., Domanski U., Schroeder M., Jansen V., Artmann F., Weber U., Ettler R., Nilius G.* Telemonitoring of home exercise cycle training in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 2821–2829. DOI:10.2147/COPD.S114181.

19. Tsai L.L., McNamara R.J., Moddel C., Alison J.A., McKenzie D.K., McKeough J.Z. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: the randomized controlled TeleR Study. *Respirology*. 2017; 22 (4): 699–707. DOI: 10.1111/resp.12966.
20. Selzler A.M., Wald J., Sedeno M., Jourdain T., Janaudis-Ferreira T., Goldstein R., Bourbeau J., Stickleland M.K. Telehealth pulmonary rehabilitation: a review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*. 2018; 15 (1): 41–47. DOI: 10.1177/1479972317724570.
21. Barbosa M.T., Sousa C.S., Morais-Almeida M. Telemedicine in the Management of Chronic Obstructive Respiratory Diseases: An Overview. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580636/> (дата обращения: 20.03.2024).
22. Zanaboni P., Dinesen B., Hoas H., Wootton R., Burge A.T., Philp R., Oliveira C.C., Bondarenko J., Tranborg Jensen T., Miller B.R., Holland A.E. Long-term Telerehabilitation or Unsupervised Training at Home for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207 (7): 865–875. DOI: 10.1164/rccm.202204-0643OC.
23. Clark N.M., Gong Z.M., Wang S.J., Lin X., Bria W.F., Johnson T.R. A randomized trial of a self-regulation intervention for women with asthma. *Chest*. 2007; 132: 88–97. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.06-2539>.
24. Bashshur R.L., Shannon G.W., Brian R., Alverson D.S., Antoniotti N., Barsan W.J., Bashshur N., Brown E.M., Coye M.J., Doarn C.R., Ferguson S., Grigsby J., Krupinski E.A., Kvedar J.C., Linkous J., Merrell R.C., Nesbitt T., Poropatich R., Rheuban K.S., Sanders J.H., Watson A.R., Weinstein R.S., Yellowlees P. The empirical foundations of telemedicine interventions for chronic disease management. *Telemed J E Health*. 2014; 20 (9): 769–800. DOI: 10.1089/tmj.2014.9981.
25. Лужецкая А.А., Румянцева Е.С., Вендиктова Д.Ю., Зябко М.Н., Тиханкова А.В. Оценка эффективности телемедицинской системы «Паспорт легких» в диагностике пациентов с заболеваниями дыхательной системы. *Смоленский медицинский альманах*. 2020; 1: 201–205.
26. Walker P.P., Pompilio P.P., Zanaboni P., Bergmo T.S., Prikk K., Malinovschi A., Montserrat J.M., Middlemass J., Šonc S., Munaro G., Marušič D., Sepper R., Rosso R., Siriwardena A.N., Janson C., Farré R., Calverley P.M.A., Dellaca R.L. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198 (5): 620–628. DOI: 10.1164/rccm.201712-2404OC.
27. Tupper O.D., Gregersen T.L., Ringbaek T., Brøndum E., Frausing E., Green A., Ulrik C.S. Effect of telehealth care on quality of life in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2657–2662. DOI: 10.2147/COPD.S164121.
28. Soriano J.B., García-Río F., Vázquez-Espinosa E., Conforto J.I., Hernando-Sanz A., López-Yepes L., Galera-Martínez R., Peces-Barba G., Gotera-Rivera C.M., Pérez-Warnisher M.T., Segrelles-Calvo G., Zamarro C., González-Ponce P., Ramos P.M., Jafri S., Ancochea J. A multicentre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir Med*. 2018; 144: 74–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.008.
29. Lillholt P.H., Udsen W.F., Ehlers L., Hejlesen O.K. Telehealthcare for patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease: effects on health-related quality of life: results from the Danish 'TeleCare North' cluster-randomised trial. *BMJ Open*. 2017; 7 (5): e014587. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014587.
30. Vianello A., Fusello M., Gubian L., Rinaldo C., Dario C., Concas A., Saccavini C., Battistella L., Pellizzon G., Zanardi G., Mancin S. Home telemonitoring for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16 (1): 157. URL: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0321-2> (дата обращения: 20.03.2024).
31. Ho T.W., Huang C.T., Chiu H.C., Ruan S.Y., Tsai YJ, Yu CJ, Lai F. Effectiveness of telemonitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan – a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2016; 6: 23797. DOI: 10.1038/srep23797.
32. Li X., Xie Y., Zhao H., Zhang H., Yu X., Li J. Telemonitoring interventions in COPD patients: overview of systematic reviews. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 5040521. DOI:10.1155/2020/5040521.
33. Kruse C., Pesek B., Anderson M., Brennan K., Comfort H. Telemonitoring to manage chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review. *JMIR Med Inform*. 2019; 7 (1): e11496. DOI: 10.2196/11496.

34. Zimmermann S.C., Tonga K.O., Thamrin C. Dismantling airway disease with the use of new pulmonary function indices. *Eur Respir Rev.* 2019; 28 (151): 180122. DOI: 10.1183/16000617.0122-2018.
35. Popov T.A., Kralimarkova T.Z., Labor M., Plavecet D. The added value of exhaled breath temperature in respiratory medicine. *J Breath Res.* 2017; 11 (3): 034001. DOI:10.1088/1752-7163/aa7801.
36. Arnal J.M., Texereau J., Garnero A. Practical insight to monitor home NIV in COPD patients. *COPD.* 2017; 14 (4): 401–410. DOI: 10.1080/15412555.2017.1298583.
37. Baroi S., McNamara R.J., McKenzie D.K., Gandevia S., Brodie M.A. Advances in remote respiratory assessments for people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Telemed J E Health.* 2018; 24 (6): 415–424. DOI:10.1089/tmj.2017.0160.
38. Tomasic I., Tomasic N., Trobec R., Krpan M., Kelava T. Continuous remote monitoring of COPD patients—justification and explanation of the requirements and a survey of the available technologies. *Med Biol Eng Comput.* 2018; 56 (4): 547–569. DOI: 10.1007/s11517-018-1798-z.
39. Yang F., Xiong Z.F., Yang C., Li L., Qiao G., Wang Y., Zheng T., He H., Hu H. Continuity of care to prevent readmissions for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2017; 14 (2): 251–261. DOI: 10.1080/15412555.2016.1256384.
40. Buekers J., De Boever P., Vaes A.W., Aerts J.M., Wouters E.F.M., Spruit M.A., Theunis J. Oxygen saturation measurements in telemonitoring of patients with COPD: a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12 (2): 113–123. DOI: 10.1080/17476348.2018.1417842.
41. Shah S.A., Velardo C., Farmer A., Tarassenko L. Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Prediction Using a Digital Health System. *J Med Internet Res.* 2017; 19 (3): e69. DOI: 10.2196/jmir.7207.
42. King G.G., Bates J., Berger K.I., Calverley P., De Melo P.L., Dellacà R.L., Farré R., Hall G.L., Ioan I., Irvin C.G., Kaczka D.W., Kaminsky D.A., Kurosawa H., Lombardi E., Maksym G.H., Marchal F., Oppenheimer B.V., Simpson S.J., Thamrin C., Van den Berge M., Oostveen E. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J.* 2020; 55 (2): 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.
43. Ostojic V., Cvoriscec B., Ostojic S.B., Reznikoff D., Stipic-Markovic A., Tudjmanet Z. Improving asthma control through telemedicine: a study of short-message service. *Telemed. J. E. Health.* 2005; 11: 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/tmj.2005.11.28>.
44. Averame G., Bonavia M., Ferri P., Moretti A.M., Fogliani V., Cricelli C., Canonica G.W., Grassi C., Paggiaro P.L., Rossi A. Office spirometry can improve the diagnosis of obstructive airway diseases in primary care setting. *Respir Med.* 2009; 103: 866–872. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.017>.
45. Bonavia M., Averame G., Canonica W., Cricelli C., Fogliani V., Grassi C., Moretti A.M., Ferri P., Rossi A., Paggiaro P.L. Feasibility and validation of telespirometry in general practice: The Italian "Alliance" study. *Respir Med.* 2009; 103: 1732–1737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.006>.
46. Смирнова М.И., Антимушина Д.Н., Драпкина О.М. Дистанционные технологии ведения больных бронхиальной астмой (обзор данных научной литературы). *Профилактическая медицина.* 2019; 22 (6): 125–132. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192206125>.
47. Masa J.F., Gonzalez M.T., Pereira R., Mota M., Riesco J.A., Corral J., Zamorano J., Rubio M., Teran J., Farré R. Validity of spirometry performed online. *Eur Respir J.* 2011; 37: 911–918. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00011510>.
48. Marina N., Lópezde Santa María E., Gáldiz J.B. Telemedicine, an Opportunity for Spirometry. *Arch. Bronconeumol.* 2018; 54 (6): 306–307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2018.04.005>.
49. Pérez-Padilla R., Vázquez-García J.C., Márquez M.N., Menzes A.M. Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care.* 2008; 53: 1019–1026.
50. Chan D.S., Callahan C.W., Hatch-Pigott V.B., Lawless A., Proffitt H.L., Manning H.E., Schweikert M., Malone F.J. Internet-based home monitoring and education of children with asthma is comparable to ideal office-based care: results of a 1-year asthma in-home monitoring trial. *Pediatrics.* 2007; 119: 569–578. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1884>.
51. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T., Saokaew S., Chaiyakunapruk N., Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allerg Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (1): 199–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.015>.

52. Marina N., Bayón J.C., Lópezde Santa María E., Gutiérrez A., Inchausti M., Bustamante V., Gáldiz J.B. Economic Assessment and Budgetary Impact of a Telemedicine Procedure and Spirometry Quality Control in the Primary Care Setting. *Arch Bronconeumol*, 2016; 52: 24–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.11.002>.
53. Marina N., Lópezde Santa María E., Gutierrez A., Bayón J.C., Garcia L., Gáldiz J.B. Telemedicine spirometry training and quality assurance program in primary care centers of a public health system. *Telemed. J. E. Health*. 2014; 20: 388–392. DOI: <https://doi.org/10.1089/tmj.2013.0111>.
54. McLean S., Chandler D., Nurmatov U., Liu J., Pagliari C., Car J., Sheikh A. Telehealthcare for asthma: a Cochrane review. *Canadian Medical Association Journal*. 2011; 183 (11): E733–E742. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.101146>.
55. Ora J., Prendi E., Attinà M.L., Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P. Efficacy of respiratory tele-rehabilitation in COPD patients: Systematic review and meta-analysis. *Monaldi. Arch Chest Disv*. 2022; 92 (4). DOI: 10.4081/monaldi.2022.2105.
56. Zanaboni P., Dinesen B., Hoaas H., Wootton R., Burge A.T., Philp R., Oliveira C.C., Bondarenko J., Jensen T.T., Miller B.R., Holland A.E. Long-term Telerehabilitation or Unsupervised Training at Home for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207 (7): 865–875. DOI: 10.1164/rccm.202204-0643OC.

Поступила в редакцию 05.04.2024; принята 29.06.2024.

Авторский коллектив

Шван Лина Юрьевна – ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: linashvan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9525-987X>.

Губарева Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: i.v.gubareva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1881-024X>.

Фатенков Олег Вениаминович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: o.v.fatenkov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>.

Губарева Екатерина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6824-3963>.

Фатенков Дмитрий Олегович – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом амбулаторной терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: d.o.fatenkov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-887X>.

Образец цитирования

Шван Л.Ю., Губарева И.В., Фатенков О.В., Губарева Е.Ю., Фатенков Д.О. Телемедицина в пульмонологии: достижения и перспективы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024; 4: 6–24. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-6-24.

TELEMEDICINE IN PULMONOLOGY: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

L.Yu. Shvan, I.V. Gubareva, O.V. Fatenkov, E.Yu. Gubareva, D.O. Fatenkov

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The aim of this study was to determine the role of telemedicine in the pulmonology development. The study is based on scientific literature, corporate reports and marketing research results.

In the modern world, the requirements for the medical care quality are increasing. It is associated with the development of medicine as a science, quality of life improvement and information availability. Doctors all over the world are joining the emerging unified medical virtual system, which contributes to quick and costless doctor-doctor and doctor-patient interaction.

Currently, pulmonology is one of the promising areas of telemedicine. Now, patients with chronic respiratory diseases have an opportunity to keep an electronic diary reflecting objective and subjective data and their correlation. It is an advantage over patients monitoring the disease course only according to subjective sensations and personal experience.

Thanks to telemedicine, highly qualified medical help is becoming available not only to metropolis residents, but also to those living in remote areas. This is relevant for Russia with its vast territories and low population density in hard-to-reach regions. It is also topical because there are no medical institutions in such areas. Telemedicine plays an important role in emergency situations, such as natural disasters and the spread of dangerous infections. One of the triggers for transformations in medicine, including technological ones, was the COVID-19 pandemic, which contributed to the digitalization of doctor-patient interactions.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, telemonitoring, telerehabilitation.

Author contributions

Review concept: Shvan L.Yu., Gubareva I.V., Fatenkov O.V., Gubareva E.Yu., Fatenkov D.O.

Literature search, participation in research, data processing: Shvan L.Yu., Gubareva I.V., Fatenkov O.V., Gubareva E.Yu., Fatenkov D.O.

Text writing and editing: Shvan L.Yu., Gubareva I.V., Fatenkov O.V., Gubareva E.Yu., Fatenkov D.O.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ratanjee V., Foy D. Four Strategies Health Care Leaders Can Use to Maximize. *The American Journal of Managed Care*. 2020; 5. Available at: <https://www.ajmc.com/view/four-strategies-health-care-leaders-can-use-to-maximize-virtual-health-care-> (accessed: March 20, 2024).
2. Gurtsov L.D. Tsifrovyye tekhnologii i razvitiye teleditsiny v period i posle pandemii COVID-19 [Digital technologies and telemedicine development during and after the COVID-19 pandemic]. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko*. 2022; 3: 44–47. DOI: 10.25742/NRIPH.2022.03.008 (in Russian).
3. Fitzsimmons D.A., Thompson J., Bentley C.L., Mountain G.L. Comparison of patient perceptions of Telehealth-supported and specialist nursing interventions for early stage COPD: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16 (1): 420. DOI: 10.1186/s12913-016-1623-z.
4. Selzler A-M., Wald J., Sedeno M., Jourdain T., Janaudis-Ferreira T. Telehealth pulmonary rehabilitation: A review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron. Respir. Dis*. 2018; 15 (1): 41–47. DOI: 10.1177/1479972317724570.
5. Garvey Ch., Paternostro-Bayles M., Hamm L.F., Hill K., Holland A., Limberg T.M., Spruit M.A. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: review of selected guidelines. An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm. Rehabil. Prev*. 2016; 36 (2): 75–83. DOI: 10.1097/HCR.000000000000171.

6. Mishlanov Ya.V., Mishlanov V.Yu., MishlanovaI.V., Mishlanova S.L. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM «Elektronnaya poliklinika» № 2012614202, data registratsii 12.05.12* [Certificate of state registration for computer program “Electronic Polyclinic” No. 2012614202, registration date May 12, 2012] (in Russian).
7. Mishlanov V.Yu., Mishlanov Ya.V., Katkova A.V., Bol'shakova E.S., Shapenkova A.S. Interaktivnoe anketirovanie bol'nogo i razvitiye avtomatizirovannykh sistem pomoshchi vrachu obshchey klinicheskoy praktiki v diagnostike respiratornykh zabolevaniy [Interactive patient questionnaire and development of automated systems to assist general practitioners in diagnosing respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 1: 24–29 (in Russian).
8. Chan A.H.Y., Harrison J., Black P.N., Mitchell E.A., Foster J.M. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3 (3): 335–349. e1-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.01.024.
9. Ambrosino N., Vitacca M., Dreher M., Isetta V., Montserrat J.M., Tonia T., Turchetti G., Winck J.C., Burgos F., Kampelmacher M., Vaghegghini G. Tele-monitoring of ventilator-dependent patients: a European Respiratory Society Statement. *Eur Respir J*. 2016; 48 (3): 648–663. DOI: 10.1183/13993003.01721-2015.
10. Barbosa M.T., Sousa C.S., Morais-Almeida M., Simões M.J., Mendes P. Telemedicine in COPD: An Overview by Topics. *COPD*. 2020; 17 (5): 601–617. DOI: 10.1080/15412555.2020.1815182.
11. Murphy L.A., Harrington P., Taylor S.J., Teljeur C., Smith S.M., Pinnock H., Ryan M. Clinical-effectiveness of self-management interventions in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of reviews. *Chron Respir Dis*. 2017; 14 (3): 276–288. DOI: 10.1177/1479972316687208.
12. Broadbent E., Garrett F., Jepsen N., Ogilvie V.L., Ahn N.S., Robinson H., Peri K., Kerse N., Rouse P., Pillai A., MacDonald B. Using Robots at Home to Support Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pilot Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2018; 20 (2): e45. DOI: 10.2196/jmir.8640.
13. Marquis N., Larivée P., Saey D., Dubois M.F., Tousigna M. In-Home Pulmonary Telerehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pre-experimental Study on Effectiveness, Satisfaction, and Adherence. *Telemed J E Health*. 2015; 21 (11): 870–879. DOI: 10.1089/tmj.2014.0198.
14. Vasilopoulou M., Papaioannou A.I., Kaltsakas G., Louvaris Z., Chynkiamis N., Spetsioti S., Kortianou E., Genimata S.A., Palamidis A., Kostikas K., Koulouris N.K., Vogiatzis I. Home-based maintenance telerehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits. *Eur Respir J*. 2017; 49 (5): 1602129. DOI: 10.1183/13993003.02129-2016.
15. Bernocchi P., Vitacca M., La Rovere M.T., Volterrani M., Galli T., Baratti T., Paneroni M., Campolongo G., Sposato B., Scalvini S. Home-based telerehabilitation in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2018; 47 (1): 82–88. DOI: 10.1093/ageing/afx146.
16. Almojaibel A.A. Delivering pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease at home using telehealth: a review of the literature. *Saudi J Med Med Sci*. 2016; 4 (3): 164–171. DOI: 10.4103/1658-631X.188247.
17. Bourne S., De Vos R., North M., Chauhan A., Green B., Brown T., Cornelius V., Wilkinson T. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017; 7 (7): e014580. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014580.
18. Fanke K.J., Domanski U., Schroeder M., Jansen V., Artmann F., Weber U., Ettler R., Nilius G. Telemonitoring of home exercise cycle training in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2821–2829. DOI:10.2147/COPD.S114181.
19. Tsai L.L., McNamara R.J., Moddel C., Alison J.A., McKenzie D.K., McKeough J.Z. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: the randomized controlled TeleR Study. *Respirology*. 2017; 22 (4): 699–707. DOI: 10.1111/resp.12966.
20. Selzler A.M., Wald J., Sedeno M., Jourdain T., Janaudis-Ferreira T., Goldstein R., Bourbeau J., Stickland M.K. Telehealth pulmonary rehabilitation: a review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*. 2018; 15 (1): 41–47. DOI: 10.1177/1479972317724570.
21. Barbosa M.T., Sousa C.S., Morais-Almeida M. *Telemedicine in the Management of Chronic Obstructive Respiratory Diseases: An Overview*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580636/> (accessed: March 20, 2024).

22. Zanaboni P., Dinesen B., Hoaas H., Wootton R., Burge A.T., Philp R., Oliveira C.C., Bondarenko J., Tranborg Jensen T., Miller B.R., Holland A.E. Long-term Telerehabilitation or Unsupervised Training at Home for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207 (7): 865–875. DOI: 10.1164/rccm.202204-0643OC.
23. Clark N.M., Gong Z.M., Wang S.J., Lin X., Bria W.F., Johnson T.R. A randomized trial of a self-regulation intervention for women with asthma. *Chest.* 2007; 132: 88–97. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.06-2539>.
24. Bashshur R.L., Shannon G.W., Brian R., Alverson D.S., Antoniotti N., Barsan W.J., Bashshur N., Brown E.M., Coye M.J., Doarn C.R., Ferguson S., Grigsby J., Krupinski E.A., Kvedar J.C., Linkous J., Merrell R.C., Nesbitt T., Poropatich R., Rheuban K.S., Sanders J.H., Watson A.R., Weinstein R.S., Yellowlees P. The empirical foundations of telemedicine interventions for chronic disease management. *Telemed J E Health.* 2014; 20 (9): 769–800. DOI: 10.1089/tmj.2014.9981.
25. Luzhetskaya A.A., Rumyantseva E.S., Venidikova D.Yu., Ziyabko M.N., Tikhankova A.V. Otsenka effektivnosti telemeditsinskoy sistemy «Pasport legkikh» v diagnostike patsientov s zabolevaniyami dykhatel'noy sistemy [Evaluation of the telemedicine system “Lung Passport” diagnostic effectiveness in patients with respiratory diseases]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh.* 2020; 1: 201–205 (in Russian).
26. Walker P.P., Pompilio P.P., Zanaboni P., Bergmo T.S., Prikk K., Malinowski A., Montserrat J.M., Middlemass J., Šonc S., Munaro G., Marušič D., Sepper R., Rosso R., Siriwardena A.N., Janson C., Farré R., Calverley P.M.A., Dellaca R.L. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (5): 620–628. DOI: 10.1164/rccm.201712-2404OC.
27. Tupper O.D., Gregersen T.L., Ringbaek T., Brøndum E., Frausing E., Green A., Ulrik C.S. Effect of telehealth care on quality of life in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 2657–2662. DOI: 10.2147/COPD.S164121.
28. Soriano J.B., García-Río F., Vázquez-Espinosa E., Conforto J.I., Hernando-Sanz A., López-Yepes L., Galera-Martínez R., Peces-Barba G., Gotera-Rivera C.M., Pérez-Warnisher M.T., Segrelles-Calvo G., Zamarró C., González-Ponce P., Ramos P.M., Jafri S., Ancochea J. A multicentre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir Med.* 2018; 144: 74–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.008.
29. Lilholt P.H., Udsen W.F., Ehlers L., Hejlesen O.K. Telehealthcare for patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease: effects on health-related quality of life: results from the Danish 'TeleCare North' cluster-randomised trial. *BMJ Open.* 2017; 7 (5): e014587. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014587.
30. Vianello A., Fusello M., Gubian L., Rinaldo C., Dario C., Concas A., Saccavini C., Battistella L., Pellizzon G., Zanardi G., Mancin S. Home telemonitoring for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine.* 2016; 16 (1): 157. Available at: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0321-2> (accessed: March 20, 2024).
31. Ho T.W., Huang C.T., Chiu H.C., Ruan S.Y., Tsai YJ, Yu CJ, Lai F. Effectiveness of telemonitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan – a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2016; 6: 23797. DOI: 10.1038/srep23797.
32. Li X., Xie Y., Zhao H., Zhang H., Yu X., Li J. Telemonitoring interventions in COPD patients: overview of systematic reviews. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 5040521. DOI:10.1155/2020/5040521.
33. Kruse C., Pesek B., Anderson M., Brennan K., Comfort H. Telemonitoring to manage chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review. *JMIR Med Inform.* 2019; 7 (1): e11496. DOI: 10.2196/11496.
34. Zimmermann S.C., Tonga K.O., Thamrin C. Dismantling airway disease with the use of new pulmonary function indices. *Eur Respir Rev.* 2019; 28 (151): 180122. DOI: 10.1183/16000617.0122-2018.
35. Popov T.A., Kralimarkova T.Z., Labor M., Plavecet D. The added value of exhaled breath temperature in respiratory medicine. *J Breath Res.* 2017; 11 (3): 034001. DOI:10.1088/1752-7163/aa7801.
36. Arnal J.M., Texereau J., Garnero A. Practical insight to monitor home NIV in COPD patients. *COPD.* 2017; 14 (4): 401–410. DOI: 10.1080/15412555.2017.1298583.
37. Baroi S., McNamara R.J., McKenzie D.K., Gandevia S., Brodie M.A. Advances in remote respiratory assessments for people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Telemed J E Health.* 2018; 24 (6): 415–424. DOI:10.1089/tmj.2017.0160.

38. Tomasic I., Tomasic N., Trobec R., Krpan M., Kelava T. Continuous remote monitoring of COPD patients—justification and explanation of the requirements and a survey of the available technologies. *Med Biol Eng Comput.* 2018; 56 (4): 547–569. DOI: 10.1007/s11517-018-1798-z.
39. Yang F., Xiong Z.F., Yang C., Li L., Qiao G., Wang Y., Zheng T., He H., Hu H. Continuity of care to prevent readmissions for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2017; 14 (2): 251–261. DOI: 10.1080/15412555.2016.1256384.
40. Buekers J., De Boever P., Vaes A.W., Aerts J.M., Wouters E.F.M., Spruit M.A., Theunis J. Oxygen saturation measurements in telemonitoring of patients with COPD: a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12 (2): 113–123. DOI: 10.1080/17476348.2018.1417842.
41. Shah S.A., Velardo C., Farmer A., Tarassenko L. Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Prediction Using a Digital Health System. *J Med Internet Res.* 2017; 19 (3): e69. DOI: 10.2196/jmir.7207.
42. King G.G., Bates J., Berger K.I., Calverley P., De Melo P.L., Dellacà R.L., Farré R., Hall G.L., Ioan I., Irvin C.G., Kaczka D.W., Kaminsky D.A., Kurosawa H., Lombardi E., Maksym G.H., Marchal F., Oppenheimer B.V., Simpson S.J., Thamrin C., Van den Berge M., Oostveen E. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J.* 2020; 55 (2): 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.
43. Ostojic V., Cvorisec B., Ostojic S.B., Reznikoff D., Stipic-Markovic A., Tadjmanet Z. Improving asthma control through telemedicine: a study of short-message service. *Telemed. J. E. Health.* 2005; 11: 28–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/tmj.2005.11.28>.
44. Averame G., Bonavia M., Ferri P., Moretti A.M., Fogliani V., Cricelli C., Canonica G.W., Grassi C., Paggiaro P.L., Rossi A. Office spirometry can improve the diagnosis of obstructive airway diseases in primary care setting. *Respir Med.* 2009; 103: 866–872. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.017>.
45. Bonavia M., Averame G., Canonica W., Cricelli C., Fogliani V., Grassi C., Moretti A.M., Ferri P., Rossi A., Paggiaro P.L. Feasibility and validation of telespirometry in general practice: The Italian "Alliance" study. *Respir Med.* 2009; 103: 1732–1737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.006>.
46. Smirnova M.I., Antipushina D.N., Drapkina O.M. Distantionnye tekhnologii vedeniya bol'nykh bronkhial'noy astmoy (obzor dannykh nauchnoy literatury) [Telemanagement technologies for patients with asthma (a review of scientific literature)]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2019; 22 (6): 125–132. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201922061125> (in Russian).
47. Masa J.F., Gonzalez M.T., Pereira R., Mota M., Riesco J.A., Corral J., Zamorano J., Rubio M., Teran J., Farré R. Validity of spirometry performed online. *Eur Respir J.* 2011; 37: 911–918. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00011510>.
48. Marina N., Lópezde Santa María E., Gáldiz J.B. Telemedicine, an Opportunity for Spirometry. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54 (6): 306–307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2018.04.005>.
49. Pérez-Padilla R., Vázquez-García J.C., Márquez M.N., Menzes A.M. Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care.* 2008; 53: 1019–1026.
50. Chan D.S., Callahan C.W., Hatch-Pigott V.B., Lawless A., Proffitt H.L., Manning H.E., Schweikert M., Malone F.J. Internet-based home monitoring and education of children with asthma is comparable to ideal office-based care: results of a 1-year asthma in-home monitoring trial. *Pediatrics.* 2007; 119: 569–578. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1884>.
51. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T., Saokaew S., Chaiyakunapruk N., Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allerg Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (1): 199–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.015>.
52. Marina N., Bayón J.C., Lópezde Santa María E., Gutiérrez A., Inchausti M., Bustamante V., Gáldiz J.B. Economic Assessment and Budgetary Impact of a Telemedicine Procedure and Spirometry Quality Control in the Primary Care Setting. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52: 24–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.11.002>.
53. Marina N., Lópezde Santa María E., Gutierrez A., Bayón J.C., Garcia L., Gáldiz J.B. Telemedicine spirometry training and quality assurance program in primary care centers of a public health system. *Telemed. J. E. Health.* 2014; 20: 388–392. DOI: <https://doi.org/10.1089/tmj.2013.0111>.

54. McLean S., Chandler D., Nurmatov U., Liu J., Pagliari C., Car J., Sheikh A. Telehealthcare for asthma: a Cochrane review. *Canadian Medical Association Journal*. 2011; 183 (11): E733–E742. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.101146>.
55. Ora J., Prendi E., Attinà M.L., Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P. Efficacy of respiratory tele-rehabilitation in COPD patients: Systematic review and meta-analysis. *Monaldi. Arch Chest Disv*. 2022; 92 (4). DOI: 10.4081/monaldi.2022.2105.
56. Zanaboni P., Dinesen B., Hoaas H., Wootton R., Burge A.T., Philp R., Oliveira C.C., Bondarenko J., Jensen T.T., Miller B.R., Holland A.E. Long-term Telerehabilitation or Unsupervised Training at Home for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207 (7): 865–875. DOI: 10.1164/rccm.202204-0643OC.

Received April 05, 2024; accepted June 29, 2024.

Information about the authors

Shvan Lina Yur'evna, Teaching Assistant, Chair of Internal Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: linashvan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9525-987X>.

Gubareva Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: i.v.gubareva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1881-024X>.

Fatenkov Oleg Veniaminovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Faculty Therapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: o.v.fatenkov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>.

Gubareva Ekaterina Yur'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6824-3963>.

Fatenkov Dmitriy Olegovich, Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy with the Course of Outpatient Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: d.o.fatenkov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-887X>.

For citation

Shvan L.Yu., Gubareva I.V., Fatenkov O.V., Gubareva E.Yu., Fatenkov D.O. Telemeditsina v pul'monologii: dostizheniya i perspektivy [Telemedicine in pulmonology: Achievements and prospects]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 4: 6–24. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-6-24 (in Russian).

УДК 612.1
DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-25-38

РОЛЬ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р.Р. Нигматуллина¹, Д.И. Садыкова¹, К.Р. Салахова¹,
Е.С. Сладникова^{1,2}, Л.Р. Хуснутдинова¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;
² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница»
Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Россия

Дофамин – эндогенный катехоламин, эффекты которого не ограничиваются центральной нервной системой. Так, дофамин влияет на моторику желудочно-кишечного тракта, высвобождение гормонов, баланс натрия. Последние десятилетия активно изучается роль периферического дофамина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Цель обзора – обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся участия дофамина в регуляции системы кровообращения.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU.

Результаты. Дофамин, являясь агонистом сердечных α - и β -адренорецепторов, оказывает положительные хронотропные и инотропные эффекты на сердце. В проксимальных артериях катехоламин вызывает дозозависимое сокращение, тогда как в дистальных артериях низкие концентрации дофамина приводят к дилатации, а высокие концентрации – к сокращению. Благодаря широкому разнообразию своих рецепторов дофамин оказывает кардиопротективный эффект, уменьшая гипертрофию и фиброз сердца. В экспериментальных работах с участием лабораторных животных показано, что катехоламин подавляет воспаление, опосредованное активацией инфламмосомы NLRP3 в кардиомиоцитах, снижает высвобождение IL-6 и эндотелина-1. Дофамин играет важную роль в патогенезе гипертонии, регулируя эпителиальный транспорт натрия и взаимодействуя с вазоактивными гормонами / гуморальными факторами, такими как альдостерон, ангиотензин, ренин, вазопрессин. Дофамин может оказывать и негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Использование агониста дофаминовых и адренергических рецепторов увеличивает риск смерти среди пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, а высокий уровень свободного катехоламина является независимым фактором риска будущих коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Выводы. Дофамин играет особую роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Однако необходимо его дальнейшее изучение, а также исследование изменений концентрации катехоламина при различных патологиях системы кровообращения. В будущем это будет способствовать разработке эффективных диагностических, профилактических и терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: дофамин, катехоламины, дофаминовые рецепторы, сердечно-сосудистая система, гипертония, сердце.

Введение. Дофамин (3-гидрокситирамин, ДА) – один из пяти биогенных аминов, эндогенный катехоламин, оказывающий множество эффектов на различные процессы в организме: от регуляции деятельности центральной нервной системы (ЦНС) до поддержания артериального давления и уровня глюкозы [1]. ДА впервые был синтезирован в 1910 г. и первоначально рассматривался как слабый симпатометик [2]. Однако последующие исследования

открыли новые функции этого катехоламина. Ученые доказали, что ДА является предшественником норадреналина (НА) и адреналина (А), а также действует как нейротрансмиттер и имеет уникальное распределение в головном мозге и периферических тканях организма [3].

Цель исследования. Обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся участия дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU. Глубина архивного поиска составила 40 лет, однако предпочтение отдавалось статьям, опубликованным в последние 10–15 лет.

Результаты и обсуждение. *Биосинтез дофамина и разнообразие его рецепторов.* Наибольшее количество ДА синтезируется в дофаминергических нейронах, однако обнаружено, что иммунные клетки и клетки других периферических тканей также экспрессируют необходимые ферменты для его образования [4, 5]. ДА синтезируется по катехоламино-вому пути, первым этапом которого является превращение тирозина в L-3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА) под действием тирозингидроксилазы (ТГ) [3, 6]. Затем при участии декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC) из ДОФА образуется ДА [3]. После синтеза ДА либо сохраняется в синаптических везикулах для будущего высвобождения, либо гидролизуется с образованием последующих продуктов синтеза катехоламинов [4]. ДА – предшественник НА и А, которые последовательно синтезируются с помощью дофамин-β-гидроксилазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы [3, 7]. При возбуждении нейрона ДА высвобождается в синаптическую щель. Избыток катехоламина возвращается в клетку путем обратного захвата при помощи транспортера дофамина (DAT), который располагается на пресинаптической мембране. Транспортер норадреналина (NET) также может участвовать в обратном захвате ДА в областях с низкой концентрацией DAT. После возвращения в нейрон ДА под воздействием везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2) переносится из цитоплазмы в синаптические пузырьки. Оставшийся в цитоплазме катехоламин инактивируется двумя путями: 1) ДА под воздействием моноаминоксидазы (MAO) дезаминируется до 3,4-дигидрофенилацетальдегида, который впоследствии окисляется до 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК); 2) из ДА при помощи катехол-О-метилтрансферазы (COMT)

образуется 3-метокситирамин (3-МТ). Дофамин также может окисляться, производя активные формы кислорода (АФК), которые вызывают повреждение клеток и нейродегенерацию [4].

Концентрация ДА в плазме человека составляет примерно 0,1 пмоль/мл. В основном он образуется в симпатических норадренергических нервных волокнах [3]. Помимо нервной системы, ДА может синтезироваться и локально в некоторых периферических органах и клетках [8, 9]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – один из основных источников периферического ДА [1]. Запасы ДА, его рецепторы, белки синтеза и транспорта были обнаружены также в селезенке и тимусе лабораторных крыс [10]. ДА может синтезироваться в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников и напрямую высвобождаться в кровотоки [11]. Концентрация свободного ДА в кровотоке варьируется в диапазоне от пико-молярного до фемтомолярного и составляет лишь 5 % катехоламина в плазме. Большая часть периферического ДА находится в двух биологически неактивных формах: конъюгирована в виде сульфатов или глюкуронидов. Период полураспада конъюгированных форм ДА в несколько раз больше, чем немодифицированного: несколько часов против нескольких минут [2]. Источниками конъюгированных форм ДА, по данным последних исследований, могут быть надпочечники [12]. В отличие от инактивации ДА путем дезаминирования или О-метилирования сульфоконъюгирование и глюкоронирование – обратимые процессы. Биологически активный ДА может быть обратно преобразован под действием β-глюкуронидазы и арилсульфатазы А, которые были обнаружены как в ЦНС, так и в периферических органах и тканях. Причины конъюгации и функции конъюгированного ДА неясны. Предполагают, что конъюгация ДА – защитный механизм, который используется для предотвращения накопления биологически активного катехоламина в кровотоке [4]. На сегодняшний день высокие уровни ДА в плазме крови недостаточно изучены. Одно из возможных объяснений – недооценка объ-

ема синтеза и метаболизма катехоламина в ненеурональных клетках на периферии [2]. Эта гипотеза подтверждается высокой экскрецией ДОФУК и гомованилиновой кислоты с мочой, а также значительными концентрациями конъюгатов ДА на периферии [13].

Дофамин в организме выполняет широкий спектр функций, воздействуя на различные типы клеток благодаря большому разнообразию рецепторов. Дофаминовые рецепторы относятся к семейству трансмембранных (GPCR) [2]. Рецепторы ДА функционально классифицируются на D1-подобные (стимулирующие рецепторы D1R и D5R) и D2-подобные подтипы (ингибирующие рецепторы D2RL, D2RS, D3R и D4R) на основании их способности стимулировать образование или ингибирование циклического аденозинмонофосфата [3]. В ЦНС рецепторы дофамина широко распространены, поскольку они участвуют в контроле движений, познания, эмоций, а также в нейроэндокринной секреции. На периферии дофаминовые рецепторы наиболее часто встречаются в почках, сердечно-сосудистой системе и гипофизе [14].

Дофамин и сердечно-сосудистая система. В 1960 г. Эрингер и Хорникевич доказали, что дефицит ДА занимает ключевое место в патогенезе болезни Паркинсона [4]. Снижение уровня ДА характерно для синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а повышение – для шизофрении [2].

ДА – важный игрок и на периферии [2]. Так, в 1972 г. была впервые описана его роль в почечной и сердечно-сосудистой системах [15]. С тех пор было доказано, что катехоламин регулирует моторику ЖКТ, баланс натрия в организме, секрецию гормонов, кровяное давление [4]. Исследования последних лет показывают, что ДА может оказывать существенное влияние на функцию иммунных клеток и являться важным иммуномодулирующим фактором [2].

Дофамин значим для регуляции не только артериального давления, но и всей сердечно-сосудистой системы [2]. Он не проходит через гематоэнцефалический барьер, соответственно, обнаруживаемый в сердце или плазме

крови катехоламин вырабатывается в периферических органах [16]. В сердце концентрация дофамина определяется в высоком наномолярном диапазоне, что позволяет предположить, что катехоламин в этом органе может образовываться ненеуронно. Исследования показали, что ДА может синтезироваться в сердце независимо от норадренергических нервов, предположительно – в хромоаффинных клетках, обнаруженных в параганглиях сердца [4]. Дофамин определяется даже после ортотопической трансплантации человеческого сердца, хотя и в более низких концентрациях [17].

Сосуды. В сердечно-сосудистой системе ДА действует через D1- и D2-подобные рецепторы, экспрессируемые в сердце человека, а также в почечных, коронарных, брыжеечных и церебральных артериях [2]. Ozono и соавт. в своем исследовании определили D1-подобные рецепторы в кардиомиоцитах крыс, и плотность этих рецепторов была выше в предсердиях, чем в желудочках [18]. В большинстве тканей и некоторых иммунных клетках D2-подобные рецепторы обладают противовоспалительными и антифиброзными свойствами, тогда как противовоспалительные эффекты D1-подобных рецепторов по большей части связаны с регуляцией окислительного стресса и функцией инфильтрирующих иммунных клеток [8]. Интересно, что в венах экспрессия этих рецепторов не была обнаружена [2, 19]. Данный факт указывает на то, что влияние ДА на сосудистую сеть в первую очередь сосредоточено вокруг артериальных сосудов [2]. Экспрессия рецепторов ДА отличается в зависимости от слоя кровеносного сосуда. D1-подобные рецепторы обнаруживаются в медиальном слое кровеносных сосудов, D2-подобные – в адвентиции и интиме [20]. Эффекты ДА зависят от подмножества рецепторов, расположенных в определенной области, и его концентрации. В проксимальных артериях ДА вызывает дозозависимое сокращение, тогда как в дистальных артериях низкие концентрации дофамина приводят к дилатации, а высокие концентрации – к сокращению [21]. Высокие концентрации ДА могут

увеличивать высвобождение НА. Таким образом, ДА действует как непрямой симпатомиметический препарат, а высвобождаемый норадреналин стимулирует вазоконстрикцию через α_1 -адренорецепторы [16].

Сердце. ДА является агонистом сердечных α - и β -адренорецепторов. ДА, действуя через β -адренорецептор, оказывает положительные хронотропные и инотропные эффекты на сердце [16]. В экспериментальной работе с участием животных было показано, что низкая доза дофамина, введенная собаке внутривенно, приводила к положительному инотропному эффекту, и только при более высокой дозе отмечался положительный хронотропный эффект [22]. Концентрации ДА в сердце достаточно высоки, чтобы оказывать положительное инотропное действие даже в эксплантированных сердцах пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [23]. В изолированных препаратах предсердий человека дофамин мог вызывать положительные инотропные эффекты через α_1 -адренорецепторы [24]. Исследования последних лет показывают, что, предположительно, дофамин увеличивает силу сокращения и посредством стимуляции рецепторов D1 на кардиомиоцитах в сердце [16]. У трансгенных мышей с повышенной экспрессией человеческого рецептора дофамина D1 только в кардиомиоцитах агонист рецептора дофамина D1 SKF-38393 оказывал положительный инотропный эффект. Это указывает на то, что человеческий рецептор дофамина D1 может увеличить силу сердечного сокращения в сердце млекопитающих [25]. Существует возрастная зависимость эффектов ДА в сердце [16]. Matsuoto и соавт. обнаружили, что экспрессия рецепторов дофамина типа D1A в сердце выше у крыс в возрасте 4 нед. по сравнению с 8- и 20-недельными [26]. Схожие результаты были получены и в сердцах лабораторных кроликов [27].

В сердце ДА принимает участие в гипертрофии и фиброзе миокарда. Его рецепторы экспрессируются в стенках предсердий и желудочков [8]. В эндокарде, миокарде и эпикарде, кровеносных сосудах были обнару-

жены все пять подтипов дофаминовых рецепторов [19, 28]. Конкретная роль каждого рецептора в сердце еще не выяснена [8]. В одном из экспериментов было обнаружено, что передача сигналов рецептора D1 подавляла воспаление, опосредованное активацией инфламмосомы NLRP3 в кардиомиоцитах, обработанных доксорубицином, и уменьшала повреждение сердца и фиброз у мышей, получавших противоопухолевый препарат [29]. NLRP3-инфламмосома – связующее звено между отложением атерогенных липопротеидов в стенке артериальных сосудов и воспалением, способствующим возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [30, 31]. На моделях крыс было показано, что стимуляция D2-подобных рецепторов бромкриптином в культурах желудочковых миоцитов новорожденных животных ингибировала индуцированную ангиотензином II гипертрофию желудочковых миоцитов и уменьшала апоптоз в миоцитах, подвергнутых ишемии / реперфузионному повреждению [32, 33]. Ученые пришли к выводу, что бромкриптин, агонист дофамина, может оказывать кардиопротективный эффект, уменьшая гипертрофию [34]. У здоровых мышей линии C57BL/6J активация рецептора D3 прамипексолом уменьшала гипертрофию сердца после введения морфина [35]. В экспериментах *ex vivo* и *in vitro* активация рецептора D4 с помощью агониста рецептора PD168077 улучшала сердечную функцию при ишемии/реперфузии, уменьшала размер инфаркта и повышала жизнеспособность поврежденных кардиомиоцитов [36].

Niewiarowska-Sendo и соавт. в серии исследований обнаружили, что в эндотелиальных клетках суманирол, специфический агонист рецептора D2, снижает избыточную продукцию активных форм кислорода, вызванную брадикинином, и этот эффект сопровождается повышенным синтезом оксида азота. Костимуляция эндотелиальных клеток агонистами рецептора брадикинина типа 2 и рецептора D2 подавляла высвобождение IL-6 и эндотелина-1 и модулировала экспрессию маркеров апоптоза, таких как Bcl-2, Bcl-xL, Bax. Полученные резуль-

таты свидетельствуют о том, что агонист рецептора D2 противодействует прооксидантным, провоспалительным и проапоптотическим эффектам, уменьшая эндотелиальную дисфункцию [37]. Обнаружено, что провоспалительные цитокины, например IL-1 β , который играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, способствуют дифференцировке мезэнцефалических клеток-предшественников в дофаминергические нейроны [38, 39].

В эндотелиальных клетках дофамин ингибирует секрецию фактора фон Виллебранда (VWF) через рецепторы D2-D4. VWF – адгезивный гликопротеин, который играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к сосудистому субэндотелию [40]. В многоцентровых исследованиях было доказано, что повышенная активность VWF является независимым фактором риска развития тяжелого течения ИБС [41, 42].

Гипертония. Дофамин играет важную роль в патогенезе гипертонии, регулируя эпителиальный транспорт натрия и взаимодействуя с вазоактивными гормонами / гуморальными факторами, такими как альдостерон, ангиотензин, эндотелин, ренин, вазопрессин и др. Все подтипы дофаминовых рецепторов участвуют в регуляции баланса натрия индивидуально и путем взаимодействия друг с другом. Все рецепторы, за исключением D4, обладают также и антиоксидантными свойствами. Дефицит продукции дофамина и/или дисфункция дофаминовых рецепторов способствуют развитию различных форм гипертонии как у людей, так и у животных [43]. Olsen и соавт. в своем исследовании обнаружили дозозависимый эффект экзогенного дофамина, оказываемый на регуляцию артериального давления. Более высокие дозы дофамина (7,5, 10 и 12,5 мкг/кг/мин) увеличивали сердечный выброс и среднее артериальное давление, тогда как более низкие (1–2 мкг/кг/мин) снижали среднее значение артериального давления [2, 44]. В высоких концентрациях дофамин может взаимодействовать с адренергическими рецепторами, включая α -адренергические, которые опосредуют почечные сосудорасширяющие эффекты [44]. Активация D1-подобных рецепторов может вызывать почеч-

ную вазодилатацию, диуретический и натрийуретический эффекты. Передача сигналов через D1-подобные рецепторы уменьшает поступление Na⁺ путем ингибирования активности Na/H-обменника и Na/K-аденозинтрифосфатазы [2, 45]. На моделях спонтанно гипертензивных крыс было обнаружено, что карбидопа, которая приводит к снижению концентрации периферического дофамина, значительно ускоряла развитие гипертонии, снижала экскрецию натрия с мочой и уровень мочевого и почечного дофамина [46]. У людей блокада D1-подобного рецептора при применении элопипама, антагониста длительного действия, вызывала повышение артериального давления, в то время как лечение фенолдопамом, агонистом рецептора D1, его безопасно и эффективно снижало [47, 48].

Отрицательные эффекты дофамина. Несмотря на большое количество работ, посвященных кардиопротективным эффектам ДА, в части исследований сообщается и об его негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему [2]. Хэмптон и соавт. обнаружили, что применение ибопамина, агониста дофаминовых и адренергических рецепторов, увеличивало риск смерти среди пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью [49]. Дофамин и препараты, действующие на дофаминовые рецепторы, также могут оказывать и проаритмическое действие, однако частота дофамин-ассоциированных аритмий относительно невелика [2, 50]. В другом, японском исследовании ученые выявили, что уровень свободного ДА в плазме рос в связи со снижением функции левого желудочка и увеличением маркеров воспаления. У пациентов с более высокими уровнями ДА была более низкая фракция выброса левого желудочка и более высокие уровни мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка и фибриногена, чем у пациентов с более низкими уровнями катехоламина. Высокий уровень свободного ДА являлся независимым фактором риска будущих коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [51].

Заключение. Дофаминергическая система оказывает существенное влияние на многие

функции в организме как в ЦНС, так и на периферии. Благодаря большому разнообразию рецепторов ДА регулирует моторику ЖКТ, баланс натрия, секрецию гормонов. Особую роль катехоламин играет и в регуляции сердечно-сосудистой системы: обладает кардиопротективным действием (уменьшает гипертрофию и фиброз в сердце), регулирует кровяное давление, ингибирует опосредованное инфламмосомой NLRP3 воспаление, подавляет высвобождение IL-6 и эндотелина-1 в эндотелиальных клетках. Дофамин может оказывать и негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к развитию дофамин-ассоциирован-

ных аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако физиологические концентрации дофамина во многих органах и тканях, особенно в периферических системах, остаются неясными из-за относительной скудности данных по этой теме и большой вариабельности проведенных экспериментов. Необходимо дальнейшее изучение дофаминергической системы, исследование ее изменений при таких патологиях сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз и семейная гиперхолестеринемия. В будущем это будет способствовать разработке более эффективных диагностических, профилактических и терапевтических мероприятий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417 (URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И.

Литературный поиск: Салахова К.Р., Слестникова Е.С., Хуснутдинова Л.Р.

Написание и редактирование текста: Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Слестникова Е.С.

Литература

1. Mackie P., Lebowitz J., Saadatpour L., Nikoloff E., Gaskill P., Khoshbouei H. The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 21–35. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.020.
2. Channer B., Matt S.M., Nikoloff-Bybel E.A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J., Gaskill P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev.* 2023; 75 (1): 62–158. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000618.
3. Arreola R., Alvarez-Herrera S., Pérez-Sánchez G., Becerril-Villanueva E., Cruz-Fuentes C., Flores-Gutierrez E.O., Garcés-Alvarez M.E., de la Cruz-Aguilera D.L., Medina-Rivero E., Hurtado-Alvarado G., Quintero-Fabián S., Pavón L. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 3160486. DOI: 10.1155/2016/3160486.
4. Matt S.M., Gaskill P.J. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15 (1): 114–164. DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4.
5. Mezey E., Eisenhofer G., Hansson S., Hunyady B., Hoffman B.J. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. *Neuroendocrinology.* 1998; 67 (5): 336–348. DOI: 10.1159/000054332.
6. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Kopin I.J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (3): 800–811. DOI: 10.1124/jpet.103.049270.
7. Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Jourjikiya R.K., Mukhamedyarov M.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Palotás A. Disrupted serotonergic and sympathoadrenal systems in patients with chronic heart failure may serve as new therapeutic targets and novel biomarkers to assess severity, progression and response to treatment. *Cardiology.* 2009; 113 (4): 277–286. DOI: 10.1159/000205962.
8. Moore S.C., Vaz de Castro P., Yaqub D., Jose P.A., Armando I. Anti-Inflammatory Effects of Peripheral Dopamine. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 13816. DOI: 10.3390/ijms241813816.

9. Miyajima K., Kawamoto C., Hara S., Mori-Kojima M., Ohye T., Sumi-Ichinose C., Saito N., Sasaoka T., Metzger D., Ichinose H. Tyrosine hydroxylase conditional KO mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways. *J Biol Chem.* 2021; 296: 100544. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100544.
10. Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Dopamine, vesicular transporters and dopamine receptor expression and localization in rat thymus and spleen. *J Neuroimmunol.* 2009; 206: 5–13. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.09.018.
11. Wolfovitz E., Grossman E., Folio C.J., Keiser H.R., Kopin I.J., Goldstein D.S. Derivation of urinary dopamine from plasma dihydroxyphenylalanine in humans. *Clin Sci (Lond).* 1993; 84 (5): 549–557. DOI: 10.1042/cs0840549.
12. Uutela P., Karhu L., Piepponen P., Käenmäki M., Ketola R.A., Kostiaainen R. Discovery of dopamine glucuronide in rat and mouse brain microdialysis samples using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2009; 81 (1): 427–434. DOI: 10.1021/ac801846w.
13. Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P., Hooper D., Fändriks L., Lonroth H., Hunyady B., Mezey E. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (11): 3864–3871. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4339.
14. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998; 78 (1): 189–225. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
15. Goldberg L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev.* 1972; 24 (1): 1–29.
16. Neumann J., Hofmann B., Dhein S., Gergs U. Role of Dopamine in the Heart in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 5042. DOI: 10.3390/ijms24055042.
17. Regitz V., Bossaller C., Strasser R., Schüler S., Hetzer R., Fleck E. Myocardial catecholamine content after heart transplantation. *Circulation.* 1990; 82 (2): 620–623. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.620.
18. Ozono R., O'Connell D.P., Vaughan C., Botkin S.J., Walk S.F., Felder R.A., Carey R.M. Expression of the subtype 1A dopamine receptor in the rat heart. *Hypertension.* 1996; 27: 693–703. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.693.
19. Tonnarini G., Parlapiano C., Cavallotti D., Tego A., Curione M., Giancaspro G., Vincentelli G.M., Leone S., Cavallotti C. Dopamine receptor subtypes in the human coronary vessels of healthy subjects. *J Recept Signal Transduct Res.* 2011; 31 (1): 33–38. DOI: 10.3109/10799893.2010.506878.
20. Mohanty P.K., Sowers J.R., Thames M.D., Beck F.W., Kawaguchi A., Lower R.R. Myocardial norepinephrine, epinephrine and dopamine concentrations after cardiac autotransplantation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7 (2): 419–424. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80515-0.
21. Toda N., Okunishi H., Okamura T. Responses to dopamine of isolated human gastroepiploic arteries. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989; 297: 86–97.
22. Endoh M. Effects of dopamine on sinus rate and ventricular contractile force of the dog heart in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1975; 55 (4): 475–486. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1975.tb07422.x.
23. Brodde O.E., Vogelsang M., Broede A., Michel-Reher M., Beisenbusch-Schäfer E., Hakim K., Zerkowski H.R. Diminished responsiveness of Gs-coupled receptors in severely failing human hearts: no difference in dilated versus ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31 (4): 585–594. DOI: 10.1097/00005344-199804000-00018.
24. Wagner J., Schümann H.J., Knorr A., Rohm N., Reidemeister J.C. Stimulation by adrenaline and dopamine but not by noradrenaline of myocardial alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects in human atrial preparations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1980; 312 (1): 99–102. DOI: 10.1007/BF00502581.
25. Abella L.R., Jacob H., Hesse C., Hofmann B., Schneider S., Schindler L., Keller M., Buchwalow I.B., Jin C., Panula P., Dhein S., Klimas J., Hadova K., Gergs U., Neumann J. Initial characterization of a transgenic mouse with overexpression of the human D1-dopamine receptor in the heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024; 397 (7): 4939–4959. DOI: 10.1007/s00210-023-02901-y.
26. Matsumoto T., Ozono R., Sasaki N., Oshima T., Matsuura H., Kajiyama G., Carey R.M., Kambe M. Type 1A dopamine receptor expression in the heart is not altered in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 673–677. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00270-8.
27. Ding G., Wiegerinck R.F., Shen M., Cojoc A., Zeidenweber C.M., Wagner M.B. Dopamine increases L-type calcium current more in newborn than adult rabbit cardiomyocytes via D1 and beta2 receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (5): 2327–2335. DOI: 10.1152/ajpheart.00993.2007.
28. Cavallotti C., Mancone M., Bruzzone P., Sabbatini M., Mignini F. Dopamine receptor subtypes in the native human heart. *Heart Vessels.* 2010; 25 (5): 432–437. DOI: 10.1007/s00380-009-1224-4.

29. Liu J., Jin Y., Wang B., Wang Y., Zuo S., Zhang J. Dopamine D1 receptor alleviates doxorubicin-induced cardiac injury by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 561: 7–13. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.098.
30. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Самойлова Ю.О., Сиротина М.А., Мальшиева Д.А., Маслов Л.Н. NLRP3 инфламасома в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29 (4): 5649. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649>.
31. Bäck M., Yurdagul A., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16 (7): 389–406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
32. Li H., Shi S., Sun Y.H., Zhao Y.J., Li Q.F., Li H.Z., Wang R., Xu C.Q. Dopamine D2 receptor stimulation inhibits angiotensin II-induced hypertrophy in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36 (3): 312–318. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05064.x.
33. Li H.Z., Guo J., Gao J., Han L.P., Jiang C.M., Li H.X., Bai S.Z., Zhang W.H., Li G.W., Wang L.N., Li H., Zhao Y.J., Lin Y., Tian Y., Yang G.D., Wang R., Wu L.Y., Yang B.F., Xu C.Q. Role of dopamine D2 receptors in ischemia/reperfusion induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J Biomed Sci.* 2011; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/1423-0127-18-18.
34. Aguayo-Cerón K.A., Calzada-Mendoza C.C., Méndez-Bolaina E., Romero-Nava R., Ocharan-Hernández M.E. The regulatory effect of bromocriptine on cardiac hypertrophy by prolactin and D2 receptor modulation. *Clin Exp Hypertens.* 2020; 42 (7): 675–679. DOI: 10.1080/10641963.2020.1772814.
35. Gaweda G., Iyer R.P., Shaver P.R., Grilo G.A., Dinkins M.L., Stoffel H.J., Clemens S., de Castro Brás L.E. Dopamine receptor D3 agonist (Pramipexole) reduces morphine-induced cardiac fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529 (4): 1080–1085. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.137.
36. Liu X.S., Zeng J., Yang Y.X., Qi C.L., Xiong T., Wu G.Z., Zeng C.Y., Wang D.X. DRD4 Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Association With PI3K/AKT Mediated Glucose Metabolism. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 619426. DOI: 10.3389/fphar.2020.619426.
37. Niewiarowska-Sendo A., Kozik A., Guevara-Lora I. Influence of bradykinin B2 receptor and dopamine D2 receptor on the oxidative stress, inflammatory response, and apoptotic process in human endothelial cells. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0206443. DOI: 10.1371/journal.pone.0206443.
38. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J.W., Carvey P.M. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol.* 1998; 149 (2): 411–423. DOI: 10.1006/exnr.1998.6715.
39. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1 β in the Treatment of Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 589654. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589654.
40. Zarei S., Frieden M., Rubi B., Villemain P., Gauthier B.R., Maechler P., Vischer U.M. Dopamine modulates von Willebrand factor secretion in endothelial cells via D2-D4 receptors. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (7): 1588–1595. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01998.x.
41. Morange P.E., Simon C., Alessi M.C., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., Evans A., Ducimetiere P., Juhan-Vague I., PRIME Study Group. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation.* 2004; 109 (11): 1343–1348. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120705.55512.EC.
42. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332 (10): 635–641. DOI: 10.1056/NEJM199503093321003.
43. Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisner G.M., Felder R.A., Jose P.A. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (2): 551–569. DOI: 10.1152/ajpheart.01036.2007.
44. Olsen N.V., Olsen M.H., Bonde J., Kanstrup I.L., Plum I., Strandgaard S., Leyssac P.P. Dopamine natriuresis in salt-repleted, water-loaded humans: a dose-response study. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 43 (5): 509–520. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00589.x.
45. Banday A.A., Lokhandwala M.F. Dopamine receptors and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10 (4): 268–275. DOI: 10.1007/s11906-008-0051-9.
46. Yoshimura M., Kambara S., Okabayashi H., Takahashi H., Ijichi H. Effect of decreased dopamine synthesis on the development of hypertension induced by salt loading in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987; 9 (7): 1141–1157. DOI: 10.3109/10641968709160039.

47. *Tumlin J.A., Dunbar L.M., Oparil S., Buckalew V., Ram C.V., Mathur V., Ellis D., McGuire D., Fellmann J., Luther R.R.* Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med.* 2000; 7 (6): 653–662. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02039.x.
48. *Haney M., Ward A.S., Foltin R.W., Fischman M.W.* Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 155 (4): 330–337. DOI: 10.1007/s002130100725.
49. *Hampton J.R., van Veldhuisen D.J., Kleber F.X., Cowley A.J., Ardia A., Block P., Cortina A., Cserhalmi L., Follath F., Jensen G., Kayanakis J., Lie K.I., Mancina G., Skene A.M.* Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet.* 1997; 349 (9057): 971–977. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)10488-8.
50. *Tisdale J.E., Patel R., Webb C.R., Borzak S., Zarowitz B.J.* Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38 (2): 167–180. DOI: 10.1016/s0033-0620(05)80005-2.
51. *Abe M., Iwaoka M., Nakamura T., Kitta Y., Takano H., Kodama Y., Kawabata K., Obata J.E., Mende A., Kobayashi T., Fujioka D., Saito Y., Hasebe H., Kugiyama K.* Association of high levels of plasma free dopamine with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2007; 71 (5): 688–692. DOI: 10.1253/circj.71.688.

Поступила в редакцию 10.09.2024; принята 07.11.2024.

Авторский коллектив

Нигматуллина Разина Рамазановна – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Садыкова Динара Ильгизаровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: sadykovadi@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>.

Салахова Карина Равилевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: karina.salakh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>.

Сластникова Евгения Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; врач детский кардиолог, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. 420012, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 140; e-mail: e.slastnikova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>.

Хуснутдинова Лилия Ринатовна – старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3676-2130>.

Образец цитирования

Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Сластникова Е.С., Хуснутдинова Л.Р. Роль дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 25–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-25-38.

ROLE OF DOPAMINE IN THE REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

R.R. Nigmatullina¹, D.I. Sadykova¹, K.R. Salakhova¹,
E.S. Slastnikova^{1,2}, L.R. Khusnutdinova¹

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

² Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Dopamine is an endogenous catecholamine and its effects are not limited to the central nervous system. Thus, dopamine affects the gastrointestinal motility, hormone release, and sodium balance. Recently, the role of peripheral dopamine in regulating cardiac functions has been studied by various scientists. The aim of the review is to summarize the currently available data on the role of dopamine in cardiac regulation.

Materials and Methods. Papers from PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY.RU were analyzed for the literature review.

Results. Dopamine, being an agonist of cardiac α - and β -adrenergic receptors, has positive chronotropic and inotropic cardiac effects. In proximal arteries, catecholamine causes dose-dependent contraction, whereas in distal arteries, low dopamine concentration leads to dilation, while high concentration causes contraction. Due to the wide variety of receptors, dopamine has a cardioprotective effect, reducing cardiac hypertrophy and fibrosis. Experimental studies with laboratory animals have shown that catecholamine suppresses inflammation mediated by NLRP3 inflammasome activation in cardiomyocytes, and reduces IL-6 and endothelin-1 release. Dopamine plays an important role in the pathogenesis of hypertension by regulating epithelial sodium transport and interacting with vasoactive hormones/humoral factors such as aldosterone, angiotensin, renin, and vasopressin. Dopamine may also have a negative cardiac effect. Use of a dopamine-adrenergic receptor agonist increases mortality risk among patients with advanced heart failure. High level of free catecholamine is an independent risk factor for future coronary events in patients with coronary heart disease.

Conclusion. Dopamine plays a special role in cardiac regulation. However, further studies are desirable, as it is necessary to examine the changes in the catecholamine concentration in various cardiac pathologies. In the future, it will contribute to the development of effective diagnostic, preventive and therapeutic measures.

Key words: dopamine, catecholamine, dopamine receptors, cardiovascular system, hypertension, heart.

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00417 (Available at: <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Nigmatullina R.R., Sadykova D.I.

Literature search: Salakhova K.R., Slastnikova E.S., Khusnutdinova L.R.

Text writing and editing: Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Salakhova K.R., Slastnikova E.S.

References

1. Mackie P., Lebowitz J., Saadatpour L., Nikoloff E., Gaskill P., Khoshbouei H. The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 21–35. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.020.
2. Channer B., Matt S.M., Nikoloff-Bybel E.A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J., Gaskill P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev.* 2023; 75 (1): 62–158. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000618.

3. Arreola R., Alvarez-Herrera S., Pérez-Sánchez G., Becerril-Villanueva E., Cruz-Fuentes C., Flores-Gutierrez E.O., Garcés-Alvarez M.E., de la Cruz-Aguilera D.L., Medina-Rivero E., Hurtado-Alvarado G., Quintero-Fabián S., Pavón L. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 3160486. DOI: 10.1155/2016/3160486.
4. Matt S.M., Gaskill P.J. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15 (1): 114–164. DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4.
5. Mezey E., Eisenhofer G., Hansson S., Hunyady B., Hoffman B.J. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. *Neuroendocrinology.* 1998; 67 (5): 336–348. DOI: 10.1159/000054332.
6. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Kopin I.J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (3): 800–811. DOI: 10.1124/jpet.103.049270.
7. Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Jourjikiya R.K., Mukhamedyarov M.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Palotás A. Disrupted serotonergic and sympathoadrenal systems in patients with chronic heart failure may serve as new therapeutic targets and novel biomarkers to assess severity, progression and response to treatment. *Cardiology.* 2009; 113 (4): 277–286. DOI: 10.1159/000205962.
8. Moore S.C., Vaz de Castro P., Yaqub D., Jose P.A., Armando I. Anti-Inflammatory Effects of Peripheral Dopamine. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 13816. DOI: 10.3390/ijms241813816.
9. Miyajima K., Kawamoto C., Hara S., Mori-Kojima M., Ohye T., Sumi-Ichinose C., Saito N., Sasaoka T., Metzger D., Ichinose H. Tyrosine hydroxylase conditional KO mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways. *J Biol Chem.* 2021; 296: 100544. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100544.
10. Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Dopamine, vesicular transporters and dopamine receptor expression and localization in rat thymus and spleen. *J Neuroimmunol.* 2009; 206: 5–13. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.09.018.
11. Wolfovitz E., Grossman E., Folio C.J., Keiser H.R., Kopin I.J., Goldstein D.S. Derivation of urinary dopamine from plasma dihydroxyphenylalanine in humans. *Clin Sci (Lond).* 1993; 84 (5): 549–557. DOI: 10.1042/cs0840549.
12. Uutela P., Karhu L., Piepponen P., Käenmäki M., Ketola R.A., Kostiaainen R. Discovery of dopamine glucuronide in rat and mouse brain microdialysis samples using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2009; 81 (1): 427–434. DOI: 10.1021/ac801846w.
13. Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P., Hooper D., Fändriks L., Lonroth H., Hunyady B., Mezey E. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (11): 3864–3871. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4339.
14. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998; 78 (1): 189–225. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
15. Goldberg L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev.* 1972; 24 (1): 1–29.
16. Neumann J., Hofmann B., Dhein S., Gergs U. Role of Dopamine in the Heart in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 5042. DOI: 10.3390/ijms24055042.
17. Regitz V., Bossaller C., Strasser R., Schüler S., Hetzer R., Fleck E. Myocardial catecholamine content after heart transplantation. *Circulation.* 1990; 82 (2): 620–623. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.620.
18. Ozono R., O'Connell D.P., Vaughan C., Botkin S.J., Walk S.F., Felder R.A., Carey R.M. Expression of the subtype 1A dopamine receptor in the rat heart. *Hypertension.* 1996; 27: 693–703. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.693.
19. Tonnarini G., Parlapiano C., Cavallotti D., Tego A., Curione M., Giancaspro G., Vincentelli G.M., Leone S., Cavallotti C. Dopamine receptor subtypes in the human coronary vessels of healthy subjects. *J Recept Signal Transduct Res.* 2011; 31 (1): 33–38. DOI: 10.3109/10799893.2010.506878.
20. Mohanty P.K., Sowers J.R., Thames M.D., Beck F.W., Kawaguchi A., Lower R.R. Myocardial norepinephrine, epinephrine and dopamine concentrations after cardiac autotransplantation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7 (2): 419–424. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80515-0.
21. Toda N., Okunishi H., Okamura T. Responses to dopamine of isolated human gastroepiploic arteries. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989; 297: 86–97.

22. Endoh M. Effects of dopamine on sinus rate and ventricular contractile force of the dog heart in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1975; 55 (4): 475–486. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1975.tb07422.x.
23. Brodde O.E., Vogelsang M., Broede A., Michel-Reher M., Beisenbusch-Schäfer E., Hakim K., Zerkowski H.R. Diminished responsiveness of Gs-coupled receptors in severely failing human hearts: no difference in dilated versus ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31 (4): 585–594. DOI: 10.1097/00005344-199804000-00018.
24. Wagner J., Schümann H.J., Knorr A., Rohm N., Reidemeister J.C. Stimulation by adrenaline and dopamine but not by noradrenaline of myocardial alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects in human atrial preparations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1980; 312 (1): 99–102. DOI: 10.1007/BF00502581.
25. Abella L.R., Jacob H., Hesse C., Hofmann B., Schneider S., Schindler L., Keller M., Buchwalow I.B., Jin C., Panula P., Dhein S., Klimas J., Hadova K., Gergs U., Neumann J. Initial characterization of a transgenic mouse with overexpression of the human D1-dopamine receptor in the heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024; 397 (7): 4939–4959. DOI: 10.1007/s00210-023-02901-y.
26. Matsumoto T., Ozono R., Sasaki N., Oshima T., Matsuura H., Kajiyama G., Carey R.M., Kambe M. Type 1A dopamine receptor expression in the heart is not altered in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2000; 13: 673–677. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00270-8.
27. Ding G., Wiegerinck R.F., Shen M., Cojoc A., Zeidenweber C.M., Wagner M.B. Dopamine increases L-type calcium current more in newborn than adult rabbit cardiomyocytes via D1 and beta2 receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294 (5): 2327–2335. DOI: 10.1152/ajpheart.00993.2007.
28. Cavallotti C., Mancone M., Bruzzone P., Sabbatini M., Mignini F. Dopamine receptor subtypes in the native human heart. *Heart Vessels*. 2010; 25 (5): 432–437. DOI: 10.1007/s00380-009-1224-4.
29. Liu J., Jin Y., Wang B., Wang Y., Zuo S., Zhang J. Dopamine D1 receptor alleviates doxorubicin-induced cardiac injury by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 561: 7–13. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.098.
30. Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Samoylova Yu.O., Sirotina M.A., Malysheva D.A., Maslov L.N. NLRP3 inflammasoma v patogeneze ostrogo infarkta miokarda: vzglyad kardiologa [NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2024; 29 (4): 5649. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649> (in Russian).
31. Bäck M., Yurdagul A., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16 (7): 389–406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
32. Li H., Shi S., Sun Y.H., Zhao Y.J., Li Q.F., Li H.Z., Wang R., Xu C.Q. Dopamine D2 receptor stimulation inhibits angiotensin II-induced hypertrophy in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009; 36 (3): 312–318. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05064.x.
33. Li H.Z., Guo J., Gao J., Han L.P., Jiang C.M., Li H.X., Bai S.Z., Zhang W.H., Li G.W., Wang L.N., Li H., Zhao Y.J., Lin Y., Tian Y., Yang G.D., Wang R., Wu L.Y., Yang B.F., Xu C.Q. Role of dopamine D2 receptors in ischemia/reperfusion induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J Biomed Sci*. 2011; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/1423-0127-18-18.
34. Aguayo-Cerón K.A., Calzada-Mendoza C.C., Méndez-Bolaina E., Romero-Nava R., Ocharan-Hernández M.E. The regulatory effect of bromocriptine on cardiac hypertrophy by prolactin and D2 receptor modulation. *Clin Exp Hypertens*. 2020; 42 (7): 675–679. DOI: 10.1080/10641963.2020.1772814.
35. Gaweda G., Iyer R.P., Shaver P.R., Grilo G.A., Dinkins M.L., Stoffel H.J., Clemens S., de Castro Brás L.E. Dopamine receptor D3 agonist (Prampipexole) reduces morphine-induced cardiac fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 529 (4): 1080–1085. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.137.
36. Liu X.S., Zeng J., Yang Y.X., Qi C.L., Xiong T., Wu G.Z., Zeng C.Y., Wang D.X. DRD4 Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Association With PI3K/AKT Mediated Glucose Metabolism. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 619426. DOI: 10.3389/fphar.2020.619426.
37. Niewiarowska-Sendo A., Kozik A., Guevara-Lora I. Influence of bradykinin B2 receptor and dopamine D2 receptor on the oxidative stress, inflammatory response, and apoptotic process in human endothelial cells. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206443. DOI: 10.1371/journal.pone.0206443.
38. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J.W., Carvey P.M. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol*. 1998; 149 (2): 411–423. DOI: 10.1006/exnr.1998.6715.

39. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1 β in the Treatment of Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 589654. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589654.
40. Zarei S., Frieden M., Rubi B., Villemin P., Gauthier B.R., Maechler P., Vischer U.M. Dopamine modulates von Willebrand factor secretion in endothelial cells via D2-D4 receptors. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (7): 1588–1595. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01998.x.
41. Morange P.E., Simon C., Alessi M.C., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., Evans A., Ducimetiere P., Juhan-Vague I., PRIME Study Group. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation.* 2004; 109 (11): 1343–1348. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120705.55512.EC.
42. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332 (10): 635–641. DOI: 10.1056/NEJM199503093321003.
43. Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisner G.M., Felder R.A., Jose P.A. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (2): 551–569. DOI: 10.1152/ajpheart.01036.2007.
44. Olsen N.V., Olsen M.H., Bonde J., Kanstrup I.L., Plum I., Strandgaard S., Leyssac P.P. Dopamine natriuresis in salt-repleted, water-loaded humans: a dose-response study. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 43 (5): 509–520. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00589.x.
45. Banday A.A., Lokhandwala M.F. Dopamine receptors and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10 (4): 268–275. DOI: 10.1007/s11906-008-0051-9.
46. Yoshimura M., Kambara S., Okabayashi H., Takahashi H., Ijichi H. Effect of decreased dopamine synthesis on the development of hypertension induced by salt loading in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987; 9 (7): 1141–1157. DOI: 10.3109/10641968709160039.
47. Tumlin J.A., Dunbar L.M., Oparil S., Buckalew V., Ram C.V., Mathur V., Ellis D., McGuire D., Fellmann J., Luther R.R. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med.* 2000; 7 (6): 653–662. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02039.x.
48. Haney M., Ward A.S., Foltin R.W., Fischman M.W. Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 155 (4): 330–337. DOI: 10.1007/s002130100725.
49. Hampton J.R., van Veldhuisen D.J., Kleber F.X., Cowley A.J., Ardia A., Block P., Cortina A., Cserhalmi L., Follath F., Jensen G., Kayanakis J., Lie K.I., Mancina G., Skene A.M. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet.* 1997; 349 (9057): 971–977. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)10488-8.
50. Tisdale J.E., Patel R., Webb C.R., Borzak S., Zarowitz B.J. Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38 (2): 167–180. DOI: 10.1016/s0033-0620(05)80005-2.
51. Abe M., Iwaoka M., Nakamura T., Kitta Y., Takano H., Kodama Y., Kawabata K., Obata J.E., Mende A., Kobayashi T., Fujioka D., Saito Y., Hasebe H., Kugiyama K. Association of high levels of plasma free dopamine with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2007; 71 (5): 688–692. DOI: 10.1253/circj.71.688.

Received September 10, 2024; accepted November 07, 2024.

Information about the authors

Nigmatullina Razina Ramazanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Sadykova Dinara Il'gizarovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: sadykovadi@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>.

Salakhova Karina Ravilevna, Postgraduate Student, Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: karina.salakh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>.

Slastnikova Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; Pediatric Cardiologist, Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 420012, Russia, Kazan, Orenburgskiy Tract St., 140; e-mail: e.slastnikova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>.

Khusnutdinova Liliya Rinatovna, Senior Assistant, Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3676-2130>.

For citation

Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Salakhova K.R., Slastnikova E.S., Khusnutdinova L.R. Rol' dofamina v regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy [Role of dopamine in the regulation of cardiovascular system]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskyy zhurnal*. 2024; 4: 25–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-25-38 (in Russian).

УДК 616-006

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-39-49

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.А. Кувайская^{1, 2}, Л.А. Белова², Ю.Д. Удалов^{1, 3},
Г.А. Кормилихина¹, М.А. Удалова¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»
ФМБА России, г. Димитровград, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

³ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
г. Москва, Россия

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано более 3,5 млн онкологических больных. В Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. предусмотрено формирование и системное развитие онкологической службы в стране. Однако вопросы реабилитации онкологических пациентов проработаны недостаточно. Сложности, как правило, объясняются отсутствием специального финансирования со стороны государства.

Онкологические заболевания относятся к группе социально значимых, определяют витальный прогноз пациентов и являются многофакторными и полиэтиологичными.

Влияние здравоохранения на развитие экономики происходит за счет увеличения производительности труда путем снижения заболеваемости, смертности (в первую очередь в трудоспособном возрасте), временной и стойкой нетрудоспособности, улучшения состояния здоровья населения в целом. С другой стороны, благосостояние общества влияет на здоровье людей.

Медицинская реабилитация в онкологии – раздел медицины, который продолжает совершенствоваться вслед за развитием онкологической науки в целом. При этом особенности ее дальнейшего поступательного движения связаны с решением как клинических и научных вопросов, так и организационных и финансовых проблем, одной из которых является динамическое изменение тарифов.

Наше исследование выявило необходимость рассмотрения изменений тарифа на оплату медицинской помощи по профилю «реабилитация пациентов с РМЖ».

Отметим, что важно продолжать исполнение комплекса организационных мероприятий по развитию и усовершенствованию системы онкорехабилитации как на федеральном, так и на региональном уровнях, в т.ч. путем систематизации существующих и утверждения новых тарифов с учетом меняющейся экономической ситуации.

Ключевые слова: рак молочной железы, злокачественные новообразования, реабилитация онкологических пациентов, мультидисциплинарная реабилитационная команда, постмастэктомический синдром.

Введение. В настоящее время значимыми задачами, включающими медицинские, социальные, психологические, демографические и экономические аспекты, являются реабилитация пациентов онкологического профиля, снижение выраженности побочных эффектов противоопухолевого лечения и осложнений.

В России зарегистрировано более 3,5 млн онкологических больных. В Национальной

стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. предусмотрено формирование и системное развитие онкологической службы. Однако вопросы реабилитации пациентов еще недостаточно проработаны. Сложности, как правило, объясняются отсутствием специального финансирования со стороны государства – в тарифах ОМС нет отдельной статьи «онкорехабилитация» [1].

На протяжении последних лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями как в мире в целом, так и в России в частности, при этом он более интенсивен среди женского населения [2].

Первое место в структуре онкологической патологии (первичной заболеваемости и смертности) женского населения в России занимает рак молочной железы (РМЖ). В 2020 г. зарегистрирован 64 951 новый случай, что составляет 21,7 % всех выявленных у женщин злокачественных новообразований [3, 4].

Разработка направлений совершенствования системы организации медицинской реабилитации пациентов онкологического профиля. Онкологические заболевания относятся к группе социально значимых, определяют витальный прогноз пациентов, являются многофакторными и полиэтиологичными [5, 6].

Влияние здравоохранения на развитие экономики происходит за счет увеличения производительности труда путем снижения заболеваемости, смертности (в первую очередь в трудоспособном возрасте), временной и стойкой нетрудоспособности, улучшения состояния здоровья населения в целом. В свою очередь благосостояние общества сказывается на здоровье людей [7].

В исследованиях [8–10] приводятся доказательства влияния социально-экономического статуса на состояние здоровья человека и риск развития онкологических заболеваний. Отмечаются не только различия в состоянии здоровья между высшими и низшими социально-экономическими группами, но и социальный градиент здоровья. Так, представители среднего класса имеют более высокий, чем лица с низким социально-экономическим статусом, уровень субъективного контроля, более низкие показатели коморбидности и смертности.

Зарубежные исследования указывают на более высокие показатели смертности у лиц с низким уровнем образования [11, 12]. Также в литературных источниках описывается влияние уровня образования на особенности опухолевой прогрессии и отдаленные результаты лечения онкологических больных [13].

Таким образом, в течение многих лет этиология онкологических заболеваний изучается в ее связи с социально-экономическим и эмоциональным состоянием населения.

В России основные задачи онкологической службы определены приказом Министерства здравоохранения от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» [14]. К ним относятся ведение учета онкологических больных; анализ эпидемиологических показателей, характеризующих распространенность злокачественных новообразований; организация системы оказания медицинской помощи и диспансерного наблюдения за больными указанного профиля; оценка эффективности деятельности онкологических учреждений; разработка противораковых мероприятий в регионе; организация просветительской работы с целью профилактики и предупреждения развития злокачественных новообразований.

Для решения поставленных задач необходима концептуализация формирования континума онкологической помощи в регионе, предполагающего онкологический скрининг групп риска, повышение результативности профилактических осмотров в медицинских организациях, активное внедрение и совершенствование информационных технологий, подготовку кадров высшей квалификации и дополнительное профессиональное образование, внедрение современных диагностических, лечебных и реабилитационных технологий и оснащение медицинских организаций новейшим оборудованием.

Проведение реабилитационных мероприятий с пациентами со злокачественными новообразованиями имеет ряд собственно медицинских и нормативных особенностей и ограничений, связанных с необходимостью избегания возможного стимулирующего влияния на прогрессирование опухоли [1]. Отметим, что важным здесь является и мультидисциплинарное взаимодействие специалистов.

Проведение реабилитационных мероприятий носит прогностический характер и направлено на уменьшение нежелательных эффектов

противоопухолевого лечения, достижение максимально возможной независимости в повседневной жизни, улучшение психоэмоционального состояния, повышение уровня качества жизни пациентов, что оказывает благоприятное воздействие на социально-экономическое развитие региона в целом.

Рассмотрим состояние службы медицинской реабилитации на примере ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России.

Медицинская реабилитация пациентов онкологического профиля в данном учреждении осуществляется в составе специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, помощи и проводится в отделении медицинской реабилитации в зависимости от тяжести состояния пациентов на I и III этапах.

Основной задачей III этапа реабилитации является стабилизация и укрепление навыков пациента, выработанных на I этапе, а также повышение его выносливости и работоспособности, возвращение к прежнему физическому, психоэмоциональному и социальному статусу.

Для работы с пациентами организуются мультидисциплинарные реабилитационные команды (МДРК). МДРК – группа врачей, определяющих индивидуальную программу реабилитации пациента, осуществляющих текущее медицинское наблюдение и проведение комплекса реабилитационных мероприятий. В ее состав входят следующие медицинские специалисты:

врач физической и реабилитационной медицины (врач ФРМ), врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения стационара, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии стационара, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии стационара, врач-физиотерапевт, инструктор-методист по ЛФК, медицинский психолог.

Главную роль в достижении положительного эффекта играет правильная маршрутизация пациентов при четком взаимодействии всех специалистов МДРК.

Для качественного подхода к реабилитации пациентов онкологического профиля необходимо учитывать доступность медицинской помощи, в т.ч. реабилитационной, соответствие материально-технической базы современным требованиям, вероятность ее своевременной модернизации, а также кадровый потенциал и возможность должного финансового обеспечения специалистов МДРК и отделения медицинской реабилитации.

Согласно рекомендуемым Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 № 788н штатным нормативам и требованиям Министерства экономического развития РФ к средней заработной плате специалистов, обеспечивающих предоставление медицинских и социальных услуг, в регионе на заработную плату специалистам отделения медицинской реабилитации пациентов с соматической патологией с учетом начислений нормативно определено 718 336,83 руб. в месяц (рис. 1, табл. 1).

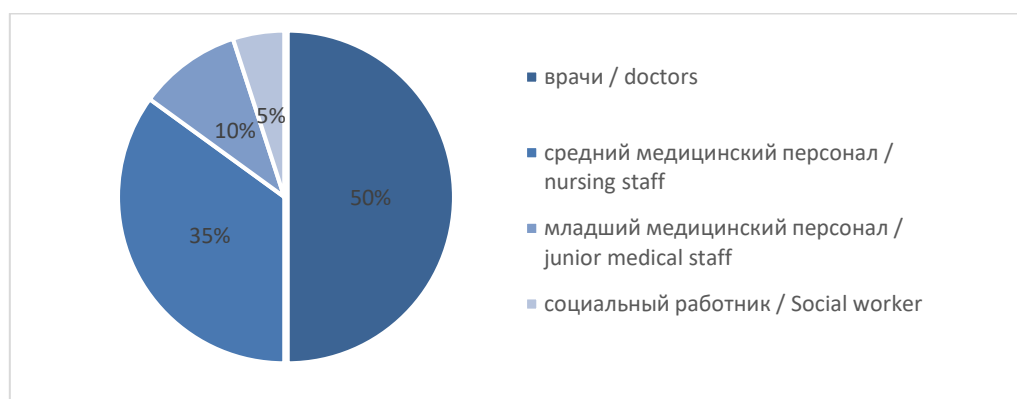


Рис. 1. Распределение средств на заработную плату специалистам отделения медицинской реабилитации, в месяц

Fig. 1. Distribution of funds for salaries in the medical rehabilitation department per month

Таблица 1

Table 1

Средняя заработная плата работников отделения медицинской реабилитации в регионе согласно данным Министерства экономического развития РФ

Average salary in the medical rehabilitation department according to the data provided by the Ministry of Economic Development of the Russian Federation

№	Должность Position	Средняя заработная плата, руб. Average salary, rub.
1	Заведующий – врач физической и реабилитационной медицины Head of Department – physiatrist (physical medicine and rehabilitation physician)	61 302
2	Врач физической и реабилитационной медицины, врач по медицинской реабилитации (врач-специалист по профилю оказываемой медицинской помощи, врач по лечебной физкультуре, врач-физиотерапевт, врач-рефлексотерапевт*) Physiatrist (physical medicine and rehabilitation physician), medical rehabilitation physician (medical specialist in the field of medical care provided, doctor in exercise therapy, physiotherapist, reflexologist*)	61 302
3	Медицинский психолог, врач-психотерапевт (психолог*) Medical psychologist, psychotherapist (psychologist *)	61 302
4	Специалист по эргореабилитации** Ergo rehabilitation specialist **	30 651
5	Врач-невролог Neurologist	61 302
6	Врач-терапевт General practitioner	61 302
7	Старшая медицинская сестра Senior nurse	30 651
8	Медицинская сестра процедурной Treatment room nurse	30 651
9	Медицинская сестра палатная (постовая) Ward nurse (guard nurse)	30 651
10	Медицинская сестра по медицинской реабилитации (медицинская сестра по физиотерапии, медицинская сестра по массажу, инструктор по лечебной физкультуре*) Medical rehabilitation nurse (physiotherapy nurse, massage nurse, physical therapy instructor *)	30 651
11	Санитар Hospital attendant	30 651
12	Сестра-хозяйка Hospital matron	30 651
13	Специалист по социальной работе Social worker	30 651
	Итого Total	551 718

Примечание. * – предусматривается в штатном расписании стационарного отделения медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями до 1 сентября 2023 г.; ** – предусматривается в штатном расписании стационарного отделения медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями с 1 сентября 2023 г.

Note. * – Provided for in the staff schedule of the inpatient medical rehabilitation department for patients with somatic diseases until September 1, 2023; ** – provided for in the staff schedule of the inpatient medical rehabilitation department for patients with somatic diseases since September 1, 2023.

При наличии специалистов отделения медицинской реабилитации ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России г. Дмитровграда фонд зара-

ботной платы должен составлять 518 798,83 руб. в месяц (рис. 2).

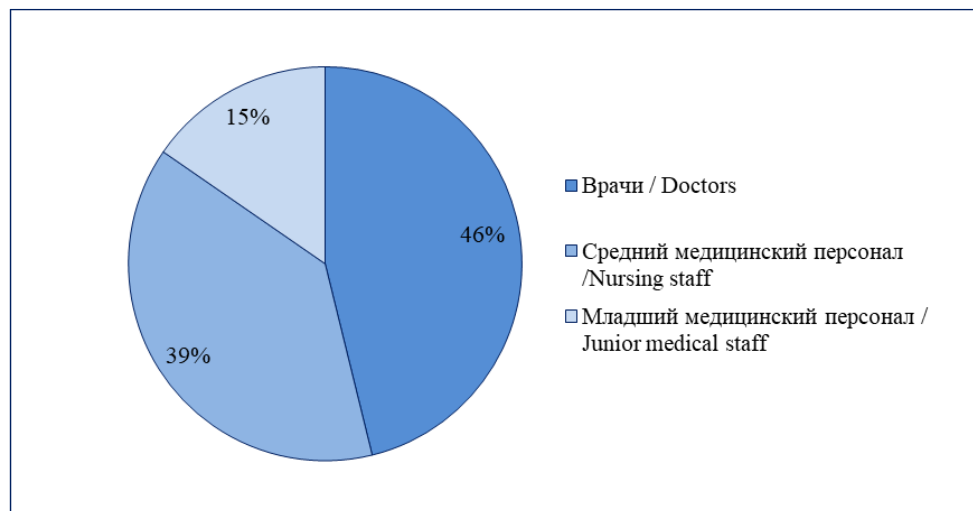


Рис. 2. Распределение средств на заработную плату специалистам отделения медицинской реабилитации ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России, в месяц

Fig. 2. Distribution of funds for salaries per month in the medical rehabilitation department of Federal Scientific and Clinical Center of Medical Radiology and Oncology, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation

Средства, необходимые на содержание отделения (коммунальные расходы, расход-

ный материал), составляют 3 742 625,22 руб. в год, т.е. 311 885,44 руб. в месяц (рис. 3).

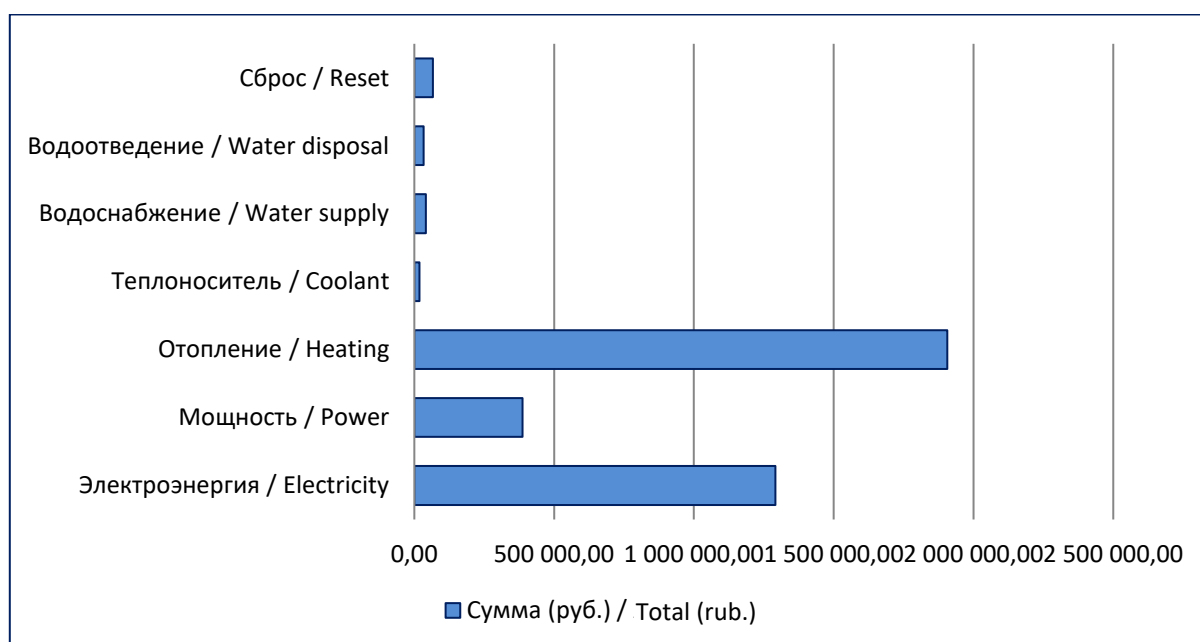


Рис. 3. Распределение ресурсов на отделение медицинской реабилитации, в год

Fig. 3. Distribution of funds for the medical rehabilitation department per year

Объем квот, выделенных Федеральным фондом обязательного медицинского страхования (ФФОМС) на медицинскую реабилитацию пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, пациентов отделения противоопухолевой лекарственной терапии дневного стационара, а также квот, выделенных Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС), на медицинскую реабилитацию пациентов с соматической патологией (онкологией), составляет 594 365,55 руб. в месяц.

Таким образом, для сбалансированного расхода средств и содержания отделения медицинской реабилитации при выполнении выделенного на год объема квот необходимо увеличение их стоимости на 23,4 %. Также возможно рассмотреть вопрос количественного увеличения квот с учетом пропускной способности отделения.

Особое место в работе отделения принадлежит реабилитации пациентов с РМЖ. Лечение злокачественных новообразований молочной железы, включающее в себя несколько видов воздействия (хирургическое, лучевое, полихимиотерапевтическое), представляет собой длительный непрерывный процесс, что часто приводит к функциональным и психологическим нарушениям [15]. Более 60 % пациенток с РМЖ сообщают о нарушениях функционирования как в процессе лечения, так и по его окончании [16, 17]. В связи с этим неотъемлемой частью восстановления пациенток является мультидисциплинарное взаимодействие специалистов и правильный подход к финансированию.

Ранняя реабилитация женщин с РМЖ заключается в снижении выраженности симптомов постмастэктомического синдрома (ПМЭС). Финансовые затраты должны включать расходы на содержание команды специалистов: как минимум врача физической и реабилитационной медицины, врача-психотерапевта, медицинской сестры по физиотерапии, медицинской сестры по массажу, инструктора по ЛФК, а также расходы на оказание процедур каждому пациенту.

С учетом законченных случаев и средней заработной платы специалистов необходимая для работы с больными РМЖ сумма должна составлять примерно 122 604 руб. в месяц, 96 000 руб. в месяц необходимы для оплаты энергоресурсов.

Согласно КСГ (2022 г.) стоимость законченного случая реабилитации больного РМЖ с ПМЭС составляет 21 310,32 руб. Таким образом, общая сумма за месяц с учетом восьми законченных случаев равна 170 481,60 руб. Для сбалансированного расхода средств необходимо повышение тарифа на 35 % или увеличение количества квот пропорционально затратам.

Средства, выделяемые ФФОМС на 10 законченных случаев лечения РМЖ, составляют 153 830,90 руб., т.е. стоимость одного законченного случая равна 15 383,09 руб. Следовательно, необходимо предусмотреть повышение тарифа, так как текущий не покрывает расходы (рис. 4).

Рациональное распределение средств может способствовать увеличению широты охвата и повышению доступности реабилитации в данном учреждении, привлечению новых кадров и совершенствованию научно-образовательного процесса уже практикующих специалистов, закупке нового высокотехнологичного оборудования, созданию и разработке новых методик и научно-методического материала.

Важным и первостепенным направлением реабилитации пациентов онкологического профиля является сохранение жизни и улучшение ее качества, что достигается целенаправленным лечением основного заболевания, предупреждением прогрессирования опухолевого процесса и оказанием психосоциальной поддержки.

Необходимым является возвращение в профессиональную деятельность пациентов работоспособного возраста, что положительно скажется на социально-экономическом состоянии региона.

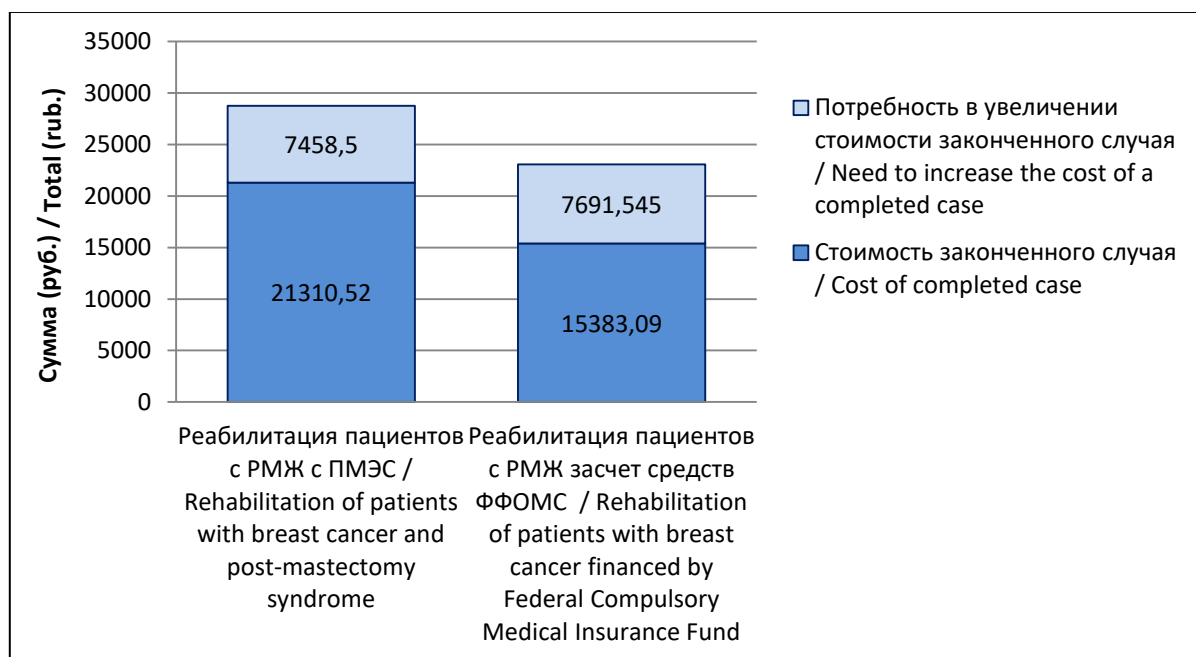


Рис. 4. Потребность в увеличении стоимости законченного случая

Fig. 4. The necessity to increase the cost of a finished case

Также неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий онкологических пациентов репродуктивного возраста является сохранение или восстановление репродуктивной и сексуальной функций после лечения основного заболевания, что направлено на поддержание и сохранение демографических показателей.

Заключение. Реабилитация пациентов онкологического профиля непрерывно совершенствуется в соответствии с развитием онкологической науки в целом. Особенности ее поступательного движения связаны с решением не только клинических и научных вопросов, но и организационных и финансовых проблем.

Важным моментом является возможность динамических изменений стоимости и количества квот. Так, наше исследование выявило потребность в увеличении тарифа на оплату медицинской помощи по профилю «реабилитация пациентов с РМЖ».

Таким образом, необходимо продолжать исполнение комплекса организационных мероприятий по развитию и усовершенствованию системы онкорезабилитации как на федеральном, так и на региональном уровне, в т.ч. путем систематизации существующих и утверждение новых тарифов с учетом меняющейся экономической ситуации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Удалова М.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Кувайская А.А.

Статистическая обработка данных: Кормилихина Г.А., Кувайская А.А.

Анализ и интерпретация данных: Кормилихина Г.А., Кувайская А.А.

Написание и редактирование текста: Кувайская А.А., Удалов Ю.Д.

Литература

1. Ройтберг Г.Е., Тюлькина Е.Е., Дорош Ж.В. Организация мультидисциплинарной реабилитации пациентов онкологического профиля. Вестник восстановительной медицины. 2019; 5 (93): 14–20.

2. Сыч Г.В., Косолапов В.П., Чопоров О.Н., Джавахадзе Р.Е. Медико-социальные характеристики женщин с онкологическими заболеваниями. Проблемы социальной гигиены, организации здравоохранения и истории медицины. 2018; 26 (5): 297–301. DOI: 110.32687/0869-866X-2018-26-5-297-301.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239.
5. Пузин С.Н., Шургая М.А., Ачкасов Е.Е. Медико-социальные аспекты повторной инвалидизации взрослого населения вследствие злокачественных новообразований в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, организации здравоохранения и истории медицины. 2019; 27 (1): 18–22.
6. Сидоров П.И., Совершаева Е.П. Синергетическая биопсихосоциодуховная концепция социальной эпидемии онкологических заболеваний. Экология человека. 2015; 4: 47–57.
7. Ильясова А.Р. Основы экономики здравоохранения: учебное пособие. Казань: Изд-во Казан. унта, 2019. 86.
8. Кислицына О.А. Социально-экономическое неравенство в состоянии здоровья: тенденции и гипотезы. Социальные аспекты здоровья населения. 2017; 54 (2): 1. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-54-2-1.
9. Русинова Н.Л., Сафронов В.В. Социальные особенности здоровья в Европе и России: влияние индивидуальных и контекстуальных факторов / Н.Л. Русинова. Телескоп: журнал социологических и маркетинговых исследований. 2013; 3: 16–32.
10. Hastert T.A., Beresford S.A.A., Sheppard L. Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. Journal of epidemiology and community health. 2015; 69 (2): 167–168. DOI: 10.1136/jech-2014-204417.
11. Sendall M., McCosker L., Kristie Crossley K., Bonner A. A structured review of chronic care model components supporting transition between healthcare service delivery types for older people with multiple chronic diseases. Health Information Management Journal. 2017; 46 (2): 58–68. DOI: 10.1177/1833358316681687.
12. Nandi A., Glymour M.M., Subramanian S.V. Association among socioeconomic status, health behaviors, and all-cause mortality in the United States. Epidemiology. 2014; 25 (2): 170–177. DOI: 10.1097/EDE.000000000000038.
13. Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Богомолов О.А., Анисимов В.Н. Влияние некоторых психологических и социальных факторов на течение и результаты лечения онкологических больных. Практическая онкология. 2016; 17 (4): 256–270.
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419184> (дата обращения 25.08.2024).
15. Kumar A., Langstraat C.L., DeJong S.R. Functional not chronologic age: Frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2017; 147 (1): 104–109. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.126.
16. Rangel J., Tomás M.T., Fernandes B. Physical activity and physiotherapy: perception of women breast cancer survivors. Breast Cancer. 2019; 26 (3): 333–338. DOI: 10.1007/s12282-018-0928-7.
17. Pyszora A., Budzyński J., Wójcik A. Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2017; 25 (9): 2899–2908. DOI: 10.1007/s00520-017-3742-4.

Поступила в редакцию 23.05.2024; принята 18.10.2024.

Авторский коллектив

Кувайская Анастасия Андреевна – врач-невролог, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433506, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: anastasiya.9602@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Удалов Юрий Дмитриевич – доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433506, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; профессор, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. 123182, Россия, г. Москва, Живописная улица, 46; e-mail: udalov@fvcmrmail.ru, ORCIDID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

Кормилихина Галина Анатольевна – начальник планово-экономического управления, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433506, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: kormilikhina@fvcmrmba.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-6594>.

Удалова Мария Александровна – начальник управления – пресс-секретарь управления развития медицинской помощи и услуг, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433506, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: udalovama@fnkcRIO.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1126-8283>.

Образец цитирования

Кувайская А.А., Белова Л.А., Удалов Ю.Д., Кормилихина Г.А., Удалова М.А. Социально-экономические аспекты реабилитации пациентов онкологического профиля. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 39–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-39-49.

SOCIAL AND ECONOMIC ASPECTS OF REHABILITATION FOR CANCER PATIENTS

A.A. Kuvayskaya^{1,2}, L.A. Belova², Yu.D. Udalov^{1,3}, G.A. Kormilikhina¹, M.A. Udalova¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Medical Radiology and Oncology,
Federal Medical-Biological Agency of Russia, Dimitrovgrad, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³ State Scientific Center of the Russian Federation, Federal Medical Biophysical Center named
after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency of the Russian, Moscow, Russia

There are currently over 3.5 million registered cancer patients in the Russian Federation. The Long Term National Strategy for Cancer Control (until 2030) provides for the formation and systematic development of the cancer service in the country. However, the issues of cancer have not been sufficiently worked out. The difficulties are usually explained by the lack of special state funding: cancer rehabilitation is not financed by the Federal Medical Insurance Fund.

Cancers are socially significant diseases, they determine vital prognosis of patients, they are multifactorial and polyetiological. The impact of healthcare on economic development occurs due to increased labor productivity by reducing morbidity, mortality (primarily in working age), temporary and permanent disability, and improving health in general. On the other hand, the well-being of the society affects people's health.

Medical rehabilitation in oncology is a branch of medicine that is constantly improving due to the oncology development. At the same time, its further development is associated with the resolving of clinical and scientific issues, and solving organizational and financial problems. It is important to provide for the possibility of dynamic changes in tariffs.

Our study revealed the need to consider changes in the tariff structure for breast cancer rehabilitation.

Thus, it is necessary to implement health care measures to develop and improve the cancer rehabilitation system at both federal and regional levels, including systematization of existing and approval of new tariffs taking into account the changing economic situation.

Key words: breast cancer, malignant neoplasms, cancer rehabilitation, multidisciplinary rehabilitation team, post-mastectomy syndrome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Udalov Y.D., Belova L.A., Udalova M.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Kuvayskaya A.A.

Statistical data processing: Kormilikhina G.A., Kuvayskaya A.A.

Data analysis and interpretation: Kormilikhina G.A., Kuvayskaya A.A.

Text writing and editing: Kuvayskaya A.A., Udalov Y.D.

References

1. Roytberg G.E., Tyul'kina E.E., Dorosh Zh.V. Organizatsiya mul'tidistsiplinarnoy reabilitatsii patsientov onkologicheskogo profilya [Organization of multidisciplinary rehabilitation of cancer patients]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2019; 5 (93): 14–20 (in Russian).
2. Sych G.V., Kosolapov V.P., Choporov O.N., Dzhavakhadze R.E. Mediko-sotsial'nye kharakteristiki zhenshchin s onkologicheskimi zabolevaniyami [Medical and social characteristics of women with oncological diseases]. *Problemy sotsial'noy gigieny, organizatsii zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2018; 26 (5): 297–301. DOI: 110.32687/0869-866X-2018-26-5-297-301 (in Russian).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (Incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. 252 (in Russian).
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu* [Oncological care for the population of Russia in 2019]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. 239 (in Russian).
5. Puzin S.N., Shurgaya M.A., Achkasov E.E. Mediko-sotsial'nye aspekty povtornoj invalidizatsii vzroslogo naseleniya vsledstvie zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossiyskoy Federatsii [Medical and social aspects of repeated disability of the adult population due to malignant neoplasms in the Russian Federation]. *Problemy sotsial'noy gigieny, organizatsii zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019; 27 (1): 18–22 (in Russian).
6. Sidorov P.I., Sovershaeva E.P. Sinergeticheskaya biopsikhosotsiodukhovnaya kontseptsiya sotsial'noy epidemii onkologicheskikh zabolevaniy [Synergetic biopsychosociospiritual concept of social cancer epidemic]. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 4: 47–57 (in Russian).
7. Il'yasova A.R. *Osnovy ekonomiki zdravookhraneniya: uchebnoe posobie* [Fundamentals of healthcare economics: Textbook]. Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta, 2019. 86 (in Russian).
8. Kislitsyna O.A. Sotsial'no-ekonomicheskoe neravenstvo v sostoyanii zdorov'ya: tendentsii i gipotezy [Socioeconomic inequality in health: Trends and hypotheses]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2017; 54 (2): 1. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-54-2-1 (in Russian).
9. Rusinova N.L., Safronov V.V. Sotsial'nye osobennosti zdorov'ya v Evrope i Rossii: vliyanie individual'nykh i kontekstual'nykh faktorov [Social characteristics of health in Europe and Russia: Influence of individual and contextual factors]. *Teleskop: zhurnal sotsiologicheskikh i marketingovykh issledovaniy*. 2013; 3: 16–32 (in Russian).
10. Hastert T.A., Beresford S.A.A., Sheppard L. Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. *Journal of epidemiology and community health*. 2015; 69 (2): 167–168. DOI: 10.1136/jech-2014-204417.
11. Sendall M., McCosker L., Kristie Crossley K., Bonner A. A structured review of chronic care model components supporting transition between healthcare service delivery types for older people with multiple chronic diseases. *Health Information Management Journal*. 2017; 46 (2): 58–68. DOI: 10.1177/1833358316681687.
12. Nandi A., Glymour M.M., Subramanian S.V. Association among socioeconomic status, health behaviors, and all-cause mortality in the United States. *Epidemiology*. 2014; 25 (2): 170–177. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000038.

13. Zharinov G.M., Neklasova N.Yu., Bogomolov O.A., Anisimov V.N. Vliyanie nekotorykh psikhologicheskikh i sotsial'nykh faktorov na techenie i rezul'taty lecheniya onkologicheskikh bol'nykh [Influence of some psychological and social factors on the course and results of cancer treatment]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2016; 17 (4): 256–270 (in Russian).
14. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 19.02.2021 № 116n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi vzrosloму naseleniyu pri onkologicheskikh zabol'vaniyakh»* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, February 19, 2021 No. 116n On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population with oncological diseases]. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419184> (accessed: August 25, 2024) (in Russian).
15. Kumar A., Langstraat C.L., DeJong S.R. Functional not chronologic age: Frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2017; 147 (1): 104–109. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.126.
16. Rangel J., Tomás M.T., Fernandes B. Physical activity and physiotherapy: perception of women breast cancer survivors. *Breast Cancer*. 2019; 26 (3): 333–338. DOI: 10.1007/s12282-018-0928-7.
17. Pyszora A., Budzyński J., Wójcik A. Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2017; 25 (9): 2899–2908. DOI: 10.1007/s00520-017-3742-4.

Received May 23, 2024; accepted October 18, 2024.

Information about the authors

Kuvayskaya Anastasiya Andreevna, Neurologist, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical-Biological Agency. 433506, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov str., 5v; Postgraduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: anastasiya.9602@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>.

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Udalov Yuriy Dmitrievich, Doctor of Sciences (Medicine), Director General, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical-Biological Agency. 433506, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; Professor, Chair of Therapy, State Scientific Center of the Russian Federation, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency. 123182, Russia, Moscow, Zhivopisnaya St., 46; e-mail: udalov@fvcmrmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

Kormilikhina Galina Anatol'evna, Head of the Planning and Economic Department, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical-Biological Agency. 433506, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: kormilihinaga@fvcmrfmba.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-6594>.

Udalova Maria Aleksandrovna, Head of Department, Press Secretary, Department for Development of Medical Care and Services, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical-Biological Agency. 433506, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: udalovama@fnkcrio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1126-8283>.

For citation

Kuvayskaya A.A., Belova L.A., Udalov Yu.D., Kormilikhina G.A., Udalova M.A. Sotsial'no-ekonomicheskie aspekty reabilitatsii patsientov onkologicheskogo profilya [Social and economic aspects of rehabilitation for cancer patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 4: 39–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-39-49 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-50-69

ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ИЗУЧЕНИЮ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

К.И. Сергацкий, М.М. Миронов, В.И. Никольский, М.Г. Федорова,
В.С. Романова, А.Д. Захаров

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия

Экспериментальные модели играют важную роль в изучении процессов заживления кожных ран, разработке новых методов лечения и анализе эффективности применяемых средств. Однако существует ряд проблем и ограничений, которые следует учитывать при проведении и интерпретации исследований.

Одной из основных сложностей является разнообразие самих моделей. Некоторые могут не полностью отражать процессы, происходящие в организме человека, что затрудняет перенос результатов исследований в клиническую практику.

Нечеткая стандартизация и большой арсенал предлагаемых вариантов проведения эксперимента ставит перед исследователем ряд трудностей. Некоторые методы могут быть недостаточно чувствительными или специфичными, что может привести к искажению результатов.

В статье представлен обзор некоторых из наиболее часто используемых моделей ран на животных. Рассматриваются основные принципы планирования экспериментов, включая выбор подходящих животных моделей, а также методы оценки кожной раны у лабораторных животных. Несмотря на свои ограничения рациональные исследования на экспериментальных животных остаются одним из наиболее полезных инструментов, помогающих получить ответ на разнообразные вопросы, касающиеся основ раневого процесса. Изучение и адаптация моделей ран на животных могут способствовать разработке эффективных методов лечения раневых дефектов.

Ключевые слова: раны, модель раны на животных, животные модели, методы оценки ран.

Введение. Экспериментальные и клинические исследования по моделированию заживления ран достаточно сложны из-за многогранной природы раневой среды и сложности самого процесса заживления, который объединяет множество заинтересованных клеточных элементов и фаз репарации, включая воспаление, пролиферацию, реэпителизацию и ремоделирование [1].

Несмотря на острую клиническую необходимость разработка новых эффективных методов лечения вплоть до настоящего времени ограничена ввиду трудностей экстраполяции результатов исследований с доклинических моделей в клиническую практику. Адаптация экспериментальных животных к проведению доклинических испытаний привела к появлению многочисленных вариаций моделей, которые не были стандартизированы и адаптированы, что значительно затрудняет

интерпретацию результатов или потенциальное проведение сравнительного анализа полученных данных [2].

В настоящее время существует множество возможных доклинических моделей для экспериментального исследования, которые можно использовать для имитации различных ран: мыши, кролики, свиньи. Нанесение раны может быть выполнено разными способами, наиболее распространенными из которых являются иссечение и разрез поверхностных тканей. После определения подходящей модели для исследования необходимо выбрать воспроизводимые методы, которые позволят отслеживать динамику раневого процесса. При этом оценка может быть выполнена неинвазивно (трассировка раны, фотографическая документация, включая анализ изображений, биофизические методы) и/или с помощью инвазивных протоколов, которые требуют биоп-

сии раны с последующим морфологическим исследованием [1, 3, 4].

Выбор экспериментальной модели. Во время изучения процесса заживления ран исследователи должны учитывать несколько вопросов, связанных с дизайном, включая цели эксперимента, тип воспроизводимой раны, характеристики образца и его доступность, затраты, временные рамки и доступность средств для оценки результатов исследования. Отметим, что комбинация нескольких методов оценки ран может повысить надежность и валидность получаемых результатов и обеспечить дальнейшее понимание механизмов, участвующих в восстановлении тканей [1, 5, 6].

Успешность изучения любого физиологического процесса в первую очередь зависит от выбранной модели. Так, в доступной литературе описано несколько моделей для оценки заживления ран, использование которых позволяет проводить масштабные исследования в этой области, что значительно обогащает знания о механизмах заживления как острых, так и хронических кожных ран [6].

Экспериментальные модели по заживлению ран разрабатывались на протяжении многих десятилетий. Такие модели обычно делятся на две группы: модели *in vitro* и *in vivo* (модели на животных, доклинические). Каждая из них обладает своими преимуществами и недостатками. Исследования *in vitro* хотя и важны, но не могут полностью охватить всю сложность состояния хронической раны. Модели на животных необходимы для доклинических испытаний, а именно для апробации методов лечения [7].

Модели *in vivo* включают нанесение раны лабораторному животному и наблюдение за процессами заживления в течение определенного времени. При этом в эксперименте также могут быть использованы физические, химические или биологические модификации раневой среды [8, 9].

Необходимо помнить, что в целях соблюдения норм этического и гуманного обращения с животными и обеспечения их благополучия исследования с использованием лабораторных животных должны соответствовать трем принципам: 1) замена – использование

неразумных животных или предпочтительное применение каких-либо материалов вместо животных; 2) сокращение – максимальное сокращение количества животных, используемых в эксперименте или процедуре; 3) уточнение – использование методов для уменьшения частоты или степени выраженности боли и стресса у используемых лабораторных животных [1, 10]. Экспериментальные исследования, проводимые на территории России, должны соответствовать Правилам гуманного обращения с лабораторными животными, методическим указаниям Минздрава России «Деонтология медико-биологического эксперимента» (1987), приказам Минздрава СССР от 11.10.1983 и Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003, ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. За рубежом регламентирующими документами являются Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), международные правила Guide for the care and use of laboratory animals (1996), а также Хельсинкская декларация (1975).

Модели *in vivo* по-прежнему представляют собой золотой стандарт в исследовании физиологических и патологических процессов на доклинических этапах разработки лекарств и новых продуктов тканевой инженерии. Они обеспечивают анализ процессов в организме в целом и, следовательно, всех возможных факторов, а также их влияния на ожидаемый результат [10, 11].

Животные модели. Различные аспекты заживления ран можно исследовать в хорошо воспроизводимой и контролируемой среде с использованием моделей на животных. Хотя заживление ран у животных не может быть прямым и истинным отражением аналогичного процесса у человека [12], эти модели необходимы для проведения фундаментальных исследований и апробации разработок.

Выбранная модель должна учитывать такие характеристики, как точная воспроизводимость раневого поражения, возможность проведения множественных исследований, возможность получения нескольких образцов

биопсии, совместимость проведения эксперимента с условиями пребывания животных, простота обращения и время, необходимое для получения результатов.

Свиньи являются стандартной моделью для исследования заживления ран из-за значительного сходства их поверхностных тканей с человеческой кожей. Ключевые сходства включают толщину эпидермиса и дермы, время обновления эпидермиса (около 30 дней), структуру волосяных фолликулов, аналогичное содержание и гистоархитектонику дермального коллагена и эластина, кожный метаболизм, типы присутствующих иммунных клеток и биологический ответ на факторы роста. Возможно, самым главным преимуществом свиных моделей является то, что раны как у свиней, так и у людей заживают в основном за счет реэпителизации, а не сокращения [13].

Однако использование свиней в качестве экспериментальных моделей не лишено недостатков. Во-первых, содержание свиней и их закупка являются достаточно дорогими. Во-вторых, хотя кожа человека и кожа свиньи вполне сопоставимы по ряду аспектов, различия, безусловно, существуют. Кожа свиньи имеет более высокий pH, более выраженную подкожную жировую клетчатку и преимущественно апокринные потовые железы, причем наличие эккринных потовых желез ограничено только специализированными участками кожи. Более того, хотя микрососудистая анатомия людей и свиней одинакова, сосудистая сеть кожи, особенно дермы, богаче у человека [13].

В настоящее время наиболее широко используемыми экспериментальными животными являются крысы и мыши. Хотя существуют документально подтвержденные различия в структуре и физиологии кожи грызунов и человека, исследования, проведенные с их учетом, могут предоставить ценную фундаментальную информацию. Грызунов легко содержать, и для них доступно большое разнообразие специфических реагентов [9].

Особенности крыс как экспериментальных моделей in vivo. Кожа крысы, как и человека, состоит из эпидермиса и дермы. Однако она не полностью имитирует архитектуру

кожи человека из-за своей уникальной морфологии. В свое время крысы классифицировали как животных с рыхлой кожей прежде всего из-за ее эластичности и отсутствия прочного сращения с подлежащими структурами [14].

Кожа грызунов уникальна наличием слоя *ranniculus carnosus* (тонкий мышечный слой, который у людей встречается только в платизме шеи), вызывающего быстрое сокращение раны после травмы. Раны на коже человека заживают путем реэпителизации и образования грануляционной ткани. Это является важным различием, которое следует учитывать при оценке трансляционной значимости исследований на грызунах [15].

Считается, что для изучения заживления ран крысы более предпочтительны, чем мыши. Вместе с тем кожа мыши достаточно тонкая и содержит меньше слоев кератиноцитов по сравнению с кожей крысы; раны у мышей заживают примерно за 7 дней, у крыс – за 12–14 дней. Размер раны должен быть пропорционален размеру животного, т.е. раны у мышей должны быть меньше, чем у крыс. Однако для экспериментов, требующих минимальных размеров кожного образца для анализа, мыши могут быть более подходящими. Когда же необходим больший размер выборки, лучшим выбором будет использование более крупных животных, таких как крысы или кролики, поскольку одному животному может быть нанесено несколько ран. Таким образом, при проведении исследования необходимо учитывать размер экспериментальных животных [1, 16].

Было предложено большое количество методов моделирования ран на грызунах. Раны в основном создают в бедренно-ягодичной области или в области спины [16]. Для предотвращения контракции и в целях изучения заживления раны посредством краевой эпителизации к окружающей рану коже грызуна фиксируют специальное кольцо или камеру. Для исключения микробной контаминации камеру закрывают крышечкой [17] или используют метод шинирования [18].

Таким образом, крысы являются оптимальным выбором для проведения экспериментов в связи с низкой стоимостью содержа-

ния, простотой ухода, высоким исследовательским потенциалом (использование в разных областях и направлениях медицины благодаря сходству с организмом человека), а также по этическим соображениям.

Особенности моделирования раневого процесса. Процесс заживления кожных ран у человека и экспериментальных животных имеет общие фазы течения. Знание анатомо-физиологических особенностей разных видов животных и человека позволяет исследователю не только грамотно создать модель раны, но и правильно интерпретировать полученные результаты [16].

Наиболее изученной моделью репаративной регенерации органа взрослого млекопитающего является кожная рана ввиду простоты ее воспроизведения, возможности полного контроля глубины, площади и достоверного визуального наблюдения за репарацией. В подавляющем большинстве исследовательских работ ученые изучают неизменно заживающую рубцом рану на спине у крыс [19].

Инцизионная (резанная) рана может быть полезной для исследований, касающихся апробации хирургических материалов, например изучения деградации различных нитей для наложения швов и их механических свойств путем оценки прочности на растяжение. Инцизионные раны могут быть классифицированы как первичные и вторичные и зашиваться могут либо сразу после нанесения, либо спустя некоторое время. При этом заживление раны первичным натяжением является превосходной моделью для биомеханического анализа его прочности и менее подходит для гистологической оценки заживления или оценки его биохимических аспектов. Модель заживления посредством вторичного натяжения может быть ценной для исследования рубцевания на поздних сроках (более 65 дней после нанесения травмы) [20].

Как правило, рану наносят в области спины параллельно средней линии тела с рассечением эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки до мышц. Модели резаных ран у животных создают скальпелем или остро заточенными ножницами. Значительно реже применяют электрокоагуляцию или лазерные

энергетические приборы. При этом необходимо помнить, что использование электрокоагуляции может приводить к термическому разрушению тканей, которое отсутствует в ранах, созданных острыми инструментами (холодным ножом). В модели первичного заживления после выполнения разреза края раны соединяются швами, скобами, клипсами либо повязкой, при этом происходит их быстрое сращение сформированной грануляционной тканью и эпителием [21].

Эксцизионные (иссеченные) раны считаются похожими на острые клинические раны, требующие заживления вторичным натяжением (края кожи не сшиваются вместе). Раны формируются хирургическим удалением у животного всех слоев кожи (эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки) единым блоком. У грызунов и свиней эксцизионные раны удобнее создавать в области спины. Такая модель позволяет исследовать кровотечение, воспаление, образование грануляционной ткани, реэпителизацию, ангиогенез и ремоделирование. Площадь раны может регистрироваться (регулярно фотографироваться) в динамике, а скорость заживления рассчитывается на основе анализа полученного размера раны относительно ее исходной площади. Для получения раневых биоптатов в целях проведения гистологического анализа животных либо усыпляют (мышей и крыс), либо подвергают местной анестезии (модель раны уха кролика). Биоптаты обрабатывают и исследуют, оценивая эпителиальный разрыв (количественная оценка расстояния между краями эпителиальной раны), характеристики грануляционного ложа (рекрутируемые популяции клеток, неоангиогенез и изменения матрикса), организацию коллагена [1, 20].

Общая глубина эксцизионной раны может составлять от 100 мкм до 1500 мкм в зависимости от вида испытуемого животного и расположения раны на его теле. Для создания раны применяют различные инструменты: биопсийный трепан, хирургические ножницы, лазер, скальпель или дерматом. В ходе наблюдения и лечения иссеченной раны, в отличие от резанной, можно проводить биопсию, а также забор экссудата для последующих гистологических

исследований. В настоящее время данная модель раны является наиболее часто применяемой [21, 22].

Моделирование кожных иссеченных ран обычно выполняют путем создания разрезов в краниокаудальном направлении по отношению к телу лабораторного животного. Иссеченные раны могут различаться по длине, быть закрытыми или открытыми в зависимости от задач, которые стоят перед исследователем [22, 23]. Перед нанесением раны кожу испытуемого животного готовят путем выбривания шерсти и обработки 70 % этиловым спиртом. Дальнейшая последовательность действий заключается во взятии зажимом кожной складки, одномоментном иссечении предварительно отмеренного участка ножницами с образованием поверхностной овальной раны с ровными краями, расположенной по оси симметрии тела [24].

При такой модели легко создается доступ к раневому ложу в целях нанесения средств для топической терапии (фармацевтических препаратов, культуры клеток, биоматериалов, раневых повязок) с возможностью изучения их влияния на процесс заживления.

Примечательно, что раны на некоторых классических моделях эксцизии, особенно на мышах, заживают за счет сокращения, на долю которого приходится большая часть процесса закрытия. Сужение раны является одним из наиболее существенных ограничений использования животных со свободной кожей для моделирования ран человека. Для решения этой проблемы существуют определенные подходы, которые включают целенаправленный выбор анатомических участков кожи лабораторных животных с прочно прикрепленной дермой и подкожной клетчаткой (например, ухо кролика) или выполнение механической фиксации кожи с помощью определенных устройств или шин. Метод наложения шин для подавления преждевременного сокращения кожи и повышения значимости экспериментальной модели для аналогичных повреждений у человека включает в себя создание двух полнослойных ран, проходящих через *ranniculus carnosus* на спине мыши, с последующим размещением силиконовых шин

по центру и фиксацией к коже нейлоновыми нитями. Шинирующее кольцо плотно прилегает к коже вокруг раны, предотвращая сужение. Таким образом создаются условия для заживления путем образования грануляционной ткани и реэпителизации, что аналогично раневому процессу у людей [18].

Модель шинированной раны во всю толщину кожи позволяет наносить местные средства непосредственно на раневое ложе и оценить заживление при системном фармакологическом лечении. Параллельно с другими моделями заживления ран данная методика также позволяет изучать раневые процессы при различных патологических состояниях, например при дисфункции почек, используя соответствующих трансгенных мышей. Кроме того, модель шинированной раны недавно была применена на крысах для изучения гипертрофического рубцевания и новых конструкций шин.

С момента первого описания методики было предложено несколько ее модификаций, включая использование нитиноловых материалов, пластиковых кольцеобразных шин, фиксированных клеем биологических мембран и наложение адгезивной повязки на рану для предотвращения стягивания без фиксации швом и для оценки общей продолжительности эпителизации раны, ремоделирования кожи и регенеративной эпителизации. Эта модель хирургически проста в выполнении и воспроизведении, а вероятность успешной реализации при сохранении шины достигает 80–100 %. При этом, поскольку на спине каждой мыши создаются две симметричные раны, одна может служить парным внутренним контролем. Критериями исключения модели в процессе эксперимента являются раневые инфекции, перелом и частичное или полное отделение шин от кожи [10].

Еще одним методом, направленным на предотвращение преждевременного заживления ран у лабораторных животных, является фиксация краев раны путем их подшивания к подлежащим тканям. Реализация данной методики позволяет предупредить преждевременное сокращение раны, что дает возможность «стандартизировать» площадь раневой

поверхности независимо от индивидуальных особенностей процесса заживления у экспериментального животного, а также оценить воздействие изучаемого препарата [25].

Ожоговые раны – это не локальное патологическое событие, а повреждение, вызывающее структурные и функциональные нарушения во многих системах органов, в связи с этим при моделировании ожоговой раны необходимо скрупулезно изучить не только сам раневой процесс, но и параллельно происходящие патофизиологические изменения организма лабораторных животных в целом. За последние два десятилетия был разработан ряд моделей ожогов на животных для изучения различных аспектов данных травм, а также анализа особенностей патофизиологии и поиска потенциальных методов лечения [26].

Широкое распространение получила модель с ожогом горячей водой, которая рассматривается некоторыми экспертами как стандартная для воспроизведения ожогов на животных. При этом ожоги, вызванные горячими жидкостями, являются наиболее распространенными среди детей и пожилых людей [27], что делает данные фундаментальных исследований весьма актуальными для интеграции в клиническую практику. В данной модели волдыри создаются путем воздействия на фиксированный участок кожи горячей водой. Кроме того, имеется методика, состоящая в непосредственном воздействии на кожу горячей металлической пластиной. В обеих моделях волдырь можно снять, обнажив дерму и оставив открытую рану. Модели ожоговых ран могут быть использованы для изучения реэпителизации, особенностей образования грануляционной ткани, ангиогенеза, сокращения, рубцевания и биохимических процессов в зависимости от глубины ожога [1].

С. Caliari-Oliveira и соавт. описали использование модели обширного и тяжелого ожога у крыс, сравнимого с ожогом третьей степени у человека, для оценки потенциала ксеногенных мезенхимальных стромальных клеток в качестве средства, ускоряющего процесс заживления. Обширные ожоговые раны, затрагивающие три слоя кожи, были созданы

авторами легким давлением металлической пластины, нагретой до 200 °С, на область спины животного в течение 25 с. Оценку заживления ран выполняли с помощью цифровой фотофиксации в динамике эксперимента, гистопатологических анализов (оценка васкуляризации, грануляционной ткани, общих полиморфноядерных воспалительных клеток, коллагеновых волокон) и теста на миелопероксидазу [28].

Уртикарная модель – метод, который изначально был разработан для измерения концентрации наркотиков в различных участках и слоях кожи, но вскоре стал использоваться и при исследовании заживления ран. Волдырь (лат. *urtica*) образуется в результате разделения эпидермиса и дермы на базальной мембране между *lamina lucida* и *lamina densa*. После нанесения повреждения полость пузыря заполняется тканевой или интерстициальной жидкостью [29].

Уртикарная модель использовалась в течение некоторого времени для изучения различных компонентов заживления ран в клинических исследованиях: оценивалась трансэпидермальная потеря воды и определялась площадь раны. Такая модель имеет определенные преимущества перед неконтролируемыми ранами, поскольку повреждения хорошо стандартизированы и управляемы при широком спектре исследований заживления кожных ран [30].

Абразивная рана, в отличие от предыдущей, представляет собой более инвазивную модель, которая заключается в нанесении стандартизированных поверхностных ссадин путем многократного шлифования кожи хирургической щеткой до появления первых признаков точечного кровотечения. Поскольку эпидермальные клетки относительно слабо прикреплены друг к другу, с помощью этой процедуры происходит удаление почти всего эпидермиса, но при этом базальная мембрана остается интактной. Таким образом, абразивная модель позволяет получить глубину раны, сопоставимую с таковой в уртикарной модели. А поскольку базальная мембрана остается неповрежденной, такие раны заживают без образования рубцов [31].

Модели пролежней. Основной причиной пролежней является повторяющееся ишемически-реперфузионное повреждение, вызванное длительным механическим давлением, особенно в зоне костных выступов. Пролежни можно моделировать у животных с дряблой кожей, таких как крысы и мыши, путем хирургической имплантации металлической пластины под кожу с последующим периодическим сжатием кожи с помощью внешнего магнита [32].

Инфицированные (контаминированные/гнойные) раны создаются из острых моделей после внесения на поверхность последней взвеси микроорганизмов (как одного вида, так и комбинации), биопленок или инородных тел. Попадание в рану нескольких микроорганизмов, особенно тех, которые формируют биопленки, приводит к их взаимодействию, что имитирует реальные условия в гнойной ране. Данная модель пригодна для применения как у здоровых животных, так и у животных с моделью диабетической раны [33, 34].

Существуют различные варианты моделей гнойных ран: поверхностные кожные раны и раневые дефекты в толще мягких тканей (модели абсцесса или флегмоны), острые инфицированные раны, а также с замедленным заживлением, в т.ч. осложненные ишемией тканей, гипергликемией или другими факторами. Способы контаминации раневых дефектов и разновидностей вносимых возбудителей также могут отличаться, но в итоге должны приводить к одному результату – воссозданию локального воспаления тканей с формированием гнойного экссудата.

При моделировании длительно незаживающих дефектов мягких тканей важным элементом является создание нарушений локальной трофики и предотвращение естественной контракции краев раны. Это достигается различными способами: наложением жгутов, перевязкой питающих сосудов, наложением кисетных швов, а также подшиванием краев раны к различным контурам или фасциальному ложу. В связи с наличием у грызунов выраженного иммунитета для создания реальной модели гнойной раны часто приходится вызывать некроз дна и краев раны, например путем раздавливания тканей зажимом Кохера [35].

Таким образом, выбор подходящих видов животных играет ключевую роль в успешном создании моделей ран. Лабораторные крысы, мыши, кролики, а также свиньи широко используются в зависимости от задач, которые стоят перед исследователем. Моделирование кожных ран на экспериментальных животных диктует необходимость проведения всесторонних исследований. При этом экспериментально нанесенные раны могут быть различной природы, что открывает перед исследователем широкие возможности.

Методы оценки динамики раневого процесса. Прогрессирующие изменения в ранах в процессе заживления можно оценить несколькими методами, задачами каждого из которых является анализ конкретных параметров. Надлежащая оценка раны зависит от понимания патофизиологии заживления, факторов, замедляющих данный процесс, и оптимальных условий моделирования раневого ложа, необходимых для максимального заживления и достижения терапевтической эффективности исследуемых препаратов. Важными моментами являются тщательно спланированное проведение эксперимента, документирование процесса заживления самой раны и реакции окружающих тканей в динамике [30–35].

При исследовании заживления раны обычно определяют ее размер, характеристики раневого ложа, корреляцию данных показателей с показателями роста ткани, степень рубцевания и другими сосудистыми и патофизиологическими нарушениями, которые могут вызвать патологические изменения процесса репарации.

Методы оценки раневого процесса могут быть как качественными, так и количественными.

Для клинической и экспериментальной оценки раневой реэпителизации (*in vivo* и *in vitro*) применяют индекс скорости заживления ран – wound healing rate (WHR) или индекс скорости заживления язв – ulcer healing rate (UHR), которые могут быть рассчитаны по формуле

$$\text{WHR (UHR)} = (A_i - A_f) / A_i,$$

где A_i – начальная площадь раны, A_f – конечная. Полученные значения WHR (UHR)

принято выражать в произвольных единицах (обычно в диапазоне от -1,0 до 1,0) или в процентах заживления раневого дефекта (в этом случае результат из представленной выше формулы умножается на 100). При этом WHR (UHR), равный 1 или 100 %, означает полную реэпителизацию; WHR (UHR), равный 0, – отсутствие признаков реэпителизации; WHR (UHR) больше 0, но меньше 1 или 100 % – уменьшение площади раневого дефекта, а WHR меньше 0 или больше 100 % – увеличение площади исходной раневой поверхности [26–29].

Трассировка ран представляет собой недорогой, доступный и общепринятый метод, используемый как в клинических, так и в экспериментальных условиях для измерения размера раны, а последовательные сравнения трассировок позволяют отслеживать прогрессирование заживления. Для реализации данного метода на раневую поверхность накладывается прозрачная пленка, периметр раны на пленке обводится перманентным маркером. Таким образом, на основании трассировки можно выполнить измерение площади раневой поверхности.

Планиметрию ран осуществляют по методу Л.Н. Поповой, которая предложила фиксировать площадь раны, процент уменьшения площади ран и скорость заживления раневого дефекта [24, 36–39].

При визуальной оценке ран в динамике эксперимента также фиксируют сроки исчезновения отека тканей вокруг раневого дефекта, момент наступления полного очищения раны, время начала образования грануляций и эпителизации.

Хотя метод трассировки относительно неинвазивен, при его использовании существует риск возникновения боли разной степени выраженности, загрязнения раны и повреждения раневого ложа.

В качестве альтернативы предлагается *цифровая фотофиксация* раневой поверхности с последующим расчетом площади раны с помощью программного обеспечения для обработки изображений [24, 30, 32].

Фотофиксация является ценным инструментом в медицинских исследованиях (особенно связанных с моделированием кожных

ран), поскольку изображение может предоставить информацию, способствующую постановке диагноза, данные о морфологических изменениях и цветовых вариациях в процессе заживления раны как в клинических, так и в экспериментальных условиях. Метод неинвазивен и может помочь в документировании конкретного случая, в т.ч. при анализе динамики. Кроме того, цифровые фотографии могут передаваться электронным способом, что идеально подходит для дистанционного лечения ран и междисциплинарного анализа ситуации [1].

При съемке важно использовать камеру с высоким разрешением; количество пикселей (наименьшего логического элемента двумерного цифрового изображения в растровой графике) должно быть достаточно большим (чем больше пикселей, тем больше деталей). Более того, изображения с высоким разрешением позволяют четко идентифицировать рост эпителия по краям раны, повышая надежность результатов [1, 40].

Отметим также, что современные программы для мобильных устройств и персональных компьютеров, используемые для проведения планиметрических исследований, могут служить хорошей заменой традиционным методикам. Использование цифровых технологий позволяет сократить время измерения площади раневой поверхности и уменьшить контакт с раной, что снижает вероятность ее инфицирования [40].

При получении изображений необходимо соблюдать определенные требования. Так, для предотвращения неточности визуального восприятия необходимо стандартизировать расстояние, на котором расположена камера. Фотографии должны быть сделаны перпендикулярно поверхности раны, поскольку неперпендикулярные изображения могут значительно занижать/искажать реальную площадь. Освещение не должно фокусироваться непосредственно на ложе раны во избежание отражения. Использование вспышки камеры не рекомендуется, поскольку может вызвать появление бликов или теней на изображении. Штангенциркуль или линейка должны располагаться рядом с

раной. Стандартизированный фотографический протокол позволяет выполнить последующий компьютерный анализ и количественную оценку площади раны: после фотографирования изображение может быть открыто с помощью программного обеспечения, которое преобразует количество пикселей в квадратные сантиметры, позволяя количественно оценить площадь раны [1].

Фотографии, полученные на разных сроках после операции, можно обрабатывать в программе Adobe Photoshop CC: обводить раневую поверхность по краю, измерять ее площадь, а также площадь околораневой зоны (путем соединения плавной линией нанесенных тушью меток внутренней окружности, которая находится на 5 мм медиальнее краев раны) [19].

Еще одним неинвазивным методом оценки заживления ран является *биофизический анализ*. К нему относят оптическую когерентную томографию (ОКТ), конфокальную лазерную сканирующую микроскопию (confocal laser scanning microscopy, CLSM) и диффузную спектроскопию ближнего инфракрасного диапазона (diffuse near-infrared spectroscopy, DNIRS).

ОКТ – новая технология диагностики и мониторинга воспалительных дерматологических состояний, которая позволяет генерировать изображения кожной архитектуры с высоким разрешением в режиме реального времени.

N.S. Greaves и соавт. сравнили ОКТ с гистологической оценкой заживления ран *in vivo*, чтобы определить уровень валидности методики в отношении воспаления, пролиферации и ремоделирования. Результаты были сопоставимы, и авторы предположили, что ОКТ может являться диагностической альтернативой пункционной биопсии [36].

M.T. Tsai и соавт. использовали ОКТ для изучения заживления кожных ран после воздействия неабляционных и абляционных фракционных лазеров *in vivo*. Исследователи отсканировали обработанные участки кожи в разные моменты времени и разработали алгоритм для количественной оценки морфологических изменений на разной глубине ткани в процессе заживления [37].

E.C. Sattler с соавт. провели исследование, чтобы определить, можно ли использовать ОКТ для количественной оценки кинетики раневого процесса. Также авторы сравнили ОКТ и CLSM и пришли к выводу, что ОКТ позволяет визуализировать изменения кожи на большей глубине [38].

DNIRS – это современная технология, с помощью которой можно измерить уровень кислорода в крови в области раны. DNIRS предполагает применение модулированного света частотой 70 МГц в диагностическом окне (650–900 нм). Методика используется для количественной оценки концентрации окси- и дезоксигемоглобина в раневом ложе, изменение которой с течением времени может показывать тенденцию к заживлению или отсутствию таковой [1].

Гистопатологический анализ ран – это очень полезный инструмент для мониторинга прогресса заживления в ходе лечения, лучшего понимания патофизиологии незаживающих ран, оценки морфологических изменений и помощи в постановке диагноза. С клинической точки зрения лучшим местом для биопсии, необходимой для проведения данного анализа, является край раны, поскольку именно там имеется возможность сравнить измененный участок с окружающей недискредитированной кожей. В лабораторных условиях биопсия может охватывать всю рану, включая края. Сразу после сбора образцы ткани помещают в специальные растворы (например, 10 % формальдегид), чтобы сохранить их целостность и клеточную структуру. Далее образцы ткани проходят несколько этапов гистологической обработки. Гистопатологический анализ ран обычно включает количественное определение лейкоцитов (макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов) для оценки выраженности фазы воспаления; кровеносных сосудов для оценки ангиогенеза; фибробластов и коллагена. Оценка коллагеновых волокон важна, поскольку их расположение и ориентация играют значимую роль на этапе ремоделирования и именно от них зависит окончательный вид рубца после полного заживления раны [22, 41–50].

Рутинно на всех моделях животных при воссоздании раневого процесса изучают объем сформированной полости, площадь раневой поверхности, микрофлору ран, морфологические изменения в ране на 7-е сут. Так, при гистологическом исследовании модели асептической раны было отмечено, что стенка капсулы представляет собой грануляционную ткань, содержащую большое количество тонкостенных полнокровных сосудов. Клеточный инфильтрат, окружающий рану, как правило, образован преимущественно нейтрофильными гранулоцитами с небольшой примесью лимфомакрофагального клеточного компонента, а также фибробластов. Некоторые исследователи отмечают также инфильтрацию окружающую рану тканей фибрином [42].

Иммунологические методы. В рамках сложного каскада биологических событий при заживлении ран важной является оценка взаимодействия клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом. Одними из компонентов межклеточной коммуникации *in vivo* являются растворимые или мембраносвязанные факторы (цитокины и факторы роста), которые стимулируют эндогенные механизмы репарации, передавая сигналы клеткам и приводя к функциональному восстановлению поврежденных тканей. Эти сигнальные молекулы могут быть идентифицированы и количественно определены с помощью иммуногистохимического и иммуноферментного анализов [1].

Иммуноокрашивание (иммуногистохимия) раневой ткани применяется для идентификации молекулярных поверхностных маркеров, цитокинов и факторов роста, имеющих значение для прогноза прогрессирования или регрессирования заживления раны. Окрашивание может быть проведено с использованием либо криоконсервированных, либо пропитанных парафином срезов тканей. Иммуногистохимия включает в себя обнаружение связанного антитела, а также его связывание с представляющим интерес антигеном [51, 52].

Иммуноферментный анализ (ИФА) – распространенный лабораторный метод, используемый для измерения концентрации анализи-

руемого вещества (обычно антител или антигенов) в растворе. ИФА позволяет количественно оценить важные компоненты заживления, такие как цитокины и факторы роста [1].

После забора биопсийного материала последний помещают в пробирку с буферной средой (ингибитором протеазы для ИФА), гомогенизируют и центрифугируют. Для анализов используют гомогенаты тканей или супернатанты клеточных культур.

К числу наиболее изучаемых цитокинов и факторов роста при исследовании заживления ран относят провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , гамма-интерферон, противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- β 1, фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов [53].

Биохимические методы также могут быть применимы для мониторинга прогрессирования заживления экспериментальных ран. С этой целью предложены изучение содержания гидроксипролина, N-ацетилглюкозаминидазы, миелопероксидазный анализ и оценка профиля окислительного стресса.

Анализ на гидроксипролин. Коллаген является основным белковым компонентом соединительной ткани и состоит в основном из глицина, пролина и гидроксипролина. Синтез коллагена требует гидроксирования лизина и пролина, а также сопутствующих факторов, таких как двухвалентное железо и витамин С. При расщеплении коллагена высвобождаются свободный гидроксипролин и его пептиды. Следовательно, гидроксипролин может выступать в качестве биохимического маркера, отражающего содержание тканевого коллагена и индекс оборота коллагена. При этом увеличение концентрации гидроксипролина указывает на повышенный синтез коллагена, что соответствует ускоренному заживлению ран [54, 55].

Гидроксипролин может определяться в ткани (биоптатах) и в супернатантах клеточных культур. Измерение содержания гидроксипролина может быть выполнено колориметри-

ческими и ферментативными методами, высокоэффективной жидкостной хроматографией, газовой хромато-масс-спектрометрией. Все упомянутые методы имеют в своем составе две общие стадии: гидролиз образца либо сильной кислотой, либо щелочью с выделением гидроксипролина и определение свободной аминокислоты колориметрическими и флуориметрическими методами [54, 55].

Миелопероксидазный анализ позволяет исследовать набор и накопление нейтрофилов в тканях и оценить воспалительную фазу заживления раны. Миелопероксидаза является членом суперсемейства пероксидаз-циклооксигеназ. Это протеолитический фермент, присутствующий в цитоплазматических гранулах полиморфноядерных нейтрофилов и участвующий во врожденных механизмах иммунной защиты [56].

Проточная цитометрия – еще один метод, который может предоставить информацию во время исследований, связанных с привлечением клеток в ответ на лечение при заживлении ран. Эта технология одновременно измеряет и анализирует множество физических характеристик отдельных частиц (как правило, клеток), когда они проходят в потоке жидкости через луч света. Относительный размер частицы, относительная зернистость или внутренняя сложность, а также относительная интенсивность флуоресценции определяются системой оптико-электронной связи, которая регистрирует, как клетка или частица рассеивает падающий лазерный луч и флуоресцирует [57].

Исследование заживления ран методом проточной цитометрии сосредоточено на эндотелиальных и иммунных клетках, которые особенно важны для восстановления капиллярной сети и защиты от раневого бактериального обсеменения. Наиболее часто исследуемыми маркерами человека являются эндотелиальные клетки-предшественники (CD133), эндотелиальные клетки (CD31, CD34 и VEGFR-2), макрофаги (CD68), Т-клетки (CD3, CD4, CD8) и В-клетки (CD20). Те же клетки могут быть изучены на животных моделях, но в зависимости от вида животных (мышь, крыса, кролик)

должны использоваться соответствующие антитела [58].

Таким образом, оценка процесса заживления раневой поверхности включает визуальные наблюдения за изменениями внешнего вида раны (скорость заживления, формирование рубцов и наличие признаков локального воспаления). Актуальными остаются и методы морфологической оценки тканей, включая гистологические и цитологические анализы, а также исследование биохимических маркеров для детального изучения изменений на клеточном уровне и в биохимических процессах. Все это помогает лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов заживления, что в свою очередь способствует разработке методов лечения.

Выведение животных из эксперимента и контрольные точки исследований. Для гистологического исследования принято иссекать участок раны испытуемого животного вместе с окружающими тканями. Животных при этом принято гуманно выводить из эксперимента следующими методами: краниальной дислокацией под наркозом, передозировкой диэтилового эфира, наркотизацией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата) с последующим вскрытием правого желудочка сердца [19, 22, 25, 41, 43]. Исследуемые участки кожи лабораторного животного, включающие рану с зоной окружающих интактных тканей, фиксируют в буферном нейтральном растворе 10,0 % формалина, обезживают в спиртах возрастающей концентрации, пропитывают кислотой и заключают в парафин.

Многочисленные исследования позволили определить основные контрольные точки. Так, при выборе грызунов в качестве лабораторных моделей чаще придерживаются следующих сроков: 0-е сут – моделирование ран, проведение измерений и инструментальных исследований, а также применение методов лекарственного воздействия; 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 14-е сут – визуальный осмотр, взвешивание животных и оценка динамики размеров и состояния ран; 3-и, 7-е, 14-е, 20-е 30-е сут – дни вывода (в зависимости от задачи эксперимента), проведение инструментальных исследу-

дований и подготовка ран для последующей морфометрии. При этом на протяжении всего эксперимента осуществляют оценку общего состояния лабораторных животных, анализ потребления корма и воды, поведения [19, 22, 41, 43].

Заключение. Эксперименты по изучению раневого процесса, осуществляемые на лабораторных животных, имеют большие перспективы в биомедицине. Однако некоторые выводы недавно были поставлены под сомнение, поскольку полученные результаты показали, что модель на грызунах не в полном объеме имитирует воспалительные реакции человека. При этом создание животной модели, в полной мере отражающей сложность и неоднородность хронических ран у человека, может оказаться недостижимой целью, поскольку процессы заживления у человека являются результатом взаимодействия многих факторов, как внутренних, так и внешних.

Отметим также, что ни одна животная модель не может быть применима для решения всех вопросов, касающихся заживления ран. Выбор должен зависеть от задачи, стоящей перед исследователем, и от предполагаемого результата эксперимента. Поэтому исследования на животных требуют глубокого понимания сильных и слабых сторон экспериментальной модели, а также патофизиологических механизмов воспроизводимой травмы.

Несмотря на свои ограничения рациональные исследования на экспериментальных животных остаются одним из наиболее полезных инструментов, помогающих получить ответ на разнообразные вопросы, касающиеся основ раневого процесса. Проведение исследований на животных моделях продолжает способствовать получению бесценной информации, которую можно экстраполировать на раневой процесс у человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Сергацкий К.И., Никольский В.И.

Литературный поиск, обработка материала: Миронов М.М., Захаров А.Д.

Анализ литературных данных: Федорова М.Г., Романова В.С.

Написание и редактирование текста: Сергацкий К.И., Миронов М.М.

Литература

1. Masson-Meyers D.S, Andrade T.A.M., Caetano G.F., Guimaraes F.R., Leite M.N., Leite S.N., Frade M.A.C. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020; 101 (1-2): 21–37. DOI: 10.1111/iep.12346.
2. Elliot S., Wikramanayake T.C., Jozic I., Tomic-Canic M. A Modeling Conundrum: Murine Models for Cutaneous Wound Healing. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 736–740. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.001.
3. Andrade T.A., Iyer A., Das P.K., Foss N.T., Garcia S.B., Coutinho-Netto J., Jordão Jr. A.A., Frade M.A.C. The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves healing in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44: 1036–1047.
4. Leite S.N., Leite M.N., Caetano G.F., Ovidio P.P., Jordao Junior A.A., Frade M.A. Phototherapy improves wound healing in rats subjected to high-fat diet. *Lasers Med Sci.* 2015; 30: 1481–1488.
5. Masson-Meyers D.S., Bumah V.V., Enwemeka C.S. Blue light does not impair wound healing in vitro. *J Photochem Photobiol B.* 2016; 160: 53–60.
6. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К., Демьяненко И.А. Моделирование заживления ран кожи. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2020; 10 (4): 64–71. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71.
7. Zindle J.K., Wolinsky E., Bogie K.M. A review of animal models from 2015 to 2020 for preclinical chronic wounds relevant to human health. *J Tissue Viability.* 2021; 30 (3): 291–300. DOI: 10.1016/j.jtv.2021.05.006.
8. Stephens P., Caley M., Peake M. Alternatives for animal wound model systems In: Gourdie R.G., Myers T.A., eds. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols.* New York, NY: Humana Press; 2013: 177–201.

9. *Nauta A.C., Gurtner G.C., Longaker M.T.* Adult stem cells in small animal wound healing models. In: Gourdie R.G., Myers T.A., eds. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press; 2013: 81–98.
10. *Grambow E., Sorg H., Sorg C.G.G., Strüder D.* Experimental Models to Study Skin Wound Healing with a Focus on Angiogenesis. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9 (3): 55. DOI: 10.3390/medsci9030055.
11. *Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Стручков А.А., Ежеская А.А., Загреков В.И., Соснина Л.Н., Загайнова Е.В.* Модель биомедицинского клеточного продукта для доклинических исследований на крупном лабораторном животном. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 142–156.
12. *Zomer H.D., Trentin A.G.* Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci*. 2018; 90 (1): 3–12. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.009.
13. *Grada A., Mervis J., Falanga V.* Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (10): 2095–2105.e1. DOI: 10.1016/j.jid.2018.08.005.
14. *Dorsett-Martin W.A.* Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*. 2004; 12 (6): 591–599. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x.
15. *Dunn L., Prosser H.C., Tan J.T., Vanags L.Z., Ng M.K., Bursill C.A.* Murine model of wound healing. *J Vis Exp*. 2013; 75: e50265. DOI: 10.3791/50265.
16. *Довнар Р.И.* Нюансы выбора экспериментального животного для моделирования процесса заживления кожной раны. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020; 18 (4): 429–435.
17. *Смотрин С.М., Довнар Р.И., Васильков А.Ю., Прокопчик Н.И., Иоскевич Н.Н.* Влияние перевязочного материала, содержащего наночастицы золота или серебра, на заживление экспериментальной раны. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012; 1 (37): 75–80.
18. *Wang X., Ge J., Tredget E.E., Wu Y.* The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation. *Nat Protoc*. 2013; 8 (2): 302–329. DOI: 10.1038/nprot.2013.002.
19. *Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б.* Количественная характеристика полноты регенерации кожи при заживлении раны на спине и животе крыс. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2016; 1 (17): 27–36.
20. *Peplow P.V., Chung T.Y., Baxter G.D.* Laser photobiomodulation of proliferation of cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28: S3–S40.
21. *Довнар Р.И.* Моделирование кожных ран в эксперименте. *Новости хирургии*. 2021; 29 (4): 480–489.
22. *Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Артюшкова Е.Б., Литвицкий П.Ф., Васин В.И., Синельникова Т.Г., Гладченко М.П., Крюков А.А., Аниканов А.В., Каплин А.Н., Наумзада М.Д.З., Ступин В.А.* Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64 (3): 54–63. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.54-63.
23. *Neves L.M.G., Wilgus T.A., Bayat A.* In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Approaches for Investigation of Skin Scarring: Human and Animal Models. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023; 12 (2): 97–116. DOI: 10.1089/wound.2021.0139.
24. *Трофимец Е.И., Гуцин Я.А., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Мамыкин С.М.* Изучение ранозаживляющего действия образца оружейного масла на модели кожной раны у крыс. *Фармация*. 2020; 69 (8): 43–49.
25. *Melnikova N., Balakireva A., Orekhov D., Kamorin D., Didenko N., Malygina D., Knyazev A., Novopoltsev D., Solovyeva A.* Zinc Oxide Nanoparticles Protected with Terpenoids as a Substance in Redox Imbalance Normalization in Burns. *Pharmaceuticals*. 2021; 14: 492. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14060492>.
26. *Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G.* Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71 (17): 3241–3255. DOI: 10.1007/s00018-014-1612-5.
27. *Clouatre E., Pinto R., Banfield J., Jeschke M.G.* Incidence of hot tap water scalds after the introduction of regulations in ontario. *J Burn Care Res*. 2013; 34 (2): 243–248.
28. *Caliari-Oliveira C., Yaochite J.N., Ramalho L.Z.N., Palma P.V.B., Carlos D., Cunha F. de Q., De Souza D.A., Cipriani Frade M.A., Covas D.T., Malmegrim K.C.R., Oliveira M.C., Voltarelli J.C.* Xenogeneic mesenchymal stromal cells improve wound healing and modulate the immune response in an extensive burn model. *Cell Transplant*. 2016; 25: 201–215.

29. Escobar Chávez J., Bonilla Martínez D., Villegas González M., Molina Trinidad E., Casas Alancaster N., Revilla Vázquez A. Microneedles: a valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51: 964–977.
30. Kottner J., Hillmann K., Fimmel S., Seité S., Blume Peytavi U. Characterisation of epidermal regeneration in vivo: a 60 day follow up study. *J Wound Care.* 2013; 22: 395–400.
31. Wigger Alberti W., Kuhlmann M., Ekanayake S., Wilhelm D. Using a novel wound model to investigate the healing properties of products for superficial wounds. *J Wound Care.* 2009; 18: 123–131.
32. Wassermann E., van Griensven M., Gestaltner K., Oehlinger W., Schrei K., Redl H. A chronic pressure ulcer model in the nude mouse. *Wound Repair Regen.* 2009; 17 (4): 480–484. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00502.x.
33. Seaton M., Hocking A., Gibran N.S. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J.* 2015; 56 (1): 127–138. DOI: 10.1093/ilar/ilv016.
34. Dai T., Kharkwal G.B., Tanaka M., Huang Y.Y., Bil de Arce V.J., Hamblin M.R. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence.* 2011; 2 (4): 296–315. DOI: 10.4161/viru.2.4.16840.
35. Зайцев А.Е., Асанов О.Н., Мясников Н.И. Опыт моделирования трофической гнойной раны в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2023; 16: 4: 310–315. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-4-310-315.
36. Greaves N.S., Benatar B., Whiteside S., Alonso-Rasgado T., Baguneid M., Bayat A. Optical coherence tomography: a reliable alternative to invasive histological assessment of acute wound healing in human skin. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 840–850.
37. Tsai M.T., Yang C.H., Shen S.C., Lee Y.J., Chang F.Y., Feng C.S. Monitoring of wound healing process of human skin after fractional laser treatments with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2013; 4: 2362–2375.
38. Sattler E.C., Poloczek K., Kastle R., Welzel J. Confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography for the evaluation of the kinetics and quantification of wound healing after fractional laser therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: e165–e173.
39. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Суковатых Б.С., Чекмарева М.С., Жилиева Л.В. Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (3): 29–36.
40. Боков Д.А., Михайлов Н.О., Лаптиёва А.Ю., Горюшкина Е.С. Современные способы измерения площади раневой поверхности и их сравнение между собой. *Молодежный инновационный вестник.* 2023; 12 (2): 14–16.
41. Степенко Ю.В., Солдатов В.О., Затолокина М.А., Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Демиденко А.Н., Ивахно Е.Н., Сарычева М.В., Покровский М.В. Стимуляция репарации в модели линейной раны у крыс гелем с Бишофитом. *Фармация и фармакология.* 2019; 7 (1): 42–52. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-42-52.
42. Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Исянова Д.Р. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019; 26 (2): 18–25.
43. Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гуменюк А.С., Гайворонская Т.В., Караблина С.Я., Поморцев А.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Григорьев Т.Е. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28 (3): 78–96.
44. Binsuwaidan R., Elekhaway E., Elseady W.S., Keshk W.A., Shoeib N.A., Attallah N.G.M., Mokhtar F.A., Abd El Hadi S.R., Ahmed E., Magdeldin S., Negm W.A. Antibacterial activity and wound healing potential of *Cycas thouarsii* R.Br n-butanol fraction in diabetic rats supported with phytochemical profiling. *Biomed Pharmacother.* 2022; 155: 113763. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113763.
45. Tsukamoto T., Pape H.C. Animal models for trauma research: what are the options? *Shock.* 2009; 31 (1): 3–10. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31817fdabf.
46. Seaton M., Hocking A., Gibran N.S. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J.* 2015; 56 (1): 127–138. DOI: 10.1093/ilar/ilv016.
47. Grey J.E., Enoch S., Harding K.G. Wound assessment. *BMJ.* 2006; 332: 285–288.
48. Robson M.C., Barbul A. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2006; 14: 647–648.

49. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br J Health Psychol.* 2011; 16 (Pt. 1): 1–32. DOI: 10.1348/135910710X524633.
50. Planz V., Franzen L., Windbergs M. Novel in vitro approaches for the simulation and analysis of human skin wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015; 28: 91–96.
51. Andrade T.A., Aguiar A.F., Guedes F.A., Leite M.N., Caetano G.F., Coelho E.B., Das P.K., Frade M.A. Ex vivo model of human skin (hOSEC) as alternative to animal use for cosmetic tests. *Procedia Eng.* 2015; 110: 67–73.
52. Terra V.A., Souza-Neto F.P., Frade M.A.C., Ramalho L.N.Z., Andrade T.A.M., Pasta A.A.C., Conchon A.C., Guedes F.A., Luiz R.C., Cecchini R., Cecchini A.L. Genistein prevents ultraviolet B radiation-induced nitrosative skin injury and promotes cell proliferation. *J Photochem Photobiol B.* 2015; 144: 20–27.
53. Okuma C.H., Andrade T.A., Caetano G.F., Finci L.I., Maciel N.R., Topan J.F., Cefali L.C., Polizello A.C.M., Carlo T., Rogerio A.P., Spadaro A.C.C., Isaac V.L.B., Frade M.A.C., Rocha-Filho P.A. Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 71: 62–72.
54. Amirthalingam E., Rodrigues M., Casal-Dujat L., Calpena A.C., Amabilino D.B., Ramos-López D., Pérez-García. Macrocyclic imidazolium-based amphiphiles for the synthesis of gold nanoparticles and delivery of anionic drugs. *J Colloid Interface Sci.* 2015; 437: 132–129.
55. Caetano G.F., Fronza M., Leite M.N., Gomes A., Frade M.A. Comparison of collagen content in skin wounds evaluated by biochemical assay and by computer-aided histomorphometric analysis. *Pharm Biol.* 2016; 3: 1–5.
56. Nauseef W.M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol.* 2014; 16: 1146–1155.
57. Tsuji J.M., Whitney J.D., Tolentino E.J., Perrin M.E., Swanson P.E. Evaluation of cellular wound healing using flow cytometry and expanded polytetrafluoroethylene implants. *Wound Repair Regen.* 2010; 18: 335–340.
58. Caetano G.F., Frade M.A., Andrade T.A., Leite M.N., Bueno C.Z., Moraes Á.M., Ribeiro-Paes J.T. Chitosan-alginate membranes accelerate wound healing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015; 103: 1013–1022.

Поступила в редакцию 24.03.2024; принята 17.10.2024.

Авторский коллектив

Сергачский Константин Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: sergatsky@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-8244>.

Мионов Михаил Михайлович – аспирант кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: mhlmi-onovm@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3244-2611>.

Никольский Валерий Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: pmisurg@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-580X>.

Федорова Мария Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Морфология» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: fedorovamerry@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-8460>.

Романова Валерия Сергеевна – студентка Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: valerochka.romanova.00@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9789-5194>.

Захаров Артем Дмитриевич – аспирант кафедры «Хирургия» Медицинского института, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: dart_wood@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9246-2824>.

Образец цитирования

Сергацкий К.И., Миронов М.М., Никольский В.И., Федорова М.Г., Романова В.С., Захаров А.Д. Особенности планирования эксперимента по изучению раневого процесса. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 50–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-50-69.

PECULIARITIES OF PLANNING AN EXPERIMENT TO STUDY THE WOUND PROCESS

**K.I. Sergatskiy, M.M. Mironov, V.I. Nikol'skiy, M.G. Fedorova,
V.S. Romanova, A.D. Zakharov**

Penza State University, Penza, Russia

Experimental models play an important role in studying skin wound healing, developing new treatment modes, and analyzing the effectiveness of existing methods. However, there are some issues and limitations that should be considered when conducting and interpreting medical trials.

One of the main difficulties is the diversity of the existing models. Some may not fully reflect human life processes, which makes it difficult to transfer research results into clinical practice.

Vague standardization and a large number of experimental options complicate the research. Some methods are not enough sensitive or specific, which may lead to erroneous results.

This article is a review of some most common animal wound models. The authors consider the basic principles of experimental design, including the choice of appropriate animal models, and methods for evaluating skin wounds in laboratory animals. Despite limitations, rational experimental animal studies remain one of the most useful tools for answering a variety of questions on the fundamentals of wound healing. The study and adaptation of animal wound models may contribute to the development of effective wound treatment modes.

Key words: wounds, animal wound model, animal models, wound assessment methods.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I.

Literary search, data processing: Mironov M.M., Zakharov A.D.

Literature analysis: Fedorova M.G., Romanova V.S.

Text writing and editing: Sergatskiy K.I., Mironov M.M.

References

1. Masson-Meyers D.S, Andrade T.A.M., Caetano G.F., Guimaraes F.R., Leite M.N., Leite S.N., Frade M.A.C. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol*. 2020; 101 (1-2): 21–37. DOI: 10.1111/iep.12346.
2. Elliot S., Wikramanayake T.C., Jozic I., Tomic-Canic M. A Modeling Conundrum: Murine Models for Cutaneous Wound Healing. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (4): 736–740. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.001.
3. Andrade T.A., Iyer A., Das P.K., Foss N.T., Garcia S.B., Coutinho-Netto J., Jordão Jr. A.A., Frade M.A.C. The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves healing in mice. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44: 1036–1047.
4. Leite S.N., Leite M.N., Caetano G.F., Ovidio P.P., Jordao Junior A.A., Frade M.A. Phototherapy improves wound healing in rats subjected to high-fat diet. *Lasers Med Sci*. 2015; 30: 1481–1488.
5. Masson-Meyers D.S., Bumah V.V., Enwemeka C.S. Blue light does not impair wound healing in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 2016; 160: 53–60.
6. Tsubulevskiy A.Yu., Dubovaya T.K., Dem'yanenko I.A. Modelirovanie zazhivleniya ran kozhi [Models of wound healing]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2020; 10 (4): 64–71. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71 (in Russian).

7. Zindle J.K., Wolinsky E., Bogie K.M. A review of animal models from 2015 to 2020 for preclinical chronic wounds relevant to human health. *J Tissue Viability*. 2021; 30 (3): 291–300. DOI: 10.1016/j.jtv.2021.05.006.
8. Stephens P., Caley M., Peake M. Alternatives for animal wound model systems In: Gourdie R.G., Myers T.A., eds. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press; 2013: 177–201.
9. Nauta A.C., Gurtner G.C., Longaker M.T. Adult stem cells in small animal wound healing models. In: Gourdie R.G., Myers T.A., eds. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press; 2013: 81–98.
10. Grambow E., Sorg H., Sorg C.G.G., Strüder D. Experimental Models to Study Skin Wound Healing with a Focus on Angiogenesis. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9 (3): 55. DOI: 10.3390/medsci9030055.
11. Egorikhina M.N., Aleynik D.Ya., Rubtsova Yu.P., Charykova I.N., Struchkov A.A., Ezhevskaya A.A., Zagrekov V.I., Sosnina L.N., Zagaynova E.V. Model' biomeditsinskogo kletochного produkta dlya doklinicheskikh issledovaniy na krupnom laboratornom zhivotnom [Biomedical cell product model for preclinical studies carried out on a large laboratory animal]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (1): 142–156 (in Russian).
12. Zomer H.D., Trentin A.G. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci*. 2018; 90 (1): 3–12. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.009.
13. Grada A., Mervis J., Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (10): 2095–2105.e1. DOI: 10.1016/j.jid.2018.08.005.
14. Dorsett-Martin W.A. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*. 2004; 12 (6): 591–599. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x.
15. Dunn L., Prosser H.C., Tan J.T., Vanags L.Z., Ng M.K., Bursill C.A. Murine model of wound healing. *J Vis Exp*. 2013; 75: e50265. DOI: 10.3791/50265.
16. Dovnar R.I. Nyuansy vybora eksperimental'nogo zhivotnogo dlya modelirovaniya protsessa zazhivleniya kozhnoy rany [Nuances of the choice of experimental animals for modeling the healing process of the skin wound]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; 18 (4): 429–435 (in Russian).
17. Smotrin S.M., Dovnar R.I., Vasil'kov A.Yu., Prokopchik N.I., Ioskevich N.N. Vliyanie perevyazochnogo materiala, sodержashchego nanochastitsy zolota ili serebra, na zazhivlenie eksperimental'noy rany [Effect of bandaging material containing gold and silver nanoparticles on the experimental wound healing]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 1 (37): 75–80 (in Russian).
18. Wang X., Ge J., Tredget E.E., Wu Y. The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation. *Nat Protoc*. 2013; 8 (2): 302–329. DOI: 10.1038/nprot.2013.002.
19. Kananykhina E.Yu., Bol'shakova G.B. Kolichestvennaya kharakteristika polnoty regeneratsii kozhi pri zazhivlenii rany na spine i zhivote krysa [Quantitative characteristics of skin regeneration during wound healing on the back and abdomen of rats]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2016; 1 (17): 27–36 (in Russian).
20. Peplow P.V., Chung T.Y., Baxter G.D. Laser photobiomodulation of proliferation of cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28: S3–S40.
21. Dovnar R.I. Modelirovanie kozhnykh ran v eksperimente [Modeling of skin wounds in laboratory animals]. *Novosti khirurgii*. 2021; 29 (4): 480–489 (in Russian).
22. Silina E.V., Manturova N.E., Artyushkova E.B., Litvitskiy P.F., Vasin V.I., Sinel'nikova T.G., Gladchenko M.P., Kryukov A.A., Anikanov A.V., Kaplin A.N., Naimzada M.D.Z., Stupin V.A. Dinamika zazhivleniya kozhnoy rany pri primenenii in'ektsionnykh stimulyatorov regeneratsii u krysa [Dynamics of skin wound healing with the use of injectable regeneration stimulators in rats]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64 (3): 54–63. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.54-63 (in Russian).
23. Neves L.M.G., Wilgus T.A., Bayat A. In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Approaches for Investigation of Skin Scarring: Human and Animal Models. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023; 12 (2): 97–116. DOI: 10.1089/wound.2021.0139.
24. Trofimets E.I., Gushchin Ya.A., Kryshen' K.L., Makarova M.N., Mamykin S.M. Izuchenie ranozazhivlyayushchego deystviya obraztsa oruzheynogo masla na modeli kozhnoy rany u krysa [Study of the

- wound healing effects of a gun oil sample on a rat skin wound model]. *Farmatsiya*. 2020; 69 (8): 43–49 (in Russian).
25. Melnikova N., Balakireva A., Orekhov D., Kamorin D., Didenko N., Malygina D., Knyazev A., Novopol'tsev D., Solovyeva A. Zinc Oxide Nanoparticles Protected with Terpenoids as a Substance in Redox Imbalance Normalization in Burns. *Pharmaceuticals*. 2021; 14: 492. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14060492>.
 26. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71 (17): 3241–3255. DOI: 10.1007/s00018-014-1612-5.
 27. Clouatre E., Pinto R., Banfield J., Jeschke M.G. Incidence of hot tap water scalds after the introduction of regulations in ontario. *J Burn Care Res*. 2013; 34 (2): 243–248.
 28. Caliari-Oliveira C., Yaochite J.N., Ramalho L.Z.N., Palma P.V.B, Carlos D., Cunha F. de Q., De Souza D.A, Cipriani Frade M.A., Covas D.T., Malmegrim K.C.R., Oliveira M.C., Voltarelli J.C. Xenogeneic mesenchymal stromal cells improve wound healing and modulate the immune response in an extensive burn model. *Cell Transplant*. 2016; 25: 201–215.
 29. Escobar Chávez J., Bonilla Martínez D., Villegas González M., Molina Trinidad E., Casas Alancaster N., Revilla Vázquez A. Microneedles: a valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51: 964–977.
 30. Kottner J., Hillmann K., Fimmel S., Seité S., Blume Peytavi U. Characterisation of epidermal regeneration in vivo: a 60 day follow up study. *J Wound Care*. 2013; 22: 395–400.
 31. Wigger Alberti W., Kuhlmann M., Ekanayake S., Wilhelm D. Using a novel wound model to investigate the healing properties of products for superficial wounds. *J Wound Care*. 2009; 18: 123–131.
 32. Wassermann E., van Griensven M., Gestaltner K., Oehlinger W., Schrei K., Redl H. A chronic pressure ulcer model in the nude mouse. *Wound Repair Regen*. 2009; 17 (4): 480–484. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00502.x.
 33. Seaton M., Hocking A., Gibran N.S. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J*. 2015; 56 (1): 127–138. DOI: 10.1093/ilar/ilv016.
 34. Dai T., Kharkwal G.B., Tanaka M., Huang Y.Y., Bil de Arce V.J., Hamblin M.R. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence*. 2011; 2 (4): 296–315. DOI: 10.4161/viru.2.4.16840.
 35. Zaytsev A.E., Asanov O.N., Myasnikov N.I. Opyt modelirovaniya troficheskoj gnoynoy rany v eksperimente [Simulation of a trophic purulent wound: An experimental study]. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. 2023; 16: 4: 310–315. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-4-310-315 (in Russian).
 36. Greaves N.S., Benatar B., Whiteside S., Alonso-Rasgado T., Baguneid M., Bayat A. Optical coherence tomography: a reliable alternative to invasive histological assessment of acute wound healing in human skin. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 840–850.
 37. Tsai M.T., Yang C.H., Shen S.C., Lee Y.J., Chang F.Y., Feng C.S. Monitoring of wound healing process of human skin after fractional laser treatments with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2013; 4: 2362–2375.
 38. Sattler E.C., Poloczek K., Kastle R., Welzel J. Confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography for the evaluation of the kinetics and quantification of wound healing after fractional laser therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: e165-e173.
 39. Grigor'yan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Sukovatykh B.S., Chekmareva M.S., Zhilyaeva L.V. Mnogokomponentnoe ranevoe pokrytie v lechenii eksperimental'noy gnoynoy rany [Multicomponent wound coating in treatment of an experimental, purulent wound]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2019; 18 (3): 29–36 (in Russian).
 40. Bokov D.A., Mikhaylov N.O., Laptieva A.Yu., Goryushkina E.S. Sovremennye sposoby izmereniya ploshchadi ranevoy poverkhnosti i ikh sravnenie mezhdu soboy [Modern methods of measuring the wound surface area and their comparison with each other]. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2023; 12 (2): 14–16 (in Russian).
 41. Stepenko Yu.V., Soldatov V.O., Zatulokina M.A., Mayorova A.V., Sysuev B.B., Demidenko A.N., Ivakhno E.N., Sarycheva M.V., Pokrovskiy M.V. Stimulyatsiya reparatsii v modeli lineynoy rany u krysgolem s Bishofitom [Stimulation of reparation in a linear wound model in rats by Bischofit gel]. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2019; 7 (1): 42–52. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-42-52 (in Russian).
 42. Gumenyuk S.E., Gayvoronskaya T.V., Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Isyanova D.R. Modelirovanie ranevogo protsessa v eksperimental'noy khirurgii [Simulation the wound process in experimental surgery]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2019; 26 (2): 18–25 (in Russian).

43. Ushmarov D.I., Gumenyuk S.E., Gumenyuk A.S., Gayvoronskaya T.V., Karablina S.Ya., Pomortsev A.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Grigor'ev T.E. Sravnitel'naya otsenka mnogofunktsional'nykh ranevykh pokrytiy na osnove khitozana: mnogoetapnoe randomizirovannoe kontroliruemoe eksperimental'noe issledovanie [Comparative evaluation of chitosan-based multifunctional wound dressings: A multistage randomised controlled experimental trial]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2021; 28 (3): 78–96 (in Russian).
44. Binsuwaidan R., Elekhrawy E., Elseady W.S., Keshk W.A., Shoeib N.A., Attallah N.G.M., Mokhtar F.A., Abd El Hadi S.R., Ahmed E., Magdeldin S., Negm W.A. Antibacterial activity and wound healing potential of *Cycas thouarsii* R.Br n-butanol fraction in diabetic rats supported with phytochemical profiling. *Biomed Pharmacother*. 2022; 155: 113763. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113763.
45. Tsukamoto T., Pape H.C. Animal models for trauma research: what are the options? *Shock*. 2009; 31 (1): 3–10. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31817fdabf.
46. Seaton M., Hocking A., Gibran N.S. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J*. 2015; 56 (1): 127–138. DOI: 10.1093/ilar/ilv016.
47. Grey J.E., Enoch S., Harding K.G. Wound assessment. *BMJ*. 2006; 332: 285–288.
48. Robson M.C., Barbul A. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2006; 14: 647–648.
49. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br J Health Psychol*. 2011; 16 (Pt. 1): 1–32. DOI: 10.1348/135910710X524633.
50. Planz V., Franzen L., Windbergs M. Novel in vitro approaches for the simulation and analysis of human skin wounds. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015; 28: 91–96.
51. Andrade T.A., Aguiar A.F., Guedes F.A., Leite M.N., Caetano G.F., Coelho E.B., Das P.K., Frade M.A. Ex vivo model of human skin (hOSEC) as alternative to animal use for cosmetic tests. *Procedia Eng*. 2015; 110: 67–73.
52. Terra V.A., Souza-Neto F.P., Frade M.A.C., Ramalho L.N.Z., Andrade T.A.M, Pasta A.A.C., Conchon A.C., Guedes F.A., Luiz R.C., Cecchini R., Cecchini A.L. Genistein prevents ultraviolet B radiation-induced nitrosative skin injury and promotes cell proliferation. *J Photochem Photobiol B*. 2015; 144: 20–27.
53. Okuma C.H., Andrade T.A., Caetano G.F., Finci L.I., Maciel N.R., Topan J.F., Cefali L.C., Polizello A.C.M., Carlo T., Rogerio A.P., Spadaro A.C.C., Isaac V.L.B., Frade M.A.C., Rocha-Filho P.A. Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. *Eur J Pharm Sci*. 2015; 71: 62–72.
54. Amirthalingam E., Rodrigues M., Casal-Dujat L., Calpena A.C., Amabilino D.B., Ramos-López D., Pérez-García. Macrocyclic imidazolium-based amphiphiles for the synthesis of gold nanoparticles and delivery of anionic drugs. *J Colloid Interface Sci*. 2015; 437: 132–129.
55. Caetano G.F., Fronza M., Leite M.N., Gomes A., Frade M.A. Comparison of collagen content in skin wounds evaluated by biochemical assay and by computer-aided histomorphometric analysis. *Pharm Biol*. 2016; 3: 1–5.
56. Nauseef W.M. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol*. 2014; 16: 1146–1155.
57. Tsuji J.M., Whitney J.D., Tolentino E.J., Perrin M.E., Swanson P.E. Evaluation of cellular wound healing using flow cytometry and expanded polytetrafluoroethylene implants. *Wound Repair Regen*. 2010; 18: 335–340.
58. Caetano G.F., Frade M.A., Andrade T.A., Leite M.N., Bueno C.Z., Moraes Â.M., Ribeiro-Paes J.T. Chitosan-alginate membranes accelerate wound healing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015; 103: 1013–1022.

Received March 24, 2024; accepted October 17, 2024.

Information about the authors

Sergatskiy Konstantin Igorevich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: sergatskiy@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-8244>.

Mironov Mikhail Mikhaylovich, Postgraduate Student, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: mhlmironovm@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3244-2611>.

Nikol'skiy Valeriy Isaakovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: pmissurg@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-580X>.

Fedorova Mariya Gennad'evna, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Chair of Morphology, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: fedorovamerry@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-8460>.

Romanova Valeriya Sergeevna, Student, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: valerochka.romanova.00@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9789-5194>.

Zakharov Artem Dmitrievich, Postgraduate Student, Chair of Surgery, Medical Institute, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: dart_wood@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9246-2824>.

For citation

Sergatskiy K.I., Mironov M.M., Nikol'skiy V.I., Fedorova M.G., Romanova V.S., Zakharov A.D. Osobnosti planirovaniya eksperimenta po izucheniyu ranevogo protsessa [Peculiarities of planning an experiment to study the wound process]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 4: 50–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-50-69 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.25-006

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-70-81

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ И МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ПЛЕВРОДЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ПЛЕВРАЛЬНЫМ ВЫПОТОМ

Б.И. Хуснутдинов¹, О.В. Мидленко², В.И. Мидленко², А.А. Мартынов¹

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Синдром плеврального выпота критически снижает качество жизни. Для предупреждения жизнеугрожающих осложнений выполняется плевральная пункция. При резистентном к дренированию плевральном выпоте обычно принимается решение об облитерации плевральной полости. Исследования, направленные на совершенствование тактики и методик плевродеза остаются актуальными.

Цель. Улучшить результаты лечения пациентов с резистентным плевральным выпотом путем оптимизации сроков хирургического вмешательства и использования нового способа индукции плевродеза.

Материалы и методы. На первом этапе сравнивались 68 пациентов с резистентным плевральным выпотом и 61 пациент с эффективным дренированием плевральной полости.

На втором этапе исследования пациентам с резистентным плевральным выпотом выполнялся плевродез: 1-й подгруппе (33 чел.) – на 7 сут по методу С.А. Плаксина, Л.И. Фаршатовой, 2-й подгруппе (35 чел.) – по оригинальной методике.

Использовался точный двусторонний критерий Фишера и t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей.

Результаты. У пациентов с резистентным плевральным выпотом преобладает локализация первичной опухоли в молочной железе с поражением лимфатических узлов стадии N1 и более и наличием метастазов стадии M1 и более. На втором этапе исследования установлено, что во второй подгруппе первой группы пациентов достоверно снижалась болезненность процедуры, в 2,6 раза сокращалась продолжительность дренирования, на 2,2 дня уменьшались сроки пребывания в стационаре, исключалось значимое снижение уровня общего белка и улучшались показатели качества жизни через 1 мес. после выполнения плевродеза.

Выводы. Сокращение времени принятия решения о выполнении плевродеза, основанное на изучении факторов риска развития резистентного плеврального выпота, и использование модифицированной методики позволяют значительно улучшить результаты лечения и течение ближайшего послеоперационного периода.

Ключевые слова: резистентный плевральный выпот, плевродез, тактика лечения, качество жизни.

Введение. Синдром плеврального выпота как проявление различных заболеваний встречается у 300–320 чел. на 100 тыс. населения [1–3].

Это осложнение критически снижает качество жизни, часто становясь непосредственной причиной летального исхода [4]. Несом-

ненно, во многих случаях наличие плеврального выпота отдалает сроки начала адекватного лечения основного заболевания [5].

Определению этиологии плеврального выпота посвящено большое количество исследований [6]. Описаны 10 основных патогенетических механизмов [7]. Однако несмотря на

многообразии причин, вызывающих развитие синдрома, хирургическое пособие всегда является основным способом предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений [8].

Нередко лечение не может быть ограничено только пункцией, так как выпот становится резистентным к дренированию и образуетсья вновь. Многократно повторяющиеся при этом плевральные пункции не только небезопасны сами по себе [9], но и увеличивают риск инфекционно-воспалительных осложнений [10], приводят к потере большого количества белка [11]. Для предупреждения осложнений в подобных случаях в качестве жизненно необходимого паллиативного вмешательства в настоящее время применяется плевродез [12, 13].

Достаточно большое количество работ посвящено изучению и оценке тех или иных способов индукции плевродеза [14, 15]. Потребность в повышении эффективности и безопасности операции, снижении ее болезненности и травматичности диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении [16, 17].

Большое значение имеет совершенствование тактики ведения таких пациентов целях обеспечения своевременности принятия решения о необходимости выполнения облитерации плевральной полости.

По данным большинства авторов, резистентный плевральный выпот чаще встречается как осложнение онкологических заболеваний. Облегчение страданий пациентов со злокачественными новообразованиями является важнейшей задачей, поэтому именно с данной группы больных мы начали изучение факторов, влияющих на развитие резистентного плеврального выпота, разработку тактических подходов и внедрение модифицированной методики плевродеза.

Индукция плевродеза (облитерация плевральной полости) всегда является паллиативной операцией. Чем раньше она будет выполнена, тем меньше времени будет страдать пациент и тем меньше вероятность развития осложнений, возникающих при многократных пункциях и длительном дренировании.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с резистентным плевральным выпотом путем оптимизации сроков хирургического вмешательства и использования нового способа индукции плевродеза.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на базе Ульяновского областного клинического онкологического диспансера в два этапа.

Первый этап исследования был ретроспективным. Его целью явилось выявление факторов риска развития резистентного плеврального выпота.

Второй этап исследования был посвящен разработке усовершенствованного способа индукции плевродеза, оценке его эффективности и оптимизации тактики ведения пациентов на основании выявленных факторов риска.

На обоих этапах исследования критериями включения в него стали наличие требующего хирургического пособия плеврального выпота, клинических проявлений гидроторакса, возраст старше 18 лет, информированное согласие пациента.

Из исследования исключались пациенты, отказавшиеся от участия, больные, имеющие на момент исследования острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, неконтролируемую артериальную гипертензию, декомпенсированный сахарный диабет, острые воспалительные заболевания органов дыхания.

Всего под нашим наблюдением находились 156 чел. с синдромом плеврального выпота. Из исследования были исключены 27 пациентов. После чего были сформированы 2 группы.

В первую группу вошли пациенты (n=68) с резистентным к дренированию плевральным выпотом, выделение жидкости по дренажу у которых составило более 300 мл/сут в течение 6 дней [18].

У пациентов второй группы (n=61) после выполненной пункции с эвакуацией выпота и дренирования плевральной полости в течение 2–3 дней повторного значимого накопления жидкости не происходило.

На втором этапе исследования пациентам с резистентным плевральным выпотом выполнялся плевродез: 1-й подгруппе (33 чел.) – на 7 сут по методу С.А. Плаксина, Л.И. Фаршатовой, 2-й подгруппе (35 чел.) – по оригинальной методике.

Результаты и обсуждение. Половозрастные характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Отметим, что самой многочисленной как среди мужчин, так и среди женщин стала возрастная группа 60–74 лет. В группе 45–59 лет преобладали женщины.

Таблица 1

Table 1

Распределение пациентов по возрастному и гендерному признакам

Distribution of patients by age and gender

Возрастная группа	Мужчины, n=34 Males, n=34		Женщины, n=95 Females, n=95	
	n	%	n	%
18–44 года 18–44 years old	1	3	6	6
45–59 лет 45–59 years old	6	18	24	25
60–74 года 60–74 years old	24	70	56	59
75–89 лет 75–89 years old	3	9	9	10

У 81 больного (62,8 %) основное заболевание было отягощено артериальной гипертензией, у 34 (26,4 %) – ишемической болезнью сердца (табл. 2). Сахарный диабет наблюдался у 30 (23,3 %) пациентов, хроническая болезнь почек выявлена у 32 (24,8 %) чел. Отметим, что сопутствующих заболеваний печени и почек в стадии, способной повлиять на образование плеврального выпота, выявлено не было. Наличие хронической сердечной недостаточности достоверно не повлияло на резистентность плеврального выпота.

При госпитализации у пациентов отмечалось преобладание жалоб, связанных с плевральным выпотом, над жалобами, связанными с основным заболеванием. Прежде всего больных беспокоила одышка. Этот симптом отмечался у всех.

В первой группе степень одышки по mMRC оценивалась в среднем как $3,11 \pm 1,3$, у пациентов второй группы – $2,9 \pm 1,1$. Статисти-

чески достоверной разницы выявлено не было.

У 121 (94 %) участника исследования при пункции был получен экссудат, и только у 8 (6 %) чел. – транссудат.

Структура первичной локализации опухоли у пациентов с резистентным плевральным выпотом значительно отличалась от таковой во 2-й группе. Так, доля новообразований молочной железы в 1-й группе была в 3 раза выше, чем во 2-й, и составила 69 %. Доля опухолей легких и бронхов составила только 12 % в 1-й группе против 28 % во 2-й. Первичная опухоль располагалась в желудке и кишечнике у 9 % пациентов с резистентным плевральным выпотом, а доли новообразований «другой локализации» и пищевода в той же группе составили 7 % и 3 % соответственно (рис. 1). К «другой локализации» относили опухоли, доля которых не превышала 3 % в группе.

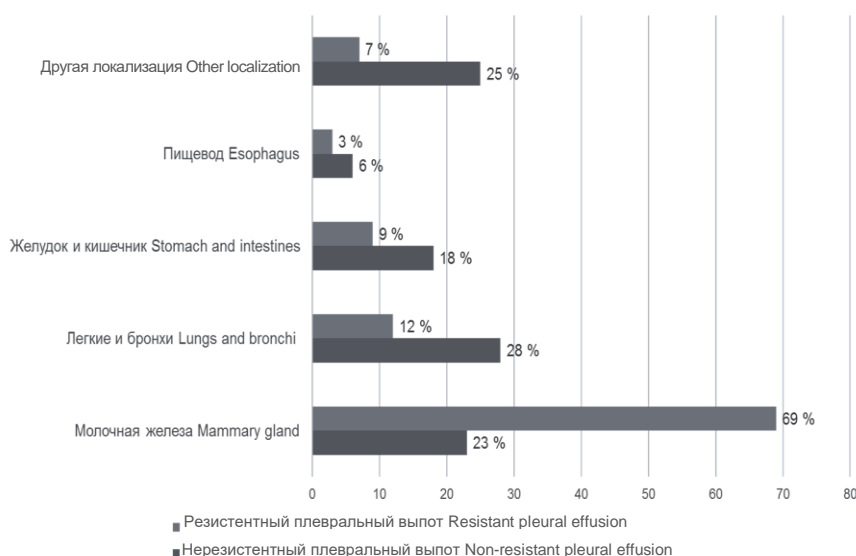


Рис. 1. Структура первичной локализации опухоли

Fig. 1. Structure of the primary tumor localization

При изучении влияния распространенности опухолевого процесса на резистентность плеврального выпота (табл. 2) было установлено, что у 48 (70,6 %) пациентов первой группы выявлено поражение лимфатических узлов стадии N1 и более. Доля таких пациентов во 2-й группе была в 2,7 раза меньше – 26 %

(16 чел.). Метастазы первичной опухоли стадии M1 и более были выявлены у 16 (26,2 %) пациентов 2-й группы. В группе с резистентным плевритом доля больных, у которых были выявлены метастазы, была несколько больше – 23 чел. (33,8 %).

Таблица 2

Table 2

Связь первичной локализации опухоли, поражения лимфатических узлов и наличия метастазов с резистентностью плеврального выпота

Correlation between primary tumor localization, lymph node involvement and metastases with pleural effusion resistance

	Пациенты с резистентным плевральным выпотом, n=68 Patients with resistant pleural effusion, n=68	Пациенты с нерезистентным плевральным выпотом, n=61 Patients with non-resistant pleural effusion, n=61
Локализация опухоли в молочной железе Tumor localization in the mammary gland	47 (69 %)*	14 (23 %)*
N1 и более N1 and higher	48 (70,6 %)*	16 (26 %)*
M1 и более M1 and higher	23 (33,8 %)	16 (26,2 %)

Примечание. * – наличие достоверных различий между группами ($p < 0,05$, точный критерий Фишера (двусторонний)).

Note. * – the differences between groups are significant ($p < 0.05$, Fisher's exact test (two-tailed test)).

Установлено, что у 41 (87,2 %) пациента с локализацией опухоли в молочной железе и

поражением лимфатических узлов стадии N1 и более выпот был резистентным. Отметим,

что у пациентов с первичной локализацией опухоли в молочной железе поражение лимфатических узлов стадии N1 и более статисти-

чески достоверно чаще – в 3 раза – встречалось при резистентном плевральном выпоте (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Связь поражения лимфатических узлов с резистентностью плеврального выпота у пациенток с локализацией опухоли в молочной железе, чел.

Correlation between lymph node involvement and pleural effusion resistance in patients with breast tumor, n

	Пациенты со стадией N1 и более Patients with N1 or higher	Пациенты со стадией N0 Patients with N0	Всего пациентов Total number of patients
Пациенты с резистентным плевральным выпотом Patients with resistant pleural effusion	41 (87,2 %)*	6 (12,3 %)	47 (100 %)
Пациенты с нерезистентным плевральным выпотом Patients with non-resistant pleural effusion	4 (28,6 %)*	10 (71,4 %)	14 (100 %)

Примечание. * – наличие достоверных различий между группами ($p < 0,05$, точный критерий Фишера (двусторонний)).

Note. * – the differences between groups are significant ($p < 0.05$, Fisher's exact test (two-tailed test)).

У пациентов с иной локализацией опухоли сочетание поражения лимфатических узлов стадии N1 и более и наличия метастазов

стадии M1 и более статистически достоверно увеличивало частоту развития резистентного плеврита – в 4,2 раза (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Связь поражения лимфатических узлов и наличия метастазов с резистентностью плеврального выпота у пациентов с локализацией опухоли не в молочной железе

Correlation between lymph node involvement and metastases with pleural effusion resistance in patients with non-breast tumor

	Сочетание стадий N1 и более и M1 и более Combination of N1 and higher and M1 and higher	Пациенты со стадиями N0 и M0 Patients with N0 and M0	Всего пациентов Total number of patients
Пациенты с резистентным плевральным выпотом Patients with resistant pleural effusion	15 (71,4 %)*	6 (28,6 %)	21 (100 %)
Пациенты с нерезистентным плевральным выпотом Patients with non-resistant pleural effusion	8 (17,0 %)*	39 (83 %)	47 (100 %)

Примечание. * – наличие достоверных различий между группами ($p < 0,05$, точный критерий Фишера (двусторонний)).

Note. * – the differences between groups are significant ($p < 0.05$, Fisher's exact test (two-tailed test)).

Полученные данные позволили нам предположить, что фактором высокого риска развития резистентного плеврита является локализация первичной опухоли в молочной железе, особенно в сочетании с поражением лимфатических узлов стадии N1 и более. У пациентов с иной локализацией опухоли факторами риска являются поражение лимфатических узлов стадии N1 и более и наличие метастазов стадии M1 и более.

На втором этапе исследования 68 пациентов с резистентным плевральным выпотом были разделены на 2 подгруппы.

Первой подгруппе выполнялся плевродез по методу С.А. Плаксина, Л.И. Фаршатовой [19].

Пациентам второй подгруппы выполнялся плевродез по разработанному нами способу [20] в соответствии со следующими тактическими подходами.

Если у пациента с плевральным выпотом, требующим хирургического лечения, в течение месяца, предшествующего госпитализации, имели место 2 и более лечебные плевральные пункции, а также выявлены указанные выше факторы риска развития резистентного плеврального выпота, ему выполнялась индукция плевродеза при первой же пункции.

Если же пункции не выполнялись либо она была одна, но имелись факторы риска, то пациенту выполнялась плевральная пункция с установкой дренажа по Бюлау. Если в течение 2 последующих суток по дренажу выделялась жидкость в объеме 300 мл и более, то на третьи сутки выполнялась индукция плевродеза.

Сформированные подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний. По локализации первичной опухоли и распространенности процесса достоверных различий также не выявлено.

При оценке интенсивности болевых ощущений с помощью визуально-аналоговой

шкалы установлено, что непосредственно после выполнения процедуры индукции плевродеза в первой подгруппе данный показатель был статистически достоверно больше, чем во второй: $4,7 \pm 0,21$ против $3,4 \pm 0,33$ балла соответственно ($p < 0,05$). Через сутки после операции показатели несколько различались, составляя $3,1 \pm 0,32$ и $2,8 \pm 0,22$ балла в 1-й и 2-й подгруппах соответственно, однако различия не были статистически достоверными.

Важным фактором, влияющим на качество жизни пациента, в т.ч. во время нахождения в стационаре, является общая продолжительность нахождения дренажа в плевральной полости.

У пациентов 1-й подгруппы с учетом дренирования плевральной полости в течение 6 сут до выполнения процедуры индукции плевродеза общая продолжительность дренирования составила $8,5 \pm 0,7$ сут. У пациентов 2-й подгруппы данный показатель, благодаря оптимизации тактических подходов и усовершенствованию способа плевродеза, составил $3,2 \pm 1,3$ сут.

Таким образом, общая продолжительность нахождения дренажа в плевральной полости у пациентов 2-й подгруппы была статистически достоверно – в 2,6 раза – меньше, чем у пациентов 1-й подгруппы.

Достоверно сокращалась и продолжительность пребывания пациента в стационаре – на 2,2 дня: $8,7 \pm 0,7$ койко-дня в 1-й подгруппе против $6,5 \pm 0,3$ койко-дня во 2-й подгруппе ($p < 0,05$).

С учетом паллиативного характера выполняемой операции и минимальной ожидаемой продолжительности жизни любое сокращение сроков пребывания в стационаре, тем более с дренажной трубкой, является вполне оправданным.

Так как у подавляющего числа пациентов выпот относился к экссудатам, принято решение оценить динамику изменения общего белка крови (табл. 5).

Таблица 5
Table 5Динамика изменения общего белка крови
Dynamics of changes in total blood protein

	1-я подгруппа, n=33 Group 1, n=33	2-я подгруппа, n=35 Group 2, n=35	t	p
1-е сут* Day 1*	n=17	n=19		
Уровень белка в 1-е сут, г/л Protein level, Day 1, g/l	58,5±0,9	58,9±0,7	0,35	0,727951
6-е сут* Day 6*	n=21	n=20		
Уровень белка на 6-е сут, г/л Protein level, Day 6, g/l	53,6±0,8**	58,5±0,9**	4,07	0,000230

Примечание. * – количество пациентов со сниженным относительно нормы уровнем общего белка плазмы крови; ** – различия значений по t-критерию Стьюдента для несвязанных совокупностей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * – number of patients with a reduced level of total plasma protein compared with the norm; ** – the differences for unrelated samples are statistically significant, $p < 0.05$.

При исходно сопоставимых показателях к 6-м сут во второй подгруппе стало на 1 пациента с низким уровнем белка больше, но уровень общего белка практически не изменился и составил 58,5±0,9 г/л. В первой подгруппе к 6-м сут увеличилось количество пациентов с пониженным уровнем общего белка, который также был достоверно ниже, чем во второй подгруппе, составляя 53,6±0,8 г/л ($p < 0,05$).

Увеличение доли пациентов со сниженным уровнем общего белка в первой подгруппе и снижение уровня общего белка мы связываем с длительным выделением жидкости по дренажу (в течение 6 сут).

Через 1 мес. после выполнения плевродеза у 29 пациентов первой подгруппы и 31 пациента второй мы провели опрос с использованием опросника SF-36, оценив показатели физического и социального функционирования и общего состояния здоровья.

Установлено, что пациенты 2-й подгруппы достоверно лучше оценивали свое состояние по показателям физического, социального функционирования и общего состояния здоровья.

Заключение. Таким образом, сокращение времени принятия решения о выполнении плевродеза, основанное на изучении факторов риска развития резистентного плеврального выпота, а также использование нового способа индукции плевродеза (патент RU 2704569 C1; публикация 2019-10-29) позволяют снизить болезненность процедуры с 4,7±0,21 балла в 1-й подгруппе до 3,4±0,33 во 2-й ($p < 0,05$), в 2,6 раза сократить продолжительность дренирования ($p < 0,05$), на 2,2 дня уменьшить продолжительность пребывания в стационаре ($p < 0,05$), исключить значимое снижение уровня общего белка и статистически достоверно улучшить показатели качества жизни пациентов через 1 мес. после выполнения плевродеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мидленко О.В., Хуснутдинов Б.И.
Мидленко В.И.

Набор клинического материала: Хуснутдинов Б.И., Мартынов А.А.
Литературный поиск, обработка материала: Мидленко О.В., Хуснутдинов Б.И.
Написание текста статьи: Хуснутдинов Б.И.
Окончательное редактирование: Мидленко В.И.

Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009. 960.
2. Магданов Т.Д., Рудь С.Д., Бойков И.В., Рамешвили Т.Е., Малаховский В.Н. Новый способ определения объема жидкости в плевральной полости методом компьютерной томографии. Лучевая диагностика и терапия. 2022; 13 (2): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-65-71>.
3. Elgwairi Emadeldeen, Abdalla Amira, Elkheshen Ahmed, Elharabi Zeyad, Nugent Kenneth. Pleural Effusions in Patients With Congestive Heart Failure: Frequency, Pathogenesis, Diagnosis, and Implications. *Cardiology in Review*. 2024; 32 (2): 91–96. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000469.
4. Салимов Д.Ш., Крайнюков П.Е., Воробьев А.А., Калашиников А.В., Травин Н.О. Дренирование плевральной полости при неотложных состояниях в торакальной хирургии: извлеченные уроки. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020; 15 (1): 113–119.
5. Смирнова Н.Ю., Бурмистров М.И., Тришин Е.В., Шубин Л.Б. Анализ распространенности и возможности дифференциальной диагностики экссудативных плевральных выпотов различной этиологии. Поволжский онкологический вестник. 2020; 11 (3 (43)): 20–24.
6. Плаксин С.А., Фаршатов Л.И., Веселов И.В., Замятина Е.Б. Диагностика злокачественных плевральных выпотов с помощью сверхточных нейронных сетей путем морфометрического анализа изображений фаций плеврального экссудата. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; 5: 42–48.
7. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д. Плевральный выпот. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 21–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190214.
8. Егай А.А., Бебезов Б.Х., Казакбаев А.Т., Тентимшиев А.Э., Двумаров А.А. Химический плевродез йодповидоном в лечении плеврального выпота при хронической болезни почек. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021; 3: 74–78. DOI: 10.17513/srms.1194.
9. Хасанов А.Р., Коржук М.С., Безмозгин К.Г., Жукова О.О. Внутриплевральная манометрия при синдроме плеврального выпота на фоне злокачественных новообразований. Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. профессора М.И. Гульмана КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника. Омск: Версо; 2018: 351–355.
10. Плаксин С.А., Фаршатов Л.И. Причины резистентных плевральных выпотов и эффективность химического плевродеза в их лечении. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 7: 24–30. DOI: 10.17116/hirurgia202107124.
11. Егай А.А., Бебезов Б.Х., Казакбаев А.Т., Двумаров А.А., Тентимшиев А.Э., Фейгин А.М., Суров Э.А. Паллиативное лечение пациентов с рефрактерным печеночным гидротораксом в сочетании с асцитом при циррозе печени. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021; 6: 27–31. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1214> (дата обращения: 25.09.2024).
12. Сedaков И.Е., Садрцкая Я.В., Розалев А.В. Метастатические плевриты при раке молочной железы: патогенез и варианты паллиативного лечения. Новообразование. 2019; 11 (4): 132–137. URL: <http://donetsk-onco.com/neoplasm/index.php/Neoplasm/article/view/293> (дата обращения: 25.09.2024). DOI: <https://doi.org/10.26435/neoplasm.v11i4.293>.
13. Jacobs B., Sheikh G., Youness H.A., Keddissi J.I., Abdo T. Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusion: A Decade in Review. *Diagnostics*. 2022; 12: 1016. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12041016>.
14. Егай А.А., Бебезов Б.Х. Эффективность и безопасность химического плевродеза йодповидоном в лечении пациентов с плевральными выпотами различной этиологии. Современные проблемы науки и образования. 2021; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31024> (дата обращения: 25.09.2024).
15. Damaraju V., Sehgal I.S., Muthu V. Efficacy and safety of doxycycline versus iodopovidone for pleurodesis through an intercostal tube in malignant pleural effusions: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2023; 31: 454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07932-y>.

16. *Hassan Maged, Harriss Elinor, Mercer Rachel M., Rahman Najib M.* Survival and pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusion – a systematic review. *Pleura and Peritoneum*. 2021; 6 (1): 20200147. DOI: <https://doi.org/10.1515/pap-2020-0147>.
17. *Foo Chuan T., Pulimood Thomas, Knolle Martin, Marciniak Stefan J., Herre Jurgen.* Ambulatory Thoracoscopic Pleurodesis Combined With Indwelling Pleural Catheter in Malignant Pleural Effusion. *Frontiers in Surgery*. 2021; 8: DOI: 10.3389/fsurg.2021.738719. ISSN=2296-875X.
18. *Фаршатова Л.И.* Мини-инвазивные технологии в диагностике и лечении плевральных выпотов различной этиологии: автореф. ... канд. мед. наук: 14.01.17 «Хирургия». Пермь: Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера; 2019. 22 с.
19. *Плаксин С.А., Фаршатова Л.И.* Патент RU 2666401 С1; 07.09.2018.
20. *Чарышкин А.Л., Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Хуснутдинов Б.И.* Патент RU 2704569 С1; 29.10.2019.

Поступила в редакцию 06.10.2024; принята 22.11.2024.

Авторский коллектив

Хуснутдинов Булат Илгизярович – врач-рентгенолог, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: khbulat@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-1445>.

Мидленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Мидленко Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

Мартынов Александр Александрович – врач торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: orimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/00000003-4662-9886>.

Образец цитирования

Хуснутдинов Б.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Мартынов А.А. Оптимизация тактики и модифицированный способ плевродеза в лечении пациентов с резистентным плевральным выпотом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 70–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-70-81.

STRATEGY OPTIMIZATION AND MODIFIED PLEURODESIS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RESISTANT PLEURAL EFFUSION

B.I. Khusnutdinov¹, O.V. Midlenko², V.I. Midlenko², A.A. Martynov¹

¹ Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Pleural effusion critically reduces the quality of life. To prevent life-threatening complications, pleural puncture is performed. In case of pleural effusion resistant to drainage, the pleural cavity is usually obliterated. Research aimed at improving pleurodesis management remains relevant.

Objective: The aim of the study is to improve treatment outcomes in patients with resistant pleural effusion by optimizing the timing of surgery and using a new method of pleurodesis induction.

Materials and Methods: At the first stage, 68 patients with resistant pleural effusion and 61 patients with effective pleural drainage were compared.

At the second stage, patients with resistant pleural effusion underwent pleurodesis: Group 1 (n=33) – on the 7th day according to S.A. Plaksin and L.I. Farshatova method, Group 2 (n=35) – according to a proprietary know-how method.

The authors used Fisher's exact two-tailed test and Student's t-test for unrelated samples.

Results. In patients with resistant pleural effusion, the primary tumor is predominantly localized in the mammary gland with lymph node involvement, stage N1 or higher, and metastases, stage M1 or higher. At the second stage of the study, it was found that in the second subgroup of the first group of patients, the painfulness of the procedure was significantly reduced; the drainage duration was reduced by 2.6 times; the length of hospital stay was reduced by 2.2 days; a significant decrease in the level of total protein was excluded, and quality of life indicators improved 1 month after pleurodesis.

Conclusion. Reducing the time of decision-making on pleurodesis, based on the study of risk factors for the development of resistant pleural effusion, and the use of a know-how technique can significantly improve the treatment results and the course of the immediate postoperative period.

Key words: resistant pleural effusion, pleurodesis, treatment strategy, quality of life.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Midlenko O.V., Khusnutdinov B.I., Midlenko V.I.

Collection of clinical material: Khusnutdinov B.I., Martynov A.A.

Literature search, data processing: Midlenko O.V., Khusnutdinov B.I.

Text writing: Khusnutdinov B.I.

Proofreading: Midlenko V.I.

References

1. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Pulmonology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 (in Russian).
2. Magdanov T.D., Rud' S.D., Boykov I.V., Rameshvili T.E., Malakhovskiy V.N. Novyy sposob opredele-niya ob'ema zhidkosti v plevral'noy polosti metodom komp'yuternoy tomografii [A new method for determining the volume of fluid in the pleural cavity using computed tomography]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2022; 13 (2): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-65-71> (in Russian).
3. Elgwairi Emadeldeen, Abdalla Amira, Elkheshen Ahmed, Elharabi Zeyad, Nugent Kenneth. Pleural Effusions in Patients With Congestive Heart Failure: Frequency, Pathogenesis, Diagnosis, and Implications. *Cardiology in Review*. 2024; 32 (2): 91–96. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000469.
4. Salimov D.Sh., Kravnyukov P.E., Vorob'ev A.A., Kalashnikov A.V., Travin N.O. Drenirovanie plevral'noy polosti pri neotlozhnykh sostoyaniyakh v torakal'noy khirurgii: izvlechenyye uroki [Drainage of pleural cavity in case of emergency in thoracic surgery: Lessons learned]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2020; 15 (1): 113–119 (in Russian).
5. Smirnova N.Yu., Burmistrov M.I., Trishin E.V., Shubin L.B. Analiz rasprostranennosti i vozmozhnosti differentsial'noy diagnostiki ekssudativnykh plevral'nykh vypotov razlichnoy etiologii [Analysis of the prevalence and possibilities of differential diagnosis of exudative pleural effusions of various etiology]. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2020; 11 (3 (43)): 20–24 (in Russian).
6. Plaksin S.A., Farshatova L.I., Veselov I.V., Zamyatina E.B. Diagnostika zlokachestvennykh plevral'nykh vypotov s pomoshch'yu sverkhtochnykh neyronnykh setey putem morfometricheskogo analiza izobrazheniy fatsiy plevral'nogo ekssudata [Diagnosis of malignant pleural effusions using convolutional neural networks by morphometric image analysis of facies of pleural exudate]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 5: 42–48 (in Russian).
7. Karnaushkina M.A., Strutynskaya A.D. Plevral'nyy vypot [Pleural effusion]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 21–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190214 (in Russian).
8. Egay A.A., Bebezov B.Kh., Kazakbaev A.T., Tentimishev A.E., Dvumarov A.A. Khimicheskyy pleurodez yodpovidonom v lechenii plevral'nogo vypota pri khronicheskoy bolezni pochek [Chemical pleurodesis with povidone iodine in treatment of pleural effusion in chronic kidney disease]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2021; 3: 74–78. DOI: 10.17513/srms.1194 (in Russian).
9. Khasanov A.R., Korzhuk M.S., Bezmozgin K.G., Zhukova O.O. Vnutriplevral'naya manometriya pri sindrome plevral'nogo vypota na fone zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Intrapleural manometry in pleural effusion in patients with malignant neoplasms]. *Aktual'nye voprosy sovremennoy khirurgii*:

- sbornik nauchno-prakticheskikh rabot, posvyashchenny 70-letiyu zaveduyushchego kafedroy obshchey khirurgii im. professora M.I. Gul'mana KrasGMU im. professora V.F. Voyno-Yasenetskogo zasluzhennogo deyatelya nauki RF, zasluzhennogo vracha Rossii, akademika RAEN, professora, doktora meditsinskikh nauk Yuriya Semenovicha Vinnika* [Topical issues of modern surgery: Proceedings of science-to-practice conference dedicated to the 70th anniversary of Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences Yuri Semenovich Vinnik, head of the Chair of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky]. Omsk: Verso; 2018: 351–355 (in Russian).
10. Plaksin S.A., Farshatova L.I. Prichiny rezistentnykh pleural'nykh vyotov i effektivnost' khimicheskogo pleurodeza v ikh lechenii [Causes of resistant pleural effusions and the efficiency of chemical pleurodesis in these patients]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021; 7: 24–30. DOI: 10.17116/hirurgia202107124 (in Russian).
 11. Egay A.A., Bebezov B.Kh., Kazakbaev A.T., Dvumarov A.A., Tentimishev A.E., Feygin A.M., Surov E.A. Palliativnoe lechenie patsientov s refrakternym pechenochnym gidrotoraksom v sochetanii s astsitom pri tsirroze pečeni [Palliative treatment of patients with refractory hepatic hydrothorax associated with ascites due to liver cirrhosis]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2021; 6: 27–31. Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1214> (accessed: September 25, 2024) (in Russian).
 12. Sedakov I.E., Sadritskaya Ya.V., Rogalev A.V. Metastaticheskie plevrity pri rake molochnoy zhelezy: patogenez i varianty palliativnogo lecheniya [Breast cancer metastatic pleuritis: Pathogenesis and palliative treatment options]. *Novoobrazovanie*. 2019; 11 (4): 132–137. Available at: <http://donetsk-onco.com/neoplasm/index.php/Neoplasm/article/view/293> (accessed: September 25, 2024). DOI: <https://doi.org/10.26435/neoplasm.v11i4.293> (in Russian).
 13. Jacobs B., Sheikh G., Youness H.A., Keddissi J.I., Abdo T. Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusion: A Decade in Review. *Diagnostics*. 2022; 12: 1016. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12041016>.
 14. Егай А.А., Бебезов Б.Х. Эффективность и безопасность химического плевродеза йодповидоном в лечении пациентов с плевральными выпотами различной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31024> (accessed: September 25, 2024).
 15. Damaraju V., Sehgal I.S., Muthu V. Efficacy and safety of doxycycline versus iodopovidone for pleurodesis through an intercostal tube in malignant pleural effusions: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2023; 31: 454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07932-y>.
 16. Hassan Maged, Harriss Elinor, Mercer Rachel M., Rahman Najib M. Survival and pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusion – a systematic review. *Pleura and Peritoneum*. 2021; 6 (1): 20200147. DOI: <https://doi.org/10.1515/pap-2020-0147>.
 17. Foo Chuan T., Pulimood Thomas, Knolle Martin, Marciniak Stefan J., Herre Jurgen. Ambulatory Thoracoscopic Pleurodesis Combined With Indwelling Pleural Catheter in Malignant Pleural Effusion. *Frontiers in Surgery*. 2021; 8: DOI: 10.3389/fsurg.2021.738719. ISSN=2296-875X.
 18. Farshatova L.I. Mini-invazivnye tekhnologii v diagnostike i lechenii pleval'nykh vyotov razlichnoy etiologii [Minimally invasive technologies in diagnostics and treatment of pleural effusions of various etiologies]: avtoref. ... kand. med. nauk: 14.01.17 «Khirurgiya». Perm': Permskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. akad. E.A. Vagnera; 2019. 22 (in Russian).
 19. Plaksin S.A., Farshatova L.I. Patent RU 2666401 C1; 07.09.2018 (in Russian).
 20. Charyshkin A.L., Toneev E.A., Martynov A.A., Khusnutdinov B.I. Patent RU 2704569 C1; 29.10.2019 (in Russian).

Received October 06, 2024; accepted November 22, 2024.

Information about the authors

Khusnutdinov Bulat Ilgizyarovich, Radiologist, Regional Clinical Oncology Center. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: khbulat@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-1445>.

Midlenko Oleg Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Midlenko Vladimir Il'ich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

Martynov Aleksandr Aleksandrovich, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Center. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: orimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/00000003-4662-9886>.

For citation

Khusnutdinov B.I., Midlenko O.V., Midlenko V.I., Martynov A.A. Optimizatsiya taktiki i modifitsirovannyi sposob plevrodeza v lechenii patsientov s rezistentnym pleural'nym vypotom [Strategy optimization and modified pleurodesis in treatment of patients with resistant pleural effusion]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 4: 70–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-70-81 (in Russian).

УДК 616.24-002.14

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-82-98

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19 И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Б.Э. Эмилов¹, А.А. Сорокин², М.А. Жакыпов³, А.Б. Кересбекова⁴,
О.А. Салибаев⁵, Т.Ч. Чубаков¹

¹ Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. Санжарбека Бакировича Даниярова, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

² Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

³ Национальный центр фтизиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

⁴ Чуй-Бишкекский центр борьбы с туберкулезом, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

⁵ Учебно-лечебно-научный медицинский центр Кыргызской государственной медицинской академии им. Исы Коноевича Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость контроля таких легочных заболеваний, как COVID-19, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, и туберкулез. Одним из важнейших направлений данной работы является быстрая и точная диагностика, в т.ч. с использованием методов визуализации легких, основанных на искусственном интеллекте (ИИ).

Цель. Проверка возможности применения ИИ в целях обнаружения пневмонии при COVID-19 и туберкулеза легких на основе цифровых рентгенограмм.

Материалы и методы. Исследование включало в себя несколько этапов: разработку модели ИИ для обучения обнаружению пневмонии при COVID-19 и туберкулеза легких; создание базы тестирующих рентген-данных; интерпретацию данных врачами-рентгенологами; использование ИИ в диагностике пневмонии при COVID-19 и туберкулеза легких.

Результаты. ИИ продемонстрировал хорошую прогностическую способность (чувствительность – 88,31 % и 83,33 %, специфичность – 96,67 % и 97,78 % для пневмонии и туберкулеза легких соответственно). Он эффективно обрабатывает и анализирует большие объемы данных, что способствует экономии времени врачей. Однако в целях обеспечения большей безопасности ответственность за окончательное заключение должен нести медицинский персонал. Оптимальным представляется сотрудничество врачей-рентгенологов и ИИ, в котором последний выполняет роль вспомогательного инструмента в условиях высокой нагрузки или нехватки специалистов, что может повысить точность рентгенологических заключений и обеспечить их своевременность.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез легких, искусственный интеллект, пневмония, рентген-диагностика, машинное обучение.

Введение. COVID-19, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, повлиял на здоровье населения во всем мире [1]. Для контроля пандемии COVID-19 необходима быстрая и точная диагностика заболевания [2]. Важно отметить, что SARS-CoV-2 может привести к пневмонии при COVID-19, в связи с чем большое значение приобретает дифференциальная диагностика вирусной, бактериальной и других респираторных инфекций, таких как туберкулезная болезнь (ТБ), с использованием методов визуализации легких [3].

ТБ является основной причиной смерти от одного инфекционного агента, хотя он в значительной степени излечим и предотвратим. Так, в 2019 г. у 2,9 млн чел. из 10 млн заболевших туберкулез не был диагностирован или зарегистрирован во Всемирной организации здравоохранения [4].

Для достижения глобальной цели по искоренению туберкулеза к 2030 г. требуется научно обоснованное использование инновационных инструментов скрининга [5]. Продукты искусственного интеллекта (ИИ) были

рекомендованы ВОЗ для интерпретации рентгеновских снимков органов грудной клетки с целью сортировки и скрининга на туберкулез больных от 15 лет и старше [4]. Однако эта рекомендация не предусматривает конкретных продуктов и требует дополнительных исследований. Между тем рынок решений компьютерного обнаружения продолжает расти. Так, например, по состоянию на май 2024 г. в данной сфере насчитывалось 16 продуктов, не говоря уже о тех, которые находятся в стадии разработки [6–8].

Пневмония при COVID-19 [9, 10] и ТБ легких [11–15] на рентген-снимках проявляются по-разному, но могут иметь схожие симптомы, такие как затрудненное дыхание, кашель и лихорадка [16]. В связи с этим для назначения правильного курса лечения необходима надежная система ИИ, которая может обнаруживать и классифицировать различные респираторные заболевания, имеющие перекрывающиеся проявления.

В последнее десятилетие использование ИИ в лучевой диагностике получило широкое распространение: нейронные сети глубокого обучения все чаще используются для анализа результатов рентгенографии органов грудной клетки (РОГК) [17, 18]. Кроме того, возможные будущие периоды пандемии могут привести к росту рабочей нагрузки врачей-рентгенологов, что обусловит острую нуждаемость в новых автоматизированных инструментах анализа изображений, которые будут классифицировать или сегментировать участки рентгенограммы для поддержки диагностического рабочего процесса.

Таким образом, системы поддержки принятия решений на основе ИИ зарекомендовали себя как новая исследовательская тенденция и в сфере здравоохранения [19]. В последние месяцы пандемии автоматизированное обнаружение пневмонии или других заболеваний легких привлекло значительное внимание как клинических исследователей, так и исследователей ИИ. Разработка медицинских систем на основе ИИ, а также их

внедрение в медицинскую практику играют все более заметную роль в модернизации лечения [20, 21].

Стандартные методы визуализации, применяемые в диагностике заболеваний легких, включают в себя РОГК и компьютерную томографию (КТ). Безусловно, КТ является золотым стандартом, однако имеет более высокую стоимость, оказывает радиационное воздействие и не всегда легко доступна во всем мире [22]. В то же время РОГК доступна по цене и является одним из наиболее распространенных методов визуализации, используемых в диагностике кардиоторакальных и легочных заболеваний [23–25].

Цель исследования. Проверка возможности применения ИИ в целях обнаружения пневмонии при COVID-19 и туберкулеза легких на основе цифровых рентгенограмм.

Материалы и методы. Исследование включало в себя несколько этапов.

Обучение ИИ состоит в том, что он учится распознавать признаки пневмонии и туберкулеза при любой конфигурации этих заболеваний на рентгенограмме. Именно поэтому данные для машинного обучения были ретроспективными и общее число использованных рентген-снимков составило около 700 тыс. [26].

В целях обработки медицинских изображений в последнее время активно используются методы глубокого машинного обучения [27]. Одним из наиболее эффективных направлений является использование сверхточных нейронных сетей (Convolutional Neural Networks, CNN). CNN включают в себя обширный класс архитектур искусственных нейронных сетей, продемонстрировавших высокие результаты в области компьютерного зрения [28].

Нами в качестве модели машинного обучения была использована нейронная сеть на базе архитектуры MedVit (рис. 1). В исследовании [29] приведены результаты сравнения качества работы нейронной сети на базе архитектуры MedVit и других систем. Базой для проверки являлись 12 наборов различных по нозологии медицинских данных.

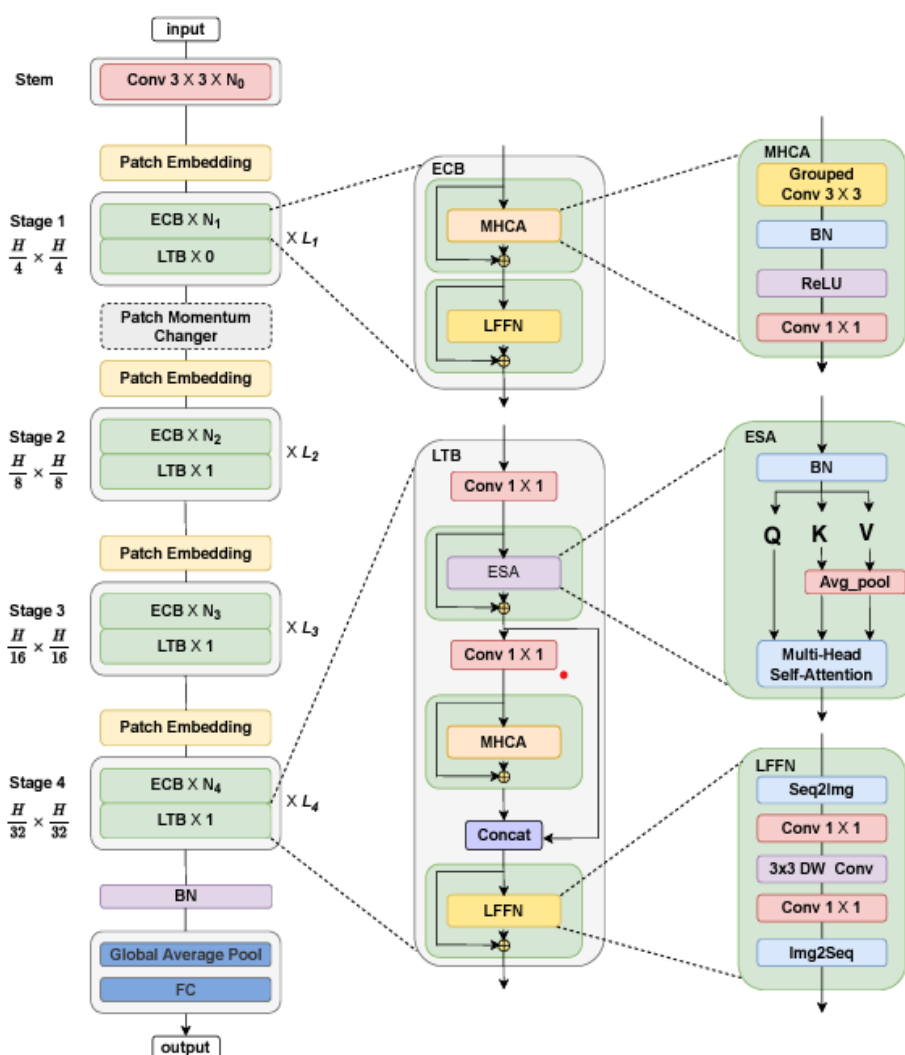


Рис. 1. Архитектура нейронной сети MedVit

Fig. 1. Architecture of the MedVit neural network

Нейронные сети семейства архитектур vision transformer эффективны в решении задач классификации медицинских снимков [26]. Во всех экспериментах использовался вариант модели MedViT_large, обученный на ряде крупных открытых наборов данных рентген-снимков грудной клетки: ChestX-ray8 (National Institute of Health, США) [30], CheXpert (Стэнфордский университет) [31], RSNA Pneumonia Challenge [32], MIMIC-CXR (Массачусетский институт технологий) [33].

В данное исследование были включены цифровые рентген-снимки пациентов с подтвержденными в период 2021–2022 гг. пневмонией при COVID-19 и ТБ легких, а также

снимки легких без патологических изменений. Рентгенограммы в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) [34], полученные из нескольких государственных медицинских центров Бишкека, были использованы в качестве базы тестирующих ИИ данных.

На следующем этапе тремя врачами-рентгенологами, работающими в различных клиниках, оценивались характер, полнота, содержание и сущность описаний всех рентген-снимков [9–15]. Исследовательской командой был адаптирован шаблон описания рентгенограмм органов дыхания (<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScwy2fdAAbkNX22H634ojnz-quoqL0cq>

ZWx5-51KkTvfFsEew/viewform), основанный на рекомендациях И.П. Королюка [35] и www.radiologymasterclass.co.uk.

Средний стаж рентгенологов составил 26,6 года.

Всем цифровым рентген-снимкам были присвоены индивидуальные идентификационные номера, которые в целях соблюдения чистоты исследования были разными у каждого врача-рентгенолога. Все рентгенограммы, качество которых исследователи сочли неподходящим или плохим, были исключены, чтобы избежать непредвиденных ошибок в интерпретации.

Для обеспечения возможности использования модели было разработано веб-приложение, которое было размещено на сервере, установленном в центре обработки данных.

Для работы с веб-приложением пользователям предоставлен персональный компьютер с установленным веб-браузером Google Chrome и доступом к Интернету на скорости не менее 512 Kbps. Веб-приложение было протестировано на версиях Chrome 120 и выше. Для стабильной работы браузера рекомендуется не менее 4GB ОЗУ. Доступ к веб-приложению был настроен в рентген-кабинете одной из клиник первичного уровня здравоохранения Кыргызской Республики.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения MedCalc 22.021 [36]. В целях определения наиболее эффективного классификатора для диагностики были построены кривые рабочих характеристик приемника (ROC) и проанализирована площадь под кривой (AUC) и 95-процентные доверительные интервалы.

Значение AUC с доверительным интервалом, который не включал значение 0,5, считалось доказательством того, что тест обладал некоторой способностью проводить различие между двумя группами. Оптимальное значение отсечения положительных результатов от отрицательных было оценено с использованием индекса Юдена, который максимизирует разницу между частотой истинно положительных и ложноположительных результатов по всем возможным значениям отсечения. Различия в эффективности распознавания между моделями были проверены на статистическую значимость путем применения теста Делонга [37] к соответствующим значениям AUC.

ROC-кривые являются широко используемым методом оценки диагностических характеристик теста. Путем сопоставления частоты истинно положительных результатов (чувствительность) с частотой ложноположительных результатов (специфичность) для диапазона пороговых значений кривая позволяет оценить общую точность теста при различении положительных и отрицательных случаев. AUC представляет собой сводную статистику кривой ROC, значения которой варьируются от 0,5 (что указывает на случайное предположение) до 1,0 (что указывает на совершенную дискриминацию). Чем выше значение AUC, тем лучше диагностические характеристики теста.

Результаты. Были отобраны 276 и 77 рентгенограмм пациентов с ТБ легких и пневмонией при COVID-19 соответственно, а также 90 рентген-снимков здоровых лиц. Результаты работы ИИ мы сравнили с заключениями 3 врачей-рентгенологов (рис. 2).

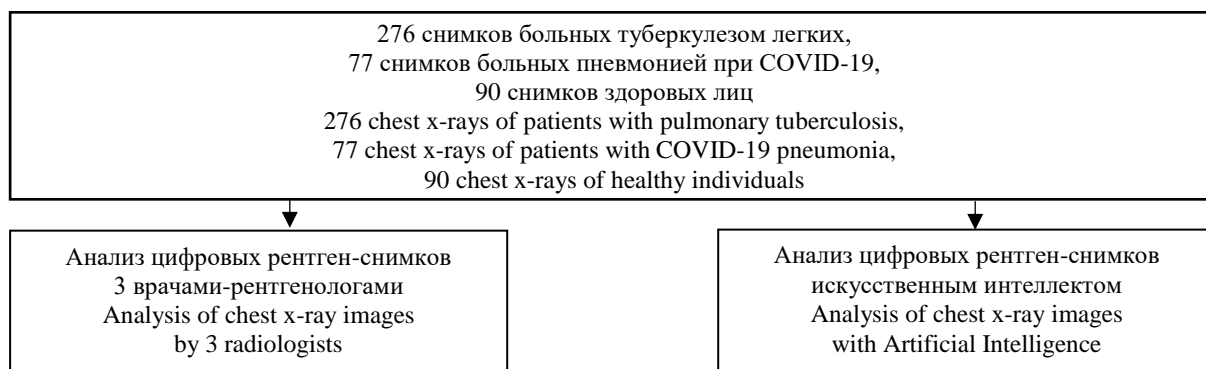


Рис. 2. Схема исследования

Fig. 2. Study design

Эффективность работы ИИ по выявлению туберкулеза легких практически не отличалась от эффективности работы врачей-рентгенологов, что доказывает хорошую прогности-

ческую способность машинного анализа (рис. 3). Аналогичная картина наблюдалась и при диагностике пневмонии как осложнения COVID-19 (рис. 4).

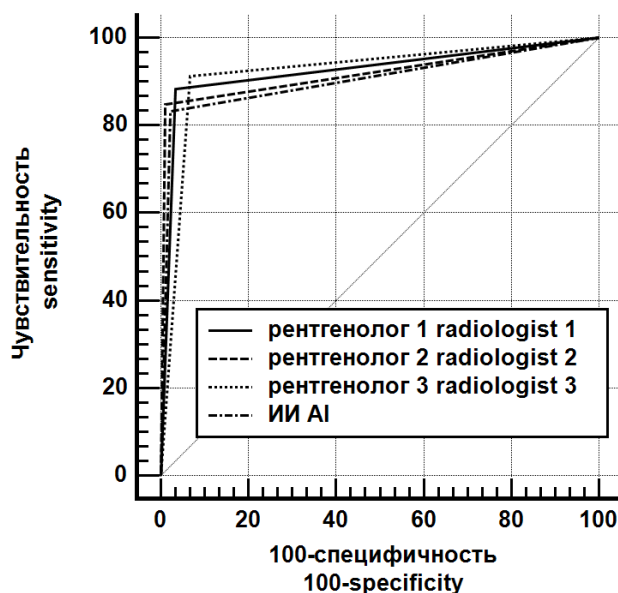


Рис. 3. Сравнение ROC-кривых, характеризующих работу рентгенологов и ИИ при диагностике туберкулеза легких

Fig. 3. Comparison of ROC curves characterizing the work of radiologists and AI in diagnosing pulmonary tuberculosis

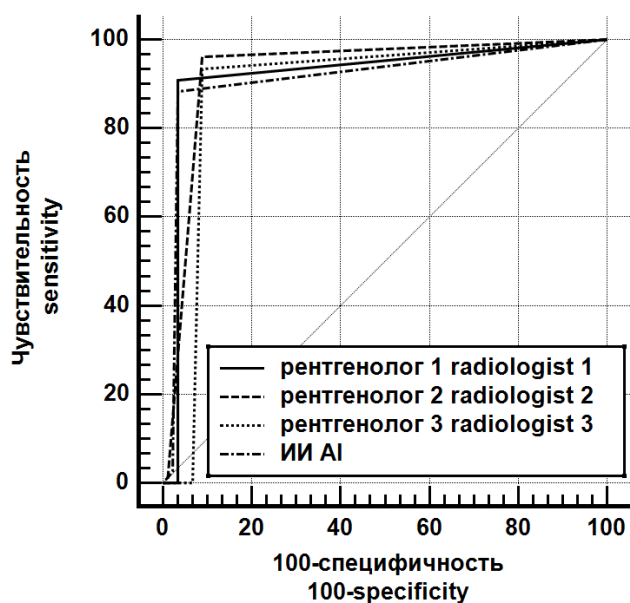


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых, характеризующих работу рентгенологов и ИИ при диагностике пневмонии как осложнения COVID-19

Fig. 4. Comparison of ROC curves characterizing the work of radiologists and AI in diagnosing COVID-19 complicated with pneumonia

Данные, представленные на рис. 3 и 4, демонстрируют, что площади под кривыми, характеризующими работу врачей-рентгенологов и ИИ, имеют очень близкие значения. Также во всех случаях имеют место очень высокая специфичность и не менее высокая чувствительность.

В целях определения эффективности классификаторов для диагностики были рассчитаны численные характеристики ROC-кривых для больных туберкулезом легких (табл. 1) и COVID-19, осложненным пневмонией (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Численные характеристики ROC-кривых при диагностике туберкулеза легких

Numerical characteristics of ROC curves in patients with pulmonary tuberculosis

Переменная Variable	AUC	SE ^a	95 % CI
Рентгенолог_1 Radiologist_1	0,925	0,014	0,893–0,950
Рентгенолог_2 Radiologist_2	0,918	0,012	0,885–0,944
Рентгенолог_3 Radiologist_3	0,923	0,016	0,891–0,948
ИИ AI	0,906	0,014	0,871–0,933

Примечание. SE – стандартная ошибка (standard error); ^a – E.R. DeLong et al. [37]; CI – доверительный интервал (confidence interval). Далее обозначения те же.

Note. SE – standard error; ^a – E.R. DeLong et al. [37]; CI – confidence interval. Hereafter, designations are the same.

Таблица 2

Table 2

Численные характеристики ROC-кривых при диагностике пневмонии как осложнения COVID-19

Numerical characteristics of ROC curves in patients with COVID-19 complicated with pneumonia

Переменная Variable	AUC	SE ^a	95 % CI
Рентгенолог_1 radiologist_1	0,923	0,0242	0,871–0,958
Рентгенолог_2 radiologist_2	0,931	0,0208	0,881–0,964
Рентгенолог_3 radiologist_3	0,892	0,0296	0,835–0,935
ИИ AI	0,916	0,0237	0,863–0,953

Максимальные значения AUC при выявлении туберкулеза имеют место у врача 1 и врача 3, несколько меньшие – у врача 2 и

ИИ (табл. 1). Однако при диагностике пневмонии как осложнения COVID-19 наибольшие значения AUC характерны для врача 1 и вра-

ча 2, несколько меньшие – для врача 3 и III (табл. 2). Но доверительные интервалы значительно перекрываются, а значит, различия не

являются статистически значимыми. Это подтверждается сравнением AUC друг с другом (табл. 3, 4).

Таблица 3

Table 3

Парное сравнение AUC ROC-кривых при диагностике туберкулеза легких
Pairwise comparison of AUC-ROC curves in patients with pulmonary tuberculosis

Рентгенолог_1 ~ Рентгенолог_2 Radiologist_1 ~ Radiologist_2		Рентгенолог_1 ~ Рентгенолог_3 Radiologist_1 ~ Radiologist_3	
Z statistic	0,414	Z statistic	0,139
Significance level	p=0,679	Significance level	p=0,889
Рентгенолог_1 ~ III Radiologist_1 ~ AI		Рентгенолог_2 ~ Рентгенолог_3 Radiologist_2 ~ Radiologist_3	
Z statistic	1,020	Z statistic	0,258
Significance level	p=0,308	Significance level	p=0,796
Рентгенолог_2 ~ III Radiologist_2 ~ AI		Рентгенолог_3 ~ III Radiologist_3 ~ AI	
Z statistic	0,691	Z statistic	0,912
Significance level	p=0,490	Significance level	p=0,362

Таблица 4

Table 4

Парное сравнение AUC ROC-кривых при диагностике пневмонии как осложнения COVID-19

Pairwise comparison of AUC-ROC curves in patients with COVID-19 complicated with pneumonia

Рентгенолог_1 ~ Рентгенолог_2 Radiologist_1 ~ Radiologist_2		Рентгенолог_2 ~ Рентгенолог_3 Radiologist_2 ~ Radiologist_3	
Z statistic	0,292	Z statistic	1,148
Significance level	p=0,770	Significance level	p=0,251
Рентгенолог_1 ~ Рентгенолог_3 Radiologist_1 ~ Radiologist_3		Рентгенолог_2 ~ III Radiologist_2 ~ AI	
Z statistic	1,137	Z statistic	0,469
Significance level	p=0,256	Significance level	p=0,639
Рентгенолог_1 ~ III Radiologist_1 ~ AI		Рентгенолог_3 ~ III Radiologist_3 ~ AI	
Z statistic	0,206	Z statistic	0,653
Significance level	p=0,837	Significance level	p=0,513

Данные табл. 3, 4 свидетельствуют о том, что во всех случаях $p > 0,05$, т.е. статистически значимых различий не зарегистрировано.

Аналогичное заключение можно сделать на основании результатов анализа чувствительности и специфичности предикторов (табл. 5, 6).

Таблица 5
Table 5

**Оценка чувствительности и специфичности предикторов
при диагностике туберкулеза легких**
**Estimations of sensitivity and specificity of predictors in patients
with pulmonary tuberculosis**

	Чувствительность, % Sensitivity in %	95 % CI	Специфичность, % Specificity in %	95 % CI
Рентгенолог 1 Radiologist 1	88,41	84,0–91,9	96,67	90,6–99,3
Рентгенолог 2 Radiologist 2	84,78	80,0–88,8	98,89	94,0–100,0
Рентгенолог 3 Radiologist 3	91,30	87,3–94,3	93,33	86,1–97,5
ИИ AI	83,33	78,4–87,5	97,78	92,2–99,7

Таблица 6
Table 6

**Оценки чувствительности и специфичности предикторов
при диагностике пневмонии как осложнения COVID-19**
**Estimation of sensitivity and specificity of predictors in patients
with COVID-19 complicated with pneumonia**

	Чувствительность, % Sensitivity, %	95 % CI	Специфичность, % Specificity, %	95 % CI
Рентгенолог 1 Radiologist 1	90,91	82,2–96,3	96,67	90,6–99,3
Рентгенолог 2 Radiologist 2	96,10	89,0–99,2	91,11	83,2–96,1
Рентгенолог 3 Radiologist 3	93,51	85,5–97,9	91,11	83,2–96,1
ИИ AI	88,31	79,0–94,5	96,67	90,6–99,3

Как видно из табл. 5, 6, значения специфичности всех четырех предикторов довольно близки, тогда как чувствительность ИИ несколько ниже остальных. Это различие статистически не значимо, поскольку доверительный интервал ИИ сильно пересекается с доверительными интервалами других предикторов [36].

Обсуждение. Согласно сложившимся представлениям [38, 39] одной цифровой рентгенограммы легких недостаточно для постановки таких клинических диагнозов, как COVID-19, осложненный пневмонией, или туберкулез

легких. Необходимо использовать дополнительные источники информации. В качестве одного из них может выступать ИИ.

В этом исследовании оценивалась эффективность работы ИИ, который был обучен обнаруживать признаки пневмонии при COVID-19 и ТБ легких на рентгенограмме.

ИИ может использоваться для замены или дополнения экспертной интерпретации простой рентгенограммы врачом при скрининге на туберкулез и способен сократить задержки описания снимков при нехватке квалифицированного

медицинского персонала. Некоторые модели ИИ выражают обнаруженные аномалии РОГК в виде балльной оценки (либо от 0 до 100, либо от 0 до 1). Значения выше определенного порога могут использоваться для направления на дальнейшую диагностику ТБ [40, 41].

В других работах [42–46], в которых применялись модели ИИ для обнаружения пневмонии на рентгенограмме, использовался подход декомпозиции классов с использованием глубокой архитектуры CNN – convolutional neural network (Detrac ResNet). Чувствительность метода составила 97,9 %, хотя эксперимент проводился на меньшем наборе данных [44]. Исследование, в котором использовалась предварительно обученная CNN (ResNet 50), включало только аномальные рентгеновские снимки и показало общую точность 89,2 %. Методы, представленные в этих работах, требуют знаний в области машинного обучения, и их трудно внедрить в клиническую практику [45].

Мы провели независимый анализ интерпретаций трех врачей-рентгенологов и сравнили их рабочие характеристики с характеристиками модели. ИИ продемонстрировал хорошую прогностическую способность (чувствительность – 88,31 % и 83,33 %, специфичность – 96,67 % и 97,78 % для диагностики пневмонии при COVID-19 и туберкулеза легких соответственно). Такие показатели делают модель потенциальным инструментом скрининга для выявления и сортировки пациентов с COVID-19, осложненной пневмонией, и туберкулезом легких. Врачи-рентгенологи могут легко получить доступ к модели и загрузить рентгенограммы, что облегчает ее внедрение в клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Чубаков Т.Ч., Салибаев О.А., Эмилов Б.Э.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Эмилов Б.Э., Жакыпов М.А., Кересбекова А.Б.

Статистическая обработка данных: Сорокин А.А., Эмилов Б.Э.

Анализ и интерпретация данных: Эмилов Б.Э., Чубаков Т.Ч., Сорокин А.А.

Написание и редактирование текста: Эмилов Б.Э., Чубаков Т.Ч., Жакыпов М.А., Кересбекова А.Б., Салибаев О.А.

Заключение. Одним из главных преимуществ ИИ является способность быстро обрабатывать и анализировать большие объемы данных, что позволяет врачам экономить время и сосредоточиться на более сложных случаях. Это особенно актуально в условиях пандемии, когда нагрузка на медицинские учреждения значительно возрастает. Автоматизация процессов, таких как распознавание паттернов на рентгеновских снимках, может ускорить диагностику и, как следствие, начало лечения.

Однако важно подчеркнуть, что ИИ не может полностью заменить человека. Роль врача в интерпретации результатов остается критически значимой. Несмотря на высокую точность алгоритмов врачи и пациенты часто испытывают недоверие к полностью автоматизированным системам. Ответственность за окончательное заключение должна оставаться за медицинским персоналом, что обеспечивает более высокий уровень безопасности и доверия со стороны пациентов.

Таким образом, идеальным вариантом является сотрудничество врачей и ИИ. Врач может использовать ИИ как дополнительный инструмент, который помогает в принятии решений, особенно в условиях высокой нагрузки или нехватки специалистов. Такое взаимодействие может привести к более точным и своевременным рентгенологическим заключениям, что особенно важно для пациентов с пневмонией и туберкулезом легких.

Итак, интеграция ИИ в лучевую диагностику представляет собой многообещающий шаг вперед, который при правильном подходе может значительно повысить качество медицинской помощи.

Литература

1. *Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5: 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
2. *Chen J., Wu L., Zhang J., Zhang L., Gong D., Zhao Y., Chen Q., Huang S., Yang M., Yang X., Hu S., Wang Y., Hu X., Zheng B., Zhang K., Wu H., Dong Z., Xu Y., Zhu Y., Chen X., Zhang M., Yu L., Cheng F., Yu H.* Deep learning-based model for detecting 2019 novel coronavirus pneumonia on high-resolution computed tomography. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 19196. DOI: 10.1038/s41598-020-76282-0.
3. *Zhi Zhen Qin, Melissa S. Sander, Bishwa Rai, Collins N Titahong, Santat Sudrungrot, Sylvain N. Laah, Lal Mani Adhikari, E. Jane Carter, Lekha Puri, Andrew J. Codlin, Jacob Creswell.* Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: a multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems. *Sci Rep.* 2019. 9: 15000. DOI: 10.1038/s41598-019-51503-3.
4. *Saskia den Boon, Cecily Miller.* WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 25.04.2024).
5. *Paula I. Fujiwara, Katherine Floyd, Blessina Kumar.* A paradigm shift in the fight against tb. Stop TB Partnership. Global Plan to End TB: 2018–2022. Geneva: Stop TB Partnership; 2019. URL: https://stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf (дата обращения: 25.04.2024).
6. *Qin Z.Z., Naheyan T., Ruhwald M., Denkinger C.M., Gelaw S., Nash M., Creswell J., Kik S.V.* A new resource on artificial intelligence powered computer automated detection software products for tuberculosis programmes and implementers. *Tuberculosis (Edinb).* 2021; 127: 102049.
7. *Qin Z.Z., Barrett R., Del Mar Castro M., Zaidi S., Codlin A.J., Creswell J., Denkinger C.M.* Early user experience and lessons learned using ultra-portable digital X-ray with computer-aided detection (DXR-CAD) products: A qualitative study from the perspective of healthcare providers. *PLOS ONE.* 2023; 18 (2): e0277843. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277843>.
8. *Liang S., Xu X., Yang Z., Du Q., Zhou L., Shao J., Guo J., Ying B., Li W., Wang C.* Deep learning for precise diagnosis and subtype triage of drug-resistant tuberculosis on chest computed tomography. *Med Comm.* 2024; 5: e487. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco.2487>
9. *Martínez Chamorro E., Díez Tascón A., Ibáñez Sanz L., Ossaba Vélez S., Borrueal Nacenta S.* Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed).* 2021; 63 (1): 56–73. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001.
10. *Abougazia A., Alnuaimi A., Mahran A., Ali T., Khedr A., Qadourah B., Shareef A., Zitouni S., Kahveci S., Alqudah B., Al Yassin Y., Eldesoky M., Abdelmoneim A., Youssef R.* Chest X-Ray Findings in COVID-19 Patients Presenting to Primary Care during the Peak of the First Wave of the Pandemic in Qatar: Their Association with Clinical and Laboratory Findings. *Hindawi. Pulmonary Medicine.* 2021; 2021: 4496488. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4496488>.
11. *Meyer M., Clarke P., O'Regan A.W.* Utility of the lateral chest radiograph in the evaluation of patients with a positive tuberculin skin test result. *Chest.* 2003; 124: 1824.
12. *Geng E., Kreiswirth B., Burzynski J., Schluger N.W.* Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA.* 2005; 293: 2740.
13. *Khan M.A., Kovnat D.M., Bachus B.* Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am J Med.* 1977; 62: 31. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90346-1.
14. *Restrepo C.S., Katre R., Mumbower A.* Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 2016; 54: 453. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.12.007.
15. Curry International Tuberculosis Center. Radiographic Manifestations of Tuberculosis: A Primer for Clinicians. Second Edition. URL: <https://www.currytbccenter.ucsf.edu/products/view/radiographic-manifestations-tuberculosis-primer-clinicians-second-edition-cd-rom> (дата обращения: 25.04.2024).
16. *Ramona Cioboata, Viorel Biciusca, Mihai Olteanu, Corina Maria Vasile.* COVID-19 and Tuberculosis: Unveiling the Dual Threat and Shared Solutions Perspective. *J Clin Med.* 2023; 12 (14): 4784. DOI: 10.3390/jcm12144784.
17. *Chartrand G., Cheng P.M., Vorontsov E.* Deep learning: a primer for radiologists. *Radiographics.* 2017; 37: 2113–2131.

18. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2012; 2012: 1097.
19. Stacey D., Légaré F., Lewis K., Barry M.J., Bennett C.L., Eden K.B., Holmes-Rovner M., Llewellyn-Thomas H., Lyddiatt A., Thomson R., Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4 (4): CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5.
20. Greenspan H., San José Estépar R., Niessen W.J., Siegel E., Nielsen M. Position paper on COVID-19 imaging and AI: From the clinical needs and technological challenges to initial AI solutions at the lab and national level towards a new era for AI in healthcare. *Med. Image Anal.* 2020; 66: 101800. DOI: 10.1016/j.media.2020.101800.
21. Corinne Merle, Vanessa Veronese, Debora Pedrazzoli. Determining the local calibration of computer-assisted detection (CAD) thresholds and other parameters: a toolkit to support the effective use of CAD for TB screening. Geneva: World Health Organization; 2021. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345925/9789240028616-eng.pdf> (дата обращения: 25.04.2024).
22. Andrew A.S. Soltan, Samaneh Kouchaki, Tingting Zhu, Dani Kiyasseh, Thomas Taylor, Zaamin B. Hussain, Tim Peto, Andrew J. Brent, David W. Eyre, David Clifton. Artificial intelligence driven assessment of routinely collected healthcare data is an effective screening test for COVID-19 in patients presenting to hospital. *medRxiv*; 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20148361v1.full.pdf+html> (дата обращения: 25.04.2024). DOI: 10.1101/2020.07.07.20148361.
23. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller P., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021; 27 (2): 151–165. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.012.
24. Islam S.R., Maity S.P., Ray A.K., Mandal M. Deep learning on compressed sensing measurements in pneumonia detection. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2022; 32 (1): 41–54. DOI: 10.1002/ima.22651.
25. Williams G.J., Macaskill P., Kerr M., Fitzgerald D.A., Isaacs D., Codarini M., McCaskill M., Prelog K., Craig J.C. Variability and accuracy in interpretation of consolidation on chest radiography for diagnosing pneumonia in children under 5 years of age. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48: 1195–1200. DOI: 10.1002/ppul.22806.
26. Shamshad F., Khan S., Zamir S.W., Khan M.H., Hayat M., Khan F.S., Fu H. Transformers in medical imaging: A survey. *Med Image Anal.* 2023; 88: 102802. DOI: 10.1016/j.media.2023.102802.
27. Zhou S.K., Greenspan H., Davatzikos C., Duncan J.S., van Ginneken B., Madabhushi A., Prince J.L., Rueckert D., Summers R.M. A review of deep learning in medical imaging: Imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng.* 2021; 109 (5): 820–838. DOI: 10.1109/JPROC.2021.3054390.
28. Lecun Y., Bottou L., Bengio Y., Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition, *Proceedings of the IEEE.* 1998; 86 (11): 2278–2324.
29. Manzari O.N., Ahmadabadi H., Kashiani H., Shokouhi S.B., Ayatollahi A. MedViT: A robust vision transformer for generalized medical image classification. *Comput Biol Med.* 2023; 157: 106791. DOI: 10.1016/j.combiomed.2023.106791.
30. Xiaosong Wang, Yifan Peng, Le Lu, Zhiyong Lu, Mohammadhadi B., Ronald M.S. ChestX-ray8: Hospital-scale Chest X-ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*; 2017: 3462–3471. URL: https://www.researchgate.net/publication/316736470_ChestX-ray8_Hospital-scale_Chest_X-ray_Database_and_Benchmarks_on_Weakly-Supervised_Classification_and_Localization_of_Common_Thorax_Diseases (дата обращения: 25.04.2024). DOI: 10.1109/CVPR.2017.369.
31. Jeremy Irvin, Pranav Rajpurkar, Michael Ko, Yifan Yu, Silvana Ciurea-Ilcus, Chris Chute, Henrik Marklund, Behzad Haghgoo, Robyn Ball, Katie Shpanskaya, Jayne Seekins, David A. Mong, Safwan S. Halabi, Jesse K. Sandberg, Ricky Jones, David B. Larson, Curtis P. Langlotz, Bhavik N. Patel, Matthew P. Lungren, Andrew Y. Ng. CheXpert: A Large Chest Radiograph Dataset with Uncertainty Labels and Expert Comparison. In *AAAI Conference on Artificial Intelligence*; 2019. URL: <http://arxiv.org/abs/1901.07031> (дата обращения: 25.04.2024).
32. Shih G., Wu C.C., Halabi S.S., Kohli M.D., Prevedello L.M., Cook T.S., Sharma A., Amorosa J.K., Arteaga V., Galperin-Aizenberg M., Gill R.R., Godoy M.C.B., Hobbs S., Jeudy J., Laroia A., Shah P.N.,

- Vummidi D., Yaddanapudi K., Stein A.* Augmenting the National Institutes of Health Chest Radiograph Dataset with Expert Annotations of Possible Pneumonia. *Radiol Artif Intell.* 2019; 1 (1): e180041. DOI: 10.1148/ryai.2019180041.
33. *Johnson A.E.W., Pollard T.J., Berkowitz S.J., Greenbaum N.R., Lungren M.P., Deng C.Y., Mark R.G., Horng S.* MIMIC-CXR, a de-identified publicly available database of chest radiographs with free-text reports. *Sci Data.* 2019; 6 (1): 317. DOI: 10.1038/s41597-019-0322-0.
34. *Kahn C.E.Jr., Carrino J.A., Flynn M.J., Peck D.J., Horii S.C.* DICOM and radiology: past, present, and future. *J Am Coll Radiol.* 2007; 4 (9): 652–657. DOI: 10.1016/j.jacr.2007.06.004.
35. *Королюк И.П.* Лучевая диагностика: учебник для вузов. 2020; 217.
36. MedCalc® Statistical Software version 22.021 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). URL: <https://www.medcalc.org> (дата обращения: 25.04.2024).
37. *DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L.* Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44: 837–845.
38. *Sayeeda Rahman, Maria Teresa Villagomez Montero, Kherie Rowe.* Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021; 14 (5): 601–621. DOI: 10.1080/17512433.2021.1902303.
39. *Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori G.B.* The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis.* 2022; 124 (1): 12–19. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.047.
40. *Corinne Merle, Vanessa Veronese, Debora Pedrazzoli.* Determining the local calibration of computer-assisted detection (CAD) thresholds and other parameters: a toolkit to support the effective use of CAD for TB screening. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
41. *Cecily Miller, Annabel Baddeley, Dennis Falzon.* WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676> (дата обращения: 25.04.2024).
42. *Rajaraman S., Antani S.* Weakly labeled data augmentation for deep learning: A study on COVID-19 detection in chest X-rays. *Diagnostics.* 2020; 10: 358. DOI: 10.3390/diagnostics10060358.
43. *Abbas A., Abdelsamea M.M., Gaber M.M.* Classification of COVID-19 in chest X-ray images using DeTraC deep convolutional neural network. *Applied Intelligence.* 2021; 51: 854–864. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10489-020-01829-7>.
44. *Hall L.O, Paul R., Goldgof D.B., Rahul P., Gregory M.* Finding covid-19 from chest x-rays using deep learning on a small dataset. *arXiv preprint arXiv.* 2020: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2004.02060> (дата обращения: 25.04.2024).
45. *Murphy K., Smits H., Knoops A.J.G., Korst M.B.J.M., Samson T., Scholten E.T., Schalekamp S., Schaefer-Prokop C.M., Philipsen R.H.H.M., Meijers A., Melendez J., van Ginneken B., Rutten M.* COVID-19 on Chest Radiographs: A Multireader Evaluation of an Artificial Intelligence System. *Radiology.* 2020; 96 (3): 166–172. DOI: 10.1148/radiol.2020201874.
46. *Holzinger A., Biemann C., Pattichis C.S., Douglas B.K.* What do we need to build explainable AI systems for the medical domain? *arXiv.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1712.09923>.

Поступила в редакцию 26.09.2024; принята 25.11.2024.

Авторский коллектив

Эмилов Берик Эмилович – врач-пульмонолог, аспирант кафедры «Управления и экономики здравоохранения», Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. Санжарбека Бакировича Даниярова. 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Жоомарта Боконбаева, 144а; e-mail: emilov9090@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4800-2374>.

Сорокин Александр Анатольевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры «Физики, мединформатики и биологии», Кыргызско-Российский Славянский университет им. Бориса Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, пр. Чуй, корп. 8; e-mail: aasorokin@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-8085>.

Жакыпов Мурзабек Абдивалиевич – врач-фтизиатр, заведующий клинико-диагностическим отделением «Национального центра физиатрии». 720064, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Исы Ахунбаева, 90; e-mail: murzabek.zhakupov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7610-4925>.

Кересбекова Айзат Болоткановна – врач-фтизиатр, Чуй-Бишкекский центр борьбы с туберкулезом. 720024, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Иманбая Элебесова, 211; e-mail: kerezbekova95@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0371-8651>.

Салибаев Осмон Абдыкапарович – доктор медицинских наук, директор, Учебно-лечебно-научный медицинский центр Кыргызской государственной медицинской академии им. Исы Коноевича Ахунбаева». 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Касыма Тыныстанова, 1; e-mail: oskon73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9881-3933>.

Чубаков Тулеген Чубакович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Фтизиопульмонологии», Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. Санжарбека Бакировича Даниярова. 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Жоомарта Боконбаева, 144а, e-mail: t_53chubakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7876-5332>.

Образец цитирования

Эмилов Б.Э., Сорокин А.А., Жакыпов М.А., Кересбекова А.Б., Салибаев О.А., Чубаков Т.Ч. Использование искусственного интеллекта для диагностики пневмонии при COVID-19 и туберкулеза легких в Кыргызской Республике. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 82–98. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-82-98.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DIAGNOSING COVID-19 PNEUMONIA AND PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

**B.E. Emilov¹, A.A. Sorokin², M.A. Zhakupov³, A.B. Keresbekova⁴,
O.A. Salibaev⁵, T.Ch. Chubakov¹**

¹ Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic;

² Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic;

³ National Center of Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic;

⁴ Chui-Bishkek Center for Tuberculosis Control, Bishkek, Kyrgyz Republic;

⁵ Educational, Medical and Scientific Center, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

Nowadays, the necessity to control lung diseases such as COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus and tuberculosis is obvious. One of the most important areas of this work is rapid and accurate diagnostics, including lung imaging based on artificial intelligence (AI).

Objective. The aim of the paper is to test AI for detecting COVID-19 pneumonia and pulmonary tuberculosis based on digital X-ray patterns.

Materials and Methods. The study included several stages. 1. Development of an AI model for detecting COVID-19 pneumonia and pulmonary tuberculosis. 2. Creation of a test X-ray data base. 3. Interpretation of data by radiologists. 4. Use of AI for diagnosing COVID-19 pneumonia and pulmonary tuberculosis.

Results. AI demonstrated good prognostic ability (sensitivity – 88.31 % and 83.33 %, specificity – 96.67 % and 97.78 % for pneumonia and pulmonary tuberculosis, respectively). AI effectively processes and analyzes big data, which saves doctors' time. However, in order to ensure greater safety, healthcare professionals should bear responsibility for the final diagnosis. The collaboration between radiologists and AI seems to be desirable. AI can be an auxiliary tool in conditions of high workload or shortage of specialists, as it can improve the accuracy of radiological reports and ensure their timeliness.

Key words: COVID-19, pulmonary tuberculosis, artificial intelligence, pneumonia, X-ray diagnostics, machine learning.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Chubakov T.Ch., Salibaev O.A., Emilov B.E.

Literature search, participation in the study, data processing: Emilov B.E.,

Zhakypov M.A., Keresbekova A.B.

Statistical data processing: Sorokin A.A., Emilov B.E.

Data analysis and interpretation: Emilov B.E., Chubakov T.Ch., Sorokin A.A.

Text writing and editing: Emilov B.E., Chubakov T.Ch., Zhakypov M.A.,

Keresbekova A.B., Salibaev O.A.

References

1. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5: 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
2. Chen J., Wu L., Zhang J., Zhang L., Gong D., Zhao Y., Chen Q., Huang S., Yang M., Yang X., Hu S., Wang Y., Hu X., Zheng B., Zhang K., Wu H., Dong Z., Xu Y., Zhu Y., Chen X., Zhang M., Yu L., Cheng F., Yu H. Deep learning-based model for detecting 2019 novel coronavirus pneumonia on high-resolution computed tomography. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 19196. DOI: 10.1038/s41598-020-76282-0.
3. Zhi Zhen Qin, Melissa S. Sander, Bishwa Rai, Collins N Titahong, Santat Sudrungrot, Sylvain N. Laah, Lal Mani Adhikari, E. Jane Carter, Lekha Puri, Andrew J. Codlin, Jacob Creswell. Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: a multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems. *Sci Rep.* 2019. 9: 15000. DOI: 10.1038/s41598-019-51503-3.
4. Saskia den Boon, Cecily Miller. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease.* Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf?sequence=1> (accessed: April 25, 2024).
5. Paula I. Fujiwara, Katherine Floyd, Blessina Kumar. *A paradigm shift in the fight against tb. Stop TB Partnership. Global Plan to End TB: 2018–2022.* Geneva: Stop TB Partnership; 2019. Available at: https://stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf (accessed: April 25, 2024).
6. Qin Z.Z., Naheyan T., Ruhwald M., Denkinger C.M., Gelaw S., Nash M., Creswell J., Kik S.V. A new resource on artificial intelligence powered computer automated detection software products for tuberculosis programmes and implementers. *Tuberculosis (Edinb).* 2021; 127: 102049.
7. Qin Z.Z., Barrett R., Del Mar Castro M., Zaidi S., Codlin A.J., Creswell J., Denkinger C.M. Early user experience and lessons learned using ultra-portable digital X-ray with computer-aided detection (DXR-CAD) products: A qualitative study from the perspective of healthcare providers. *PLOS ONE.* 2023; 18 (2): e0277843. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277843>.
8. Liang S., Xu X., Yang Z., Du Q., Zhou L., Shao J., Guo J., Ying B., Li W., Wang C. Deep learning for precise diagnosis and subtype triage of drug-resistant tuberculosis on chest computed tomography. *Med Comm.* 2024; 5: e487. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.487>
9. Martínez Chamorro E., Díez Tascón A., Ibáñez Sanz L., Ossaba Vélez S., Borruel Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed).* 2021; 63 (1): 56–73. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001.
10. Abougazia A., Alnuaimi A., Mahran A., Ali T., Khedr A., Qadourah B., Shareef A., Zitouni S., Kahveci S., Alqudah B., Al Yassin Y., Eldesoky M., Abdelmoneim A., Youssef R. Chest X-Ray Findings in COVID-19 Patients Presenting to Primary Care during the Peak of the First Wave of the Pandemic in Qatar: Their Association with Clinical and Laboratory Findings. Hindawi. *Pulmonary Medicine.* 2021; 2021: 4496488. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4496488>.
11. Meyer M., Clarke P., O'Regan A.W. Utility of the lateral chest radiograph in the evaluation of patients with a positive tuberculin skin test result. *Chest.* 2003; 124: 1824.
12. Geng E., Kreiswirth B., Burzynski J., Schluger N.W. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA.* 2005; 293: 2740.
13. Khan M.A., Kovnat D.M., Bachus B. Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am J Med.* 1977; 62: 31. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90346-1.

14. Restrepo C.S., Katre R., Mumbower A. Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 2016; 54: 453. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.12.007.
15. Curry International Tuberculosis Center. *Radiographic Manifestations of Tuberculosis: A Primer for Clinicians*. Second Edition. Available at: <https://www.currytcenter.ucsf.edu/products/view/radiographic-manifestations-tuberculosis-primer-clinicians-second-edition-cd-rom> (accessed: April 25, 2024).
16. Ramona Cioboata, Viorel Biciusca, Mihai Olteanu, Corina Maria Vasile. COVID-19 and Tuberculosis: Unveiling the Dual Threat and Shared Solutions Perspective. *J Clin Med.* 2023; 12 (14): 4784. DOI: 10.3390/jcm12144784.
17. Chartrand G., Cheng P.M., Vorontsov E. Deep learning: a primer for radiologists. *Radiographics.* 2017; 37: 2113–2131.
18. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2012; 2012: 1097.
19. Stacey D., Légaré F., Lewis K., Barry M.J., Bennett C.L., Eden K.B., Holmes-Rovner M., Llewellyn-Thomas H., Lyddiatt A., Thomson R., Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4 (4): CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5.
20. Greenspan H., San José Estépar R., Niessen W.J., Siegel E., Nielsen M. Position paper on COVID-19 imaging and AI: From the clinical needs and technological challenges to initial AI solutions at the lab and national level towards a new era for AI in healthcare. *Med. Image Anal.* 2020; 66: 101800. DOI: 10.1016/j.media.2020.101800.
21. Corinne Merle, Vanessa Veronese, Debora Pedrazzoli. Determining the local calibration of computer-assisted detection (CAD) thresholds and other parameters: a toolkit to support the effective use of CAD for TB screening. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345925/9789240028616-eng.pdf> (accessed: April 25, 2024).
22. Andrew A.S. Soltan, Samaneh Kouchaki, Tingting Zhu, Dani Kiyasseh, Thomas Taylor, Zaamin B. Hussain, Tim Peto, Andrew J. Brent, David W. Eyre, David Clifton. Artificial intelligence driven assessment of routinely collected healthcare data is an effective screening test for COVID-19 in patients presenting to hospital. *medRxiv*; 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20148361v1.full.pdf+html> (accessed: April 25, 2024). DOI: 10.1101/2020.07.07.20148361.
23. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller P., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021; 27 (2): 151–165. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.012.
24. Islam S.R., Maity S.P., Ray A.K., Mandal M. Deep learning on compressed sensing measurements in pneumonia detection. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2022; 32 (1): 41–54. DOI: 10.1002/ima.22651.
25. Williams G.J., Macaskill P., Kerr M., Fitzgerald D.A., Isaacs D., Codarini M., McCaskill M., Prelog K., Craig J.C. Variability and accuracy in interpretation of consolidation on chest radiography for diagnosing pneumonia in children under 5 years of age. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48: 1195–1200. DOI: 10.1002/ppul.22806.
26. Shamshad F., Khan S., Zamir S.W., Khan M.H., Hayat M., Khan F.S., Fu H. Transformers in medical imaging: A survey. *Med Image Anal.* 2023; 88: 102802. DOI: 10.1016/j.media.2023.102802.
27. Zhou S.K., Greenspan H., Davatzikos C., Duncan J.S., van Ginneken B., Madabhushi A., Prince J.L., Rueckert D., Summers R.M. A review of deep learning in medical imaging: Imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng.* 2021; 109 (5): 820–838. DOI: 10.1109/JPROC.2021.3054390.
28. Lecun Y., Bottou L., Bengio Y., Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition, *Proceedings of the IEEE.* 1998; 86 (11): 2278–2324.
29. Manzari O.N., Ahmadabadi H., Kashiani H., Shokouhi S.B., Ayatollahi A. MedViT: A robust vision transformer for generalized medical image classification. *Comput Biol Med.* 2023; 157: 106791. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2023.106791.
30. Xiaosong Wang, Yifan Peng, Le Lu, Zhiyong Lu, Mohammadhadi B., Ronald M.S. ChestX-ray8: Hospital-scale Chest X-ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*; 2017: 3462–3471. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316736470_ChestX-ray8_Hospital

- scale_Chest_X-ray_Database_and_Benchmarks_on_Weakly-Supervised_Classification_and_Localization_of_Common_Thorax_Diseases (accessed: April 25, 2024). DOI: 10.1109/CVPR.2017.369.
31. Jeremy Irvin, Pranav Rajpurkar, Michael Ko, Yifan Yu, Silvana Ciurea-Ilcus, Chris Chute, Henrik Marklund, Behzad Haghgo, Robyn Ball, Katie Shpanskaya, Jayne Seekins, David A. Mong, Safwan S. Halabi, Jesse K. Sandberg, Ricky Jones, David B. Larson, Curtis P. Langlotz, Bhavik N. Patel, Matthew P. Lungren, Andrew Y. Ng. CheXpert: A Large Chest Radiograph Dataset with Uncertainty Labels and Expert Comparison. *AAAI Conference on Artificial Intelligence*; 2019. Available at: <http://arxiv.org/abs/1901.07031> (accessed: April 25, 2024).
 32. Shih G., Wu C.C., Halabi S.S., Kohli M.D., Prevedello L.M., Cook T.S., Sharma A., Amorosa J.K., Arteaga V., Galperin-Aizenberg M., Gill R.R., Godoy M.C.B., Hobbs S., Jeudy J., Laroia A., Shah P.N., Vummidi D., Yaddanapudi K., Stein A. Augmenting the National Institutes of Health Chest Radiograph Dataset with Expert Annotations of Possible Pneumonia. *Radiol Artif Intell.* 2019; 1 (1): e180041. DOI: 10.1148/ryai.2019180041.
 33. Johnson A.E.W., Pollard T.J., Berkowitz S.J., Greenbaum N.R., Lungren M.P., Deng C.Y., Mark R.G., Horng S. MIMIC-CXR, a de-identified publicly available database of chest radiographs with free-text reports. *Sci Data.* 2019; 6 (1): 317. DOI: 10.1038/s41597-019-0322-0.
 34. Kahn C.E.Jr., Carrino J.A., Flynn M.J., Peck D.J., Horii S.C. DICOM and radiology: past, present, and future. *J Am Coll Radiol.* 2007; 4 (9): 652–657. DOI: 10.1016/j.jacr.2007.06.004.
 35. Korolyuk I.P. *Lučevaya diagnostika: uchebnik dlya vuzov* [Radiation diagnostics: Textbook for universities]. 2020; 217 (in Russian).
 36. *MedCalc® Statistical Software version 22.021* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Available at: <https://www.medcalc.org> (accessed: April 25, 2024).
 37. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44: 837–845.
 38. Sayeeda Rahman, Maria Teresa Villagomez Montero, Kherie Rowe. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021; 14 (5): 601–621. DOI: 10.1080/17512433.2021.1902303.
 39. Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori G.B. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis.* 2022; 124 (1): 12–19. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.047.
 40. Corinne Merle, Vanessa Veronese, Debora Pedrazzoli. *Determining the local calibration of computer-assisted detection (CAD) thresholds and other parameters: a toolkit to support the effective use of CAD for TB screening.* Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 41. Cecily Miller, Annabel Baddeley, Dennis Falzon. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease.* Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676> (accessed: April 25, 2024).
 42. Rajaraman S., Antani S. Weakly labeled data augmentation for deep learning: A study on COVID-19 detection in chest X-rays. *Diagnostics.* 2020; 10: 358. DOI: 10.3390/diagnostics10060358.
 43. Abbas A., Abdelsamea M.M., Gaber M.M. Classification of COVID-19 in chest X-ray images using DeTraC deep convolutional neural network. *Applied Intelligence.* 2021; 51: 854–864. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10489-020-01829-7>.
 44. Hall L.O, Paul R., Goldgof D.B., Rahul P., Gregory M. Finding covid-19 from chest x-rays using deep learning on a small dataset. *arXiv preprint arXiv.* 2020: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2004.02060> (accessed: April 25, 2024).
 45. Murphy K., Smits H., Knoop A.J.G., Korst M.B.J.M., Samson T., Scholten E.T., Schalekamp S., Schaefer-Prokop C.M., Philipsen R.H.H.M., Meijers A., Melendez J., van Ginneken B., Rutten M. COVID-19 on Chest Radiographs: A Multireader Evaluation of an Artificial Intelligence System. *Radiology.* 2020; 296 (3): 166–172. DOI: 10.1148/radiol.2020201874.
 46. Holzinger A., Biemann C., Pattichis C.S., Douglas B.K. What do we need to build explainable AI systems for the medical domain? *arXiv.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1712.09923>.

Received September 26, 2024; accepted November 25, 2024.

Information about the authors

Emilov Berik Emilovich, Pulmonologist, Postgraduate Student, Chair of Health Management and Economics, Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S. B. Daniyarov. 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Zhoomart Bokonbaev St., 144a; e-mail: emilov9090@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4800-2374>.

Sorokin Aleksandr Anatol'evich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physics, Medical Informatics and Biology, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Chuy Ave., Bldg. 8; e-mail: aasorokin@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-8085>.

Zhakypov Murzabek Abdivalievich, Phthisiatrician, Head of the Clinical and Diagnostic Department, National Center of Physiology. 720064, Kyrgyz Republic, Bishkek, Isa Akhunbaev St., 90; e-mail: murzabek.zhakypov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7610-4925>.

Keresbekova Ayzat Bolotkanovna, Phthisiatrician, Chui-Bishkek Center for Tuberculosis Control. 720024, Kyrgyz Republic, Bishkek, Imanbay Elebesov St., 211; e-mail: kerezbekova95@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0371-8651>.

Salibaev Oskon Abdykaparovich, Doctor of Sciences (Medicine), Director, Educational, Medical and Scientific Center, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev. 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kasym Tynystanov St., 1; e-mail: oskon73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9881-3933>.

Chubakov Tulegen Chubakovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Phthisiopulmonology, Kyrgyz State Medical Institute of Post-Graduate Training and Continuous Education named after S. B. Daniyarov. 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Zhoomart Bokonbaev St., 144a, e-mail: t_53chubakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7876-5332>.

For citation

Emilov B.E., Sorokin A.A., Zhakypov M.A., Keresbekova A.B., Salibaev O.A., Chubakov T.Ch. Ispol'zovanie iskusstvennogo intellekta dlya diagnostiki pnevmonii pri COVID-19 i tuberkuleza legkikh v Kyrgyzskoy Respublike [Artificial Intelligence in diagnosing COVID-19 pneumonia and pulmonary tuberculosis in the Kyrgyz Republic]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 4: 82–98. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-82-98 (in Russian).

УДК 616-089.1

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-99-111

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

С.Н. Тонеева¹, С.Ю. Клинышева², Е.А. Тонеев^{2, 3}, О.В. Мидленко²,
Р.Ф. Шагдалеев², Д.С. Костяев⁴

¹ ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

³ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова

Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

Цель – определить частоту встречаемости инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), факторы риска ее развития и разработать прогностическую модель для стратификации пациентов по его уровню.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница и ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска. Было выполнено 1500 плановых операций с лапаротомным доступом (свидетельство о регистрации базы данных № 2024623300): 190 гастрэктомий с лимфодиссекцией D2, 882 резекции толстой кишки и 428 тотальных гистерэктомий. Ретроспективный анализ результатов проведен в послеоперационный период по единому протоколу. Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программ StatTech v. 4.5.0 («Статтех», Россия) и SPSS 26 for Mac (IBM Corp.), R Statistics версия 3.6.1

Результаты. Частота встречаемости ИОХВ составила 4,93 % (74/1500). Летальных исходов в группе с ИОХВ было 12 (16,2 %), в группе без ИОХВ – 15 (1,1 %). Наиболее значимыми факторами, влияющими на развитие послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства, являются: возраст ($p=0,007$), наличие сахарного диабета ($p<0,001$), толщина подкожно-жировой клетчатки ($p<0,001$), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ($p<0,001$), индекс массы тела ($p<0,001$), продолжительность операции ($p<0,001$). При проведении многофакторного анализа было установлено, что только следующие параметры влияют на развитие ИОХВ после лапаротомного доступа: операция на толстой кишке (ОШ 8,66 (95 % ДИ 3,74–21,7)); наличие сахарного диабета (ОШ 9,36 (95 % ДИ 4,22–21,65)); ИМТ (ОШ 1,55 (95 % ДИ 1,42–1,71) и НЛИ (ОШ 0,07 (95 % ДИ 0,03–0,13)). Была создана прогностическая модель риска развития ИОХВ, запрограммированная в виде HTML-приложения с использованием языка программирования JavaScript.

Выводы. Частота встречаемости послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при использовании стандартной срединной лапаротомии при плановых вмешательствах составила 4,93 % (74/1500). Создана модель прогнозирования, которая стратифицирует пациентов в зависимости от степени риска развития ИОХВ.

Ключевые слова: лапаротомия, инфекции области хирургического вмешательства, инфекционные раневые осложнения, прогностическая модель, машинное обучение, бутстреп данных.

Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в настоящее время являются одним из наиболее частых послеоперационных осложнений [1]. В структуре ИСМП значимое место занимают инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ). ИОХВ – это осложнение, которое возникает в результате роста микроорганизмов в области послеоперационной раны, приводит к замедлению репаративных

процессов, ухудшает течение послеоперационного периода, значимо влияет на результат хирургического лечения и, следовательно, увеличение сроков госпитализации, что негативно влияет на систему здравоохранения [2].

При анализе отечественной и зарубежной литературы выявлено множество исследований, касающихся факторов риска возникновения ИОХВ. Своевременное выявление пациентов с высоким риском позволяет проводить

целенаправленную профилактику данного осложнения и тем самым улучшать результаты хирургического вмешательства [3, 4].

В настоящее время в клинической практике широко применяются модели прогнозирования: они лаконичны, ясны и всегда включают более одного фактора для расчета риска. Их использование в повседневной клинической практике позволяет эффективно и своевременно стратифицировать пациентов по риску развития негативного события [5].

Цель исследования. Определить частоту встречаемости ИОХВ, факторы риска ее развития и разработать прогностическую модель для стратификации пациентов по его уровню.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проводилось на базе двух учреждений г. Ульяновска: ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница и ГУЗ Област-

ной клинический онкологический диспансер [6] – и включало пациентов, которым была выполнена плановая срединная лапаротомия по поводу патологии органов брюшной полости трех локализаций: заболевания желудка (гастрэктомия с лимфодиссекцией D2), заболевания толстой кишки (правосторонняя и левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, резекция прямой кишки), заболевания матки (тотальная гистерэктомия). Критериями исключения явились: экстренные вмешательства на органах брюшной полости, развитие инфекционных осложнений, не связанных с раневым процессом (пневмония, абсцесс брюшной полости и т.п.), мультивисцеральные резекции, отсутствие полных клинических данных в медицинской документации.

Всего для окончательного анализа были отобраны данные 1500 пациентов. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

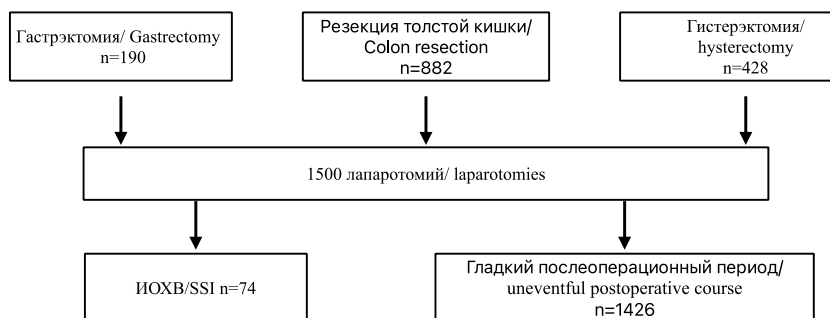


Рис. 1. Дизайн ретроспективного исследования

Fig. 1. Study design (* SSI – surgical site infection)

Сбор данных проводился по единому разработанному протоколу. Оценка ИОХВ осуществлялась согласно классификации CDC

(Centers for Disease Control and Prevention). Распределение пациентов по видам ИОХВ представлено в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Виды ИОХВ согласно классификации CDC
Structure of SSI according to CDC classification

Вид ИОХВ Types of SSI	Количество пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Поверхностная Superficial incisional SSI	25 (33,8)
Глубокая Deep incisional SSI	10 (13,5)
Органо-пространственная Organ or space SSI	39 (52,7)

По данным мультиспиральной компьютерной томографии, полученным из архива, оценивалась толщина подкожно-жировой клетчатки (ПЖК). С помощью общего анализа крови, выполнявшегося за сутки до оперативного вмешательства, определялись нейтрофильно-лимфоцитарный (НЛИ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индексы (ТЛИ), а также лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по В.К. Островскому [7].

НЛИ и ТЛИ рассчитывались как отношения абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов и абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов соответственно. ЛИИ по В.К. Островскому определяли по формуле автора [7].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % доверительные интервалы рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10)

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн – Энскомб.

Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям [8].

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием StatTech v. 4.5.0 (ООО «Статтех», Россия), SPSS 26 for Mac (IBM Corp.), R Statistics v. 3.6.1.

Результаты. Характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

Клинико-лабораторные показатели исследуемых пациентов
Clinical and laboratory parameters of study subjects

Показатель Parameter	Категория Category	ИОХВ SSI		P
		Нет, n=1426 No, n=1426	Да, n=74 Yes, n=74	
Возраст, лет (Me (Q1–Q3)) Age, years old (Me (Q1–Q3))		62 (49,00–70,00)	65 (57,25–72,00)	0,007
Пол, абс. (%) Sex, abs. (%)	Женский Female	905 (63,5)	54 (73,0)	0,098
	Мужской Male	520 (36,5)	20 (27,0)	
Сахарный диабет абс. (%) Diabetes mellitus, abs. (%)	Нет No	1295 (90,8)	44 (59,5)	<0,001
	Да Yes	131 (9,2)	30 (40,5)	

Толщина ПЖК, см (Me (Q1–Q3)) Subcutaneous fat, sm (Me (Q1–Q3))	5,80 (3,5–7,10)	10,20 (9,22–11,10)	<0,001
ИМТ, кг/м ² (Me (Q1–Q3)) BMI, kg/m ² (Me (Q1–Q3))	26,5 (23,75–29,30)	34,60 (32,93–37,65)	<0,001
Общий белок, г/л (Me (Q1–Q3)) Total protein, g/l (Me (Q1–Q3))	69,20 (64,35–72,50)	71,35 (68,72–74,10)	<0,001
НЛИ (Me (Q1–Q3)) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (Me (Q1–Q3))	3,24 (2,08–5,20)	1,33 (1,20–1,71)	<0,001
ТЛИ (Me (Q1–Q3)) Platelet-to-Lymphocyte Ratio (Me (Q1–Q3))	144,1 (104,5–201,9)	167,3 (110,2–274,3)	0,287
ЛИИ (Me (Q1–Q3)) Leukocyte intoxication index (Me (Q1–Q3))	1,33 (0,64–2,36)	2,16 (1,57–2,94)	0,103
Продолжительность операции, мин (Me (Q1–Q3)) Surgery duration, min (Me (Q1–Q3))	90,00 (60,00–140,00)	120,00 (90,00–150,00)	<0,001
Кровопотеря, мл (Me (Q1–Q3)) Blood loss, ml (Me (Q1–Q3))	150,00 (100,00–300,00)	175,00 (100,00–300,00)	0,606

Исследование показало наличие статистически значимых различий между пациентами с осложнениями и пациентами с гладким послеоперационным течением по нескольким параметрам. Так, в более старшем возрасте инфекционные осложнения развивались чаще ($p=0,007$). Сахарный диабет (СД) и ожирение также увеличивают вероятность развития ИОХВ ($p<0,001$). Кроме того, развитие инфекционных осложнений напрямую связано с уровнем общего белка до операции ($p<0,001$). Однако обращает на себя внимание тот факт, что содержание общего белка в группе с ИОХВ хоть и выше, чем в группе без осложнений, но все еще находится в пределах общепринятых норм (65–85 г/л), в связи с чем требуются дальнейшие исследования по данному направлению. Из воспалительных индикаторов только НЛИ в группе с ИОХВ был статистически значимо ниже ($p\leq 0,001$). Отметим также, что на риск развития ИОХВ влияет и продолжительность оперативного вмешательства ($p\leq 0,001$).

Подготовка данных. Исходный набор данных включал 1500 наблюдений, 11 ковариат: область вмешательства (V1), пол (V2), возраст (V3), СД (V4), ИМТ (V5), ожирение (V6), толщина ПЖК (V7), время операции (V8), объем кровопотери (V9), общий белок до операции (V10), НЛИ до операции (V11). Категориальная переменная (V1) с 3 значениями превращена в фиктивные (dummy) переменные со значениями 1/0: V1 (операция на толстой кишке) и V1 (операция на желудке). Датасет содержит 0,1 % пропущенных значений.

Выполнено множественное вменение данных по методу MICE (многомерное вменение с помощью цепных уравнений).

Частота прогнозируемого исхода (Outcome) – 74 из 1500 (5 %).

Проводилась проверка на мультиколлинеарность для числовых переменных с использованием коэффициента Спирмена (рис. 2). Коллинеарные переменные – абсолютное значение коэффициента корреляции более 0,75.

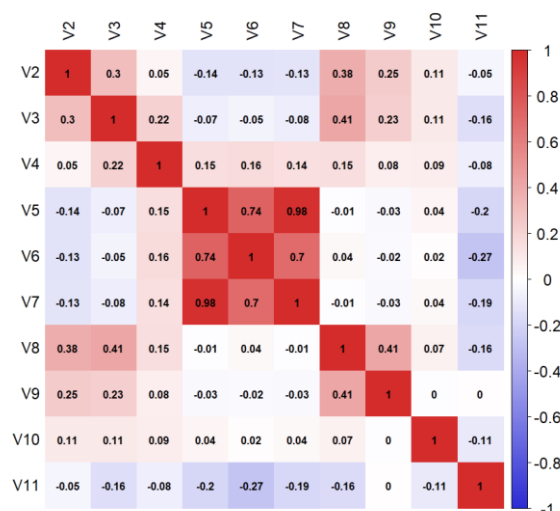


Рис. 2. Тепловая карта мультиколлинеарности

Fig. 2. Multicollinearity Heat Map

Имеется корреляция между V5 и V7. Искусственно удаляем ковариату V7 (толщина ПЖК), оставляем ИМТ. Также удаляем ковариату V6 (ожирение), так как это суррогатная характеристика ИМТ (коэффициент корреляции 0,74).

Итоговый датасет включает в себя 1500 наблюдений и 10 ковариат: V2–V5, V8–V11, V1 (операция на толстой кишке), V1 (операция на желудке).

Моделирование. В качестве метода использовали бинарную (биномиальную) многофакторную логистическую регрессию с обратным пошаговым выбором предикторов по наименьшему критерию Акаике (библиотека

R «rms»). За обучающую выборку взяли весь набор данных – 1500 наблюдений. Строгую внутреннюю валидацию проводили с помощью метода бутстрепа (5000 итераций). В результате такого подхода модель тестируется 5000 раз на повторных случайных выборках с вычислением скорректированных значений метрик ее эффективности, которые становятся наиболее приближены к истине.

Формула итоговой модели, включающая 4 фактора (табл. 3), выглядит следующим образом:

$$\text{logit}(P) = V4 + V5 + V11 + V1 \text{ (операция на толстой кишке).}$$

Таблица 3

Table 3

Коэффициент шансов

Odds Ratio

Фактор Factor	Оценка шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Операция на толстой кишке Colon surgery	8,66	3,74–21,7
Сахарный диабет Diabetes mellitus	9,36	4,22–21,65
ИМТ BMI	1,55	1,42–1,71
НЛИ Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio	0,07	0,03–0,13

Характеристика модели. Скорректированные характеристики модели, полученные в результате строгой внутренней валидации, выглядят следующим образом:

- коэффициент детерминации Негеллерке – 0,654;
- С-индекс (равнозначен AUC-ROC) – 0,981; 95 % ДИ: 0,9768–0,989 (DeLong);
- средняя абсолютная ошибка калибровки – 1,3 (средняя ошибка прогноза между предсказанными и истинными вероятностями);
- наклон (slope) калибровочной кривой – 0,9599 (у идеальной – 1);
- интерсепт калибровочной кривой – -0,0424.

Согласно калибровочной кривой прогнозируемые и истинные значения вероятностей

исхода визуально совпадают на всем протяжении, лишь в диапазоне более 0,8 отмечается наибольшее, но незначительное расхождение кривых (рис. 3). Непараметрическая калибровочная кривая близка к диагонали (slope>0,95, в идеале – 1), т.е. прогнозируемые риски хорошо соответствуют наблюдаемым. Отрицательное значение интерсепта указывает на переоцененность модельных прогнозов, положительное – на их недооцененность. Вероятности, предсказанные моделью до значения 0,5, несколько ниже истинных значений, в то время как после отсечки 0,5 – более завышенные. Поэтому калибровочная кривая отклоняется на графике выше и ниже от идеальной линии соответственно. В целом калибровочную кривую модели следует считать удовлетворительной.

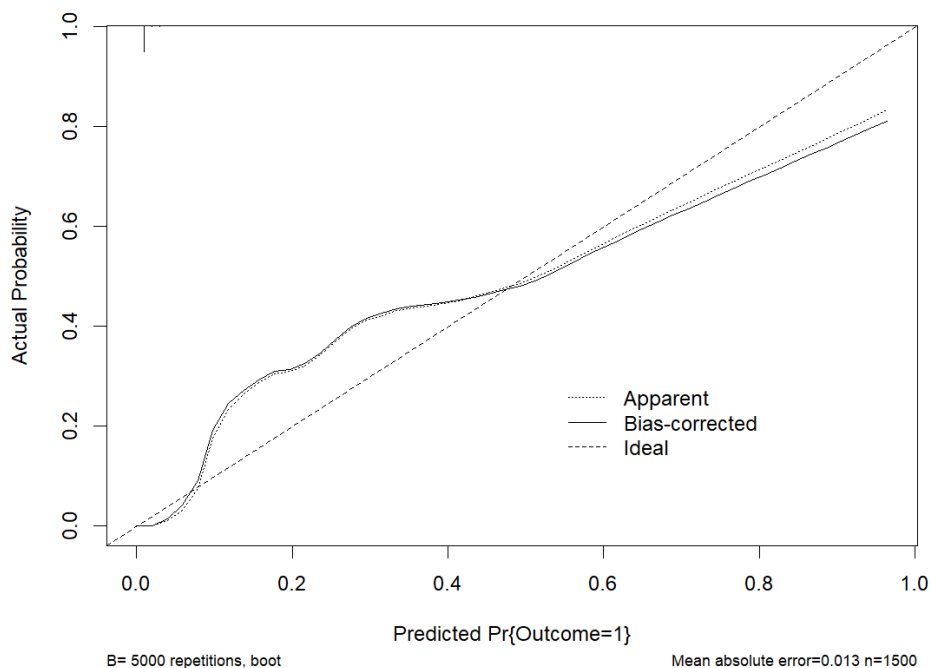


Рис. 3. Калибровочная кривая для модели прогнозирования риска развития инфекции области хирургического вмешательства после лапаротомии

Fig. 3. Calibration curve for the risk prediction model of surgical site infection development after laparotomy

Разработанная модель была запрограммирована в виде HTML-приложения с использованием языка программирования JavaScript и позволяет рассчитать вероятность инфекци-

онных осложнений. Категории риска (низкий, средний, высокий) выделены условно по порогам вероятности: <25 %, 25–85 % и >85 % (рис. 4).

Модель оценки риска развития инфекции области хирургического вмешательства после лапаротомии

У пациента есть сахарный диабет? Да Нет
Операция будет выполняться на толстой кишке? Да Нет

Укажите индекс массы тела пациента:
32,9

Укажите соотношение нейтрофилов и лимфоцитов до операции:
1,6

Рассчитать

ВЕРОЯТНОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ в % 88.7 **РИСК ИНФЕКЦИИ ВЫСОКИЙ**

Сбросить

Модель оценки риска развития инфекции области хирургического вмешательства после лапаротомии

У пациента есть сахарный диабет? Да Нет
Операция будет выполняться на толстой кишке? Да Нет

Укажите индекс массы тела пациента:
30,6

Укажите соотношение нейтрофилов и лимфоцитов до операции:
1,8

Рассчитать

ВЕРОЯТНОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ в % 76.5 РИСК ИНФЕКЦИИ СРЕДНИЙ

Сбросить

Модель оценки риска развития инфекции области хирургического вмешательства после лапаротомии

У пациента есть сахарный диабет? Да Нет
Операция будет выполняться на толстой кишке? Да Нет

Укажите индекс массы тела пациента:
30

Укажите соотношение нейтрофилов и лимфоцитов до операции:
2

Рассчитать

ВЕРОЯТНОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ в % 0.27 **РИСК ИНФЕКЦИИ НИЗКИЙ**

Сбросить

Рис. 4. Расчет вероятности инфекционных осложнений в HTML-приложении (интерфейс приложения представлен исключительно на русском языке)

Fig. 4. Calculation of probability of infectious complications in the HTML application (the application interface is presented only in Russian)

Интерактивное HTML-приложение на основе созданной прогностической модели представляет собой удобное решение для прогноза риска развития инфекций области хирургического вмешательства. Предложенная модель показала высокую степень точности и надежности, что подтверждается калибровочной кривой и картой мультиколлинеарности.

Обсуждение. ИОХВ является наиболее распространенной среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. При этом ее развитие может стать достаточно хорошо прогнозируемым даже у одного конкретного пациента, если вовремя выявить и оценить факторы риска, которые в настоящее время активно изучаются в ходе многочисленных исследований [9, 10].

В нашей работе была проведена ретроспективная оценка риска развития ИОХВ с последующим построением прогностической модели.

Общая совокупная частота инфекций области хирургического вмешательства составила около 5 %, что сопоставимо с данными многих предыдущих исследований [11, 12]. Было определено, что из 11 показателей 7 оказались статистически значимыми для прогнозирования риска, однако при построении логистической регрессии лишь 3 из них были включены в модель: сахарный диабет, индекс массы тела, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Также с учетом локализации оперативного вмешательства была проведена стратификация пациентов путем создания фиктивных (dummy) переменных со значениями 1/0: V1 (операция на толстой кишке) и V1 (операция на желудке). Данный подход позволил более точно провести оценку риска развития ИОХВ.

Многие исследования отмечают наличие сахарного диабета как независимый фактор риска развития ИОХВ при различных типах вмешательств [13, 14]. Отрицательное влияние гипергликемии на вероятность развития инфекций у больных сахарным диабетом объясняется угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также усилением вирулентности некоторых микроорганизмов. Кроме того, ИОХВ могут быть связаны и с сосудистыми изменениями или дисфункцией лейкоцитов, развившимися на фоне сахарного диабета.

Ожирение негативно сказывается на иммунной функции, а также на иммунологических защитных механизмах. Одна из причин заключается в том, что ожирение является воспалительным состоянием, связанным с хронической активацией иммунной системы [15, 16]. Отметим и тот факт, что послеоперационная рана при ожирении глубже, следовательно, область входных ворот – обширнее, а это в свою очередь также увеличивает риск развития инфекционных осложнений. Особый

интерес вызывает исследование Christopher John Wilson и соавт., в котором оценивается зависимость распространенности инфекционного поражения в области хирургического вмешательства от степени ожирения [17–19].

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс отражает соотношение неспецифической и специфической защиты организма. Данный маркер является простым в использовании и недорогим, но его значимость часто недооценивается. Анализ существующих исследований показал, что риск развития ИОХВ увеличивается с возрастанием значения нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в послеоперационном периоде [20–23]. Однако нами исследовался НЛИ до операции, и наши результаты говорят о том, что риск развития ИОХВ выше у тех пациентов, чей НЛИ до операции был низким. Вероятно, это связано с тем, что низкий НЛИ отображает ослабление иммунной системы, а соответственно, риск развития инфекции, особенно бактериальной природы, у таких пациентов выше.

В настоящем исследовании нами была построена модель прогнозирования риска развития инфекции области хирургического вмешательства после лапаротомии. Также разработано HTML-приложение и выделены категории риска по порогам вероятности, что позволит облегчить задачу практикующего врача при сборе данных анамнеза и разработке плана лечения. Выявление факторов риска и определение его степени способствуют ранней профилактике и тщательному контролю пациентов группы высокого риска в последствии.

Выводы:

1. Частота встречаемости послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при использовании стандартной срединной лапаротомии при плановых вмешательствах составила 4,93 % (74/1500).

2. Создана модель прогнозирования, которая стратифицирует пациентов в зависимости от степени риска развития ИОХВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тонеева С.Н., Клинышева С.Ю.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Тонеев Е.А., Мидленко О.В.

Статистическая обработка данных: Шагдалеев Р.Ф., Костяев Д.С.

Литература

1. *Strobel R.M., Leonhardt M., Förster F.* The impact of surgical site infection—a cost analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407 (2): 819–828. DOI: 10.1007/s00423-021-02346-y.
2. Глобальное руководство по профилактике инфекций в области хирургического вмешательства. 2-е изд. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/371536> (дата обращения: 25.09.2024).
3. *Морозов А.М., Сергеев А.Н., Червинец В.М.* О методах профилактики инфекций области хирургического вмешательства. *Амбулаторная хирургия.* 2024; 21 (1): 168–176. DOI: 10.21518/akh2024-013.
4. *Seidelman J.L., Mantyh C.R., Anderson D.J.* Surgical Site Infection Prevention: A Review. *JAMA.* 2023; 329 (3): 244–252. DOI: 10.1001/jama.2022.24075.
5. *Grant S.W., Collins G.S., Nashef S.A.M.* Statistical Primer: developing and validating a risk prediction model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54 (2): 203–208. DOI: 10.1093/ejcts/ezy180.
6. *Тонеев Е.А., Тонеева С.Н., Куликов В.Д., Данилова Л.А., Жинов А.В., Мартынов А.А., Мидленко О.В., Мухутдинова А.Н., Клинышева С.Ю., Павлов М.О., Шагдалеев Р.Ф., Прохоров Д.Д., Муртазин А.Р., Мартынова Е.В., Белова М.А., Терягова А.Д.* Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623300 Российская Федерация. Частота развития и факторы риска ИОХВ после плановых срединных лапаротомий: заявка № 2024623044 от 11.07.2024; опубликовано 25.07.2024.
7. *Островский В.К., Свитич Ю.М., Вебер В.Р.* Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких. *Вестн. хир. им. И.И. Грекова.* 1983; 131 (11): 21–24.
8. *Rea L.M., Parker R.A.* Designing and conducting survey research. San Francisco: Jossey-Bass, Inc.; 2014.
9. *Wen J., Pan T., Yuan Y.C.* Nomogram to predict postoperative infectious complications after surgery for colorectal cancer: a retrospective cohort study in China. *World J Surg Onc.* 2021; 19: 204. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02323-1>.
10. *Alkaaki A., Al-Radi O.O., Khoja A.* Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg.* 2019; 62 (2): 111–117. DOI: 10.1503/cjs.004818.
11. *Mengistu D.A., Alemu A., Abdulkadir A.A.* Global Incidence of Surgical Site Infection Among Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inquiry.* 2023; 60: 469580231162549. DOI: 10.1177/00469580231162549.
12. *Taylor J.S., Marten C.A., Potts K.A.* What Is the Real Rate of Surgical Site Infection? *J Oncol Pract.* 2016; 12 (10). DOI: 10.1200/JOP.2016.011759.
13. *Martin E.T., Kaye K.S., Knott C.* Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37 (1): 88–99. DOI: 10.1017/ice.2015.249.
14. *Zhao D., Liang G.H., Pan J.K.* Risk factors for postoperative surgical site infections after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2023; 57 (2): 118–128. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105448.
15. *Das U.N.* Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001; 17 (11-12): 953-966. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00672-4.
16. *Monteiro R., Azevedo I.* Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 289645. DOI: 10.1155/2010/289645.
17. *Wilson C.J., Georgiou K.R., Oburu E.* Surgical site infection in overweight and obese Total Knee Arthroplasty patients. *J Orthop.* 2018; 15 (2): 328–332. DOI: 10.1016/j.jor.2018.02.009.
18. *Zhai W., Yang Y., Zhang K., Sun L., Luo M., Han X., Wang M., Wang Z., Gao F.* Impact of visceral obesity on infectious complications after resection for colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2023; 22 (1): 139. DOI: 10.1186/s12944-023-01890-4.
19. *Khanna D., Welch B.S., Rehman A.* Pathophysiology of Obesity. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*

20. Шелыгин Ю.А., Сухина М.А., Набиев Э.Н., Пономаренко А.А., Нагудов М.А., Сушков О.И., Москалев А.И., Ачкасов С.И. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение как биомаркер инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (собственные данные, систематический обзор и метаанализ). Колопроктология. 2020; 19 (4): 71-92. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92>.
21. Inose H., Kobayashi Y., Morishita S. Application of an index derived from the area under a neutrophil curve as a predictor of surgical site infection after spinal surgery. BMC Surg. 2021; 21 (1): 354. DOI: [10.1186/s12893-021-01345-6](https://doi.org/10.1186/s12893-021-01345-6).
22. Erciyestepe S.G., Boran A.B., Yildirim M.S., Erciyestepe M. Is it possible to predict Surgical Site Infection? Malawi Med J. 2023; 35 (3): 190–195. DOI: [10.4314/mmj.v35i3](https://doi.org/10.4314/mmj.v35i3).
23. Xi X., Yang M.X., Wang X.Y., Shen D.J. Predictive value of prognostic nutritional index on infection after radical gastrectomy: a retrospective study. J Gastrointest Oncol. 2022; 13 (2): 569–580. DOI: [10.21037/jgo-22-192](https://doi.org/10.21037/jgo-22-192).

Поступила в редакцию 07.10.2024; принята 18.11.2024.

Авторский коллектив

Тонеева Светлана Николаевна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: s.toneeva@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3101-881X>.

Клинышева Светлана Юрьевна – ординатор факультета последипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, e-mail: klinyshevazs99@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7686-8593>.

Тонеев Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, врач торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; доцент кафедры факультетской хирургии медицинского факультета им Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Мидленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Шагдалеев Роман Фатыхович – ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, e-mail: roman2000shagdaleev@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>.

Костяев Дмитрий Сергеевич – врач хирургического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы». 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, 23; e-mail: traider25@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9147-5421>.

Образец цитирования

Тонеева С.Н., Клинышева С.Ю., Тонеев Е.А., Мидленко О.В., Шагдалеев Р.Ф., Костяев Д.С. Прогностическая модель возникновения инфекции области хирургического вмешательства. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 99–111. DOI: [10.34014/2227-1848-2024-4-99-111](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-99-111).

A PROGNOSTIC MODEL FOR SURGICAL SITE INFECTION

S.N. Toneeva¹, S.Yu. Klinysheva², E.A. Toneev^{2, 3}, O.V. Midlenko²,
R.F. Shagdaleev², D.S. Kostyaev⁴

¹ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³ Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia;

⁴ City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

The aim of the study is to determine the incidence of surgical site infection (SSI), risk factors for its development and to evolve a prognostic model for stratifying patients according to its level.

Materials and Methods. The study was conducted at Ulyanovsk Regional Clinical Hospital and Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center. A total of 1,500 planned laparotomies were performed (database registration certificate No. 2024623300) including 190 gastrectomies with D2 lymph node dissection, 882 colon resections, and 428 total hysterectomies. A retrospective analysis of the results was carried out during the postoperative period according to a single protocol. StatTech v. 4.5.0 (Stattech, Russia) and SPSS 26 for Mac (IBM Corp.), R Statistics 3.6.1 were used for statistical analysis of the study results.

Results. The incidence of SSI was 4.93 % (74/1500). There were 12 fatal outcomes (16.2 %) in the group with SSI and 15 ones (1.1 %) in the group without SSI. The most significant factors influencing the development of postoperative infectious complications in the surgical site are age ($p=0.007$), diabetes mellitus ($p<0.001$), subcutaneous fat thickness ($p<0.001$), neutrophil-to-lymphocyte ratio ($p<0.001$), body mass index ($p<0.001$), and surgery duration ($p<0.001$). Multivariate analysis showed that only the following parameters influence the SSI development after laparotomy: colon surgery (OR 8.66 (95 % CI 3.74–21.7); diabetes mellitus (OR 9.36 (95 % CI 4.22–21.65); BMI (OR 1.55 (95 % CI 1.42–1.71) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (OR 0.07 (95 % CI 0.03–0.13). A prognostic model for the risk of SSI development was created and programmed as an HTML application using the JavaScript programming language.

Conclusion. The incidence of postoperative infectious complications in the surgical site after standard mid-line laparotomy for elective surgery was 4.93 % (74/1500). The authors created a prediction model to stratify patients according to the risk of SSI development.

Key words: laparotomy, surgical site infections, infectious wound complications, predictive model, machine learning, bootstrapping.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Toneeva S.N., Klinysheva S.Yu.

Literature search, participation in the study, data processing: Toneev E.A., Midlenko O.V.

Statistical data processing: Shagdaleev R.F., Kostyaev D.S.

References

1. Strobel R.M., Leonhardt M., Förster F. The impact of surgical site infection—a cost analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407 (2): 819–828. DOI: 10.1007/s00423-021-02346-y.
2. *Global'noe rukovodstvo po profilaktike infektsiy v oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva* [Global guidelines for the prevention of surgical site infections]. 2-e izd. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/371536> (accessed: September 25, 2024) (in Russian).
3. Morozov A.M., Sergeev A.N., Chervinets V.M. O metodakh profilaktiki infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva [Methods of preventing surgical site infections]. *Ambulatornaya khirurgiya.* 2024; 21 (1): 168–176. DOI: 10.21518/akh2024-013 (in Russian).
4. Seidelman J.L., Mantyh C.R., Anderson D.J. Surgical Site Infection Prevention: A Review. *JAMA.* 2023; 329 (3): 244–252. DOI: 10.1001/jama.2022.24075.
5. Grant S.W., Collins G.S., Nashef S.A.M. Statistical Primer: developing and validating a risk prediction model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54 (2): 203–208. DOI:10.1093/ejcts/ezy180.

6. Toneev E.A., Toneeva S.N., Kulikov V.D., Danilova L.A., Zhinov A.V., Martynov A.A., Midlenko O.V., Mukhutdinova A.N., Klinysheva S.Yu., Pavlov M.O., Shagdaleev R.F., Prokhorov D.D., Murtazin A.R., Martynova E.V., Belova M.A., Teryagova A.D. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh № 2024623300 Rossiyskaya Federatsiya. Chastota razvitiya i faktory riska IOKhV posle planovykh sredinykh laparotomiy* [Certificate of state registration of the database No. 2024623300 Russian Federation. Incidence and risk factors for SSI after planned midline laparotomy]: zayavka № 2024623044 ot 11.07.2024; opublikovano 25.07.2024 [application No. 2024623044, July 11, 2024; published July 25, 2024.]. (in Russian).
7. Ostrovskiy V.K., Svitich Yu.M., Veber V.R. Leykotsitarnyy indeks intoksikatsii pri ostrykh gnoynykh i vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkikh [Leukocyte intoxication index in acute purulent and inflammatory lung diseases]. *Vestn. khir. im. I.I. Grekova*. 1983; 131 (11): 21–24 (in Russian).
8. Rea L.M., Parker R.A. Designing and conducting survey research. San Francisco: Jossey-Bass, Inc.; 2014.
9. Wen J., Pan T., Yuan Y.C. Nomogram to predict postoperative infectious complications after surgery for colorectal cancer: a retrospective cohort study in China. *World J Surg Onc*. 2021; 19: 204. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02323-1>.
10. Alkaaki A., Al-Radi O.O., Khoja A. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg*. 2019; 62 (2): 111–117. DOI: 10.1503/cjs.004818.
11. Mengistu D.A., Alemu A., Abdukadir A.A. Global Incidence of Surgical Site Infection Among Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inquiry*. 2023; 60: 469580231162549. DOI: 10.1177/00469580231162549.
12. Taylor J.S., Marten C.A., Potts K.A. What Is the Real Rate of Surgical Site Infection? *J Oncol Pract*. 2016; 12 (10). DOI: 10.1200/JOP.2016.011759.
13. Martin E.T., Kaye K.S., Knott C. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37 (1): 88–99. DOI: 10.1017/ice.2015.249.
14. Zhao D., Liang G.H., Pan J.K. Risk factors for postoperative surgical site infections after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2023; 57 (2): 118–128. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105448.
15. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001; 17 (11-12): 953-966. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00672-4.
16. Monteiro R., Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 289645. DOI: 10.1155/2010/289645.
17. Wilson C.J., Georgiou K.R., Oburu E. Surgical site infection in overweight and obese Total Knee Arthroplasty patients. *J Orthop*. 2018; 15 (2): 328–332. DOI: 10.1016/j.jor.2018.02.009.
18. Zhai W., Yang Y., Zhang K., Sun L., Luo M., Han X., Wang M., Wang Z., Gao F. Impact of visceral obesity on infectious complications after resection for colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2023; 22 (1): 139. DOI: 10.1186/s12944-023-01890-4.
19. Khanna D., Welch B.S., Rehman A. Pathophysiology of Obesity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
20. Shelygin Yu.A., Sukhina M.A., Nabiev E.N., Ponomarenko A.A., Nagudov M.A., Sushkov O.I., Moskalev A.I., Achkasov S.I. Neytrofil'no-limfotsitarnoe otnoshenie kak biomarker infektsionnykh oslozhneniy v kolorektal'noy khirurgii (sobstvennye dannye, sistematicheskii obzor i metaanaliz) [Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an infectious complications biomarker in colorectal surgery (own data, systematic review and meta-analysis)]. *Koloproktologiya*. 2020; 19 (4): 71-92. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92> (in Russian).
21. Inose H., Kobayashi Y., Morishita S. Application of an index derived from the area under a neutrophil curve as a predictor of surgical site infection after spinal surgery. *BMC Surg*. 2021; 21 (1): 354. DOI: 10.1186/s12893-021-01345-6.
22. Erciyestepe S.G., Boran A.B., Yildirim M.S., Erciyestepe M. Is it possible to predict Surgical Site Infection? *Malawi Med J*. 2023; 35 (3): 190–195. DOI: 10.4314/mmj.v35i3.
23. Xi X., Yang M.X., Wang X.Y., Shen D.J. Predictive value of prognostic nutritional index on infection after radical gastrectomy: a retrospective study. *J Gastrointest Oncol*. 2022; 13 (2): 569–580. DOI: 10.21037/jgo-22-192.

Received October 07, 2024; accepted November 18, 2024.

Information about the authors

Toneeva Svetlana Nikolaevna, Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Department, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; e-mail: s.toneeva@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3101-881X>.

Klinysheva Svetlana Yur'evna, Resident, Department of Postgraduate Medical and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42, e-mail: klinyshevazs99@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7686-8593>.

Toneev Evgeniy Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Thoracic Surgeon, Surgery, Department of Thoracic Oncology, Regional Clinical Oncology Center. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Associate Professor, Chair of Faculty Surgery, Department of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42, e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Midlenko Oleg Vladimirovich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Shagdaleev Roman Fatykhovich, Resident, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Department of Dentistry, Pharmacy and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42, e-mail: roman2000shagdaleev@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>.

Kostyaev Dmitriy Sergeevich, Physician, Surgical Department, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, Moscow City Health Department. 111539, Russia, Moscow, Veshnyakovskaya st., 23; e-mail: traider25@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9147-5421>.

For citation

Toneeva S.N., Klinysheva S.Yu., Toneev E.A., Midlenko O.V., Shagdaleev R.F., Kostyaev D.S. Prognosticheskaya model' vzniknoveniya infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva [A prognostic model for surgical site infection]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 4: 99–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-99-111 (in Russian).

УДК 616-006.66(092.19)

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-112-121

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЦИТОХРОМА С У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.А. Ильченко, В.А. Бандовкина,
И.В. Нескубина, Ю.А. Петрова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Понимание механизмов развития и прогрессирования колоректального рака важно для улучшения лечения. Как источник энергии эукариотической клетки митохондрии играют значимую роль в гомеостазе кишечника.

Цель. Изучить уровень цитохрома С в митохондриях, изолированных из клеток различных отделов толстой кишки мужчин и женщин.

Материалы и методы. Были изучены материалы, полученные от 132 больных раком толстой кишки Т2-3НОМО (52 женщины, 80 мужчин). Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли человека выделяли дифференциальным центрифугированием. Далее методом ИФА определяли концентрацию цитохрома С.

Результаты. При изучении содержания цитохрома С в ткани опухоли различных отделов толстой кишки мужчин установлено, что в митохондриях опухолей прямой, сигмовидной кишок и восходящего отдела ободочной кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях клеток соответствующих тканей, в 1,8, 1,5 и 2,0 раза соответственно. У женщин в митохондриях опухолей тех же отделов толстой кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, в 2,9, 1,4 и 2,0 раза соответственно.

Выводы. Общим патологическим признаком, характеризующим митохондрии опухолевых клеток всех отделов кишечника, явилось высокое содержание цитохрома С, что, возможно, связано с интенсификацией процессов клеточного дыхания в опухоли для усиления ее роста.

Ключевые слова: митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, цитохром С, ткань опухоли, ткань кишки.

Введение. Колоректальный рак (КРР) является третьей по значимости причиной смерти от рака в мире после рака легких и предстательной железы у мужчин и рака легких и молочной железы у женщин [1–3]. В последние годы эпидемиологические исследования показали, что правосторонний рак толстой кишки (RCC), развивающийся в слепой, восходящей ободочной кишках или изгибе печени, характеризуется худшим прогнозом по сравнению с левосторонним (LCC), возникающим в изгибе селезенки, нисходящей, сигмовидной и ректосигмоидной кишках [4]. Пол пациента также может влиять на прогноз исхода колоректального рака, при этом выживаемость мужчин ниже [5]. Уровень циркулирующих эстрогенов, оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, диета, физическая активность и разнообразие микробиома были

предложены в качестве факторов, ответственных за снижение заболеваемости колоректальным раком и смертности от него среди женщин [6]. Однако у женщин чаще диагностируется более агрессивная правосторонняя проксимальная опухоль [7]. Причина этого различия неизвестна, но вполне вероятно существование разной биологии колоректального рака у двух полов.

Злокачественные опухоли характеризуются высокой скоростью пролиферации и сопутствующим повышенным энергетическим метаболизмом. Хотя повышенный гликолиз является общепризнанным вариантом выработки энергии при раке, считается, что важную роль играют и митохондрии, влияющие на энергетический баланс злокачественных клеток. Действительно, возникновение изменений митохондрий, вызванных раком, было

установлено во многих исследованиях [8, 9]. Так, трансформации раковых клеток были связаны с мутациями митохондриальной ДНК, влияющими на активность дыхательных и антиапоптотических белков, изменениями в мембранном потенциале митохондрий и образованием активных форм кислорода. Сообщалось также о других связанных с раком изменениях метаболических и сигнальных функций митохондрий [10, 11].

Понимание механизмов развития и прогрессирования КРР необходимо для улучшения его лечения. Как источник энергии эукариотической клетки митохондрии играют важную роль в гомеостазе кишечника. Митохондрии запускают врожденные и адаптивные иммунные реакции, стимулируя воспаление и пути самозащиты. Митохондрии имеют большое значение для сохранения надлежащей целостности эпителиального барьера во время воспаления и занимают центральное место в онкогенезе [12].

Цитохром С, имея двойное назначение в жизни и гибели клеток, является ключевым металлопротеином в митохондриальном метаболизме и гомеостазе [13]. В условиях гомеостаза цитохром С действует как переносчик электронов в дыхательной цепи митохондрий, представляя собой важный фактор «сборки» и функционирования дыхательных суперкомплексов [14]. Дополнительный уровень регуляции активности процесса окислительного фосфорилирования посредством посттрансляционного фосфорилирования цитохрома С может иметь существенное значение для контроля потребления кислорода и образования вредных активных форм во время гомеостаза и патологии [15].

Цель исследования. Изучение уровня цитохрома С в митохондриях, изолированных из клеток различных отделов толстой кишки мужчин и женщин.

Материалы и методы. Были изучены материалы, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2-3N0M0 (52 женщины и 80 мужчин). Средний возраст составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) чел. находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5) чел. – в воз-

расте до 65 лет. Раком сигмовидной кишки страдали 46 (34,8 %) чел., в т.ч. 19 женщин, раком прямой кишки – 44 (33,7 %) чел., в т.ч. 18 женщин, а раком восходящего отдела ободочной кишки – 42 (31,5 %) чел., в т.ч. 15 женщин. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из участников исследования до операции не получал адьювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы.

Во время операции после лапаротомии выполняли мобилизацию пораженного опухолю участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (правостороннюю гемиколэктомию, левостороннюю гемиколэктомию, резекцию сигмовидной кишки, резекцию прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли. Часть опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитола, 0,3 М сахарозы, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Операция завершилась наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

Митохондрии из клеток тканей опухоли и кишки выделяли дифференциальным центрифугированием на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E (Beckman Coulter, USA) по методу М.В. Егоровой и С.А. Афанасьева, А.П. Гуреев, А.В. Кокина [16, 17]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тefлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера – Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения. Ткани гомогенизировали и центрифугировали: первый раз в течение 10 мин при скорости 1000 g, температуре 0–2 °С, второй и третий – в течение 20 мин при 20000 g и той же температуре. Между процедурами цен-

трифугирования проводили ресуспендирование осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21000 g, после чего наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали его средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15000 g, температуре 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при -80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [16]. Концентрацию цитохрома С (нг/мг белка) определяли методом ИФА (Bioscience, Austria).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. От

всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально полезных целях.

Статистический анализ результатов проводили с применением пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) осуществляли с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение. Результаты изучения содержания цитохрома С в митохондриях, изолированных из тканей различных отделов толстой кишки, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Содержание цитохрома С в митохондриях клеток ткани толстой кишки мужчин и женщин, нг/мг белка

Mitochondrial cytochrome C content in colon tissue cells in men and women, ng/mg protein

Образцы Samples	Мужчины Men	Женщины Women
Ткань прямой кишки Rectal tissue		
Интактные митохондрии Intact mitochondria	4,1±0,13	2,4±0,1 $p^2=0,0000$
Митохондрии опухоли Tumor mitochondria	7,2±0,37 $p^1=0,0000$	7,0±0,55 $p^1=0,0000$
Ткань сигмовидной кишки Sigmoid colon tissue		
Интактные митохондрии Intact mitochondria	5,0±0,16	3,6±0,13 $p^2=0,0000$
Митохондрии опухоли Tumor mitochondria	7,7±0,31 $p^1=0,0000$	5,1±0,36 $p^1=0,0003$ $p^2=0,0000$

Ткань восходящего отдела ободочной кишки Ascending colon tissue		
Интактные митохондрии Intact mitochondria	5,1±0,27	2,9±0,35 p ² =0,0000
Митохондрии опухоли Tumor mitochondria	10,4±0,52 p ¹ =0,0000	5,8±0,46 p ¹ =0,0000 p ² =0,0000

Примечание. Статистически значимые различия по отношению к: p¹ – показателю соответствующей ткани по линии резекции; p² – показателю у мужчин.

Note. p¹ – the differences are statistically significant compared with the parameter of the corresponding tissue along the resection line; p² – the differences are statistically significant compared with the parameter in men.

При изучении содержания цитохрома С в ткани опухоли различных отделов толстой кишки мужчин установлено, что в митохондриях опухолей прямой, сигмовидной кишок и восходящего отдела ободочной кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях клеток соответствующих тканей, в 1,8, 1,5 и 2,0 раза соответственно. У женщин в митохондриях опухолей тех же отделов толстой кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, в 2,9, 1,4 и 2,0 раза соответственно. При сравнении уровней цитохрома С у мужчин и женщин было установлено, что в митохондриях опухоли прямой кишки концентрации цитохрома С не имели статистически значимых отличий, в митохондриях опухолей сигмовидной кишки и восходящего отдела ободочной кишки содержание цитохрома С у мужчин было в 1,5 и 1,8 раза выше, чем у женщин, соответственно.

Таким образом, установлено, что в митохондриях опухоли различных отделов толстой кишки содержание цитохрома С было выше, чем в соответствующей интактной ткани, вне зависимости от пола больных. Практически во всех изученных тканях (кроме опухоли прямой кишки) митохондрии мужчин содержали больше цитохрома С, чем митохондрии женщин.

Митохондрии действуют как источник энергии для здоровых клеток, поскольку они потребляют питательные вещества, такие как глюкоза, и вырабатывают большую часть энергии клетки за счет окислительного фосфорилирования [18]. Однако в опухолевых

клетках митохондрии вырабатывают меньше энергии, а питательные вещества реорганизуются в «строительные блоки» для поддержания роста опухолевых клеток. Метаболические различия между нормальными и злокачественными клетками изучаются для выявления новых потенциальных целевых терапевтических подходов. В клетках КРР, по сравнению со клетками здоровых тканей толстой кишки, количество митондриев увеличено, что приводит к росту максимальной частоты дыхания [19]. Однако метаболическое перепрограммирование все еще происходит на ранней стадии аденомы и приводит к индукции эффекта Варбурга [20]. Усиленное митохондриальное дыхание способствует пролиферации клеток рака толстой кишки и способствует онкогенезу и прогрессированию опухоли [21, 22]. Клетки рака толстой кишки используют митохондриальное дыхание как основной источник энергии для поддержки своей пролиферации и инвазии, тем самым способствуя злокачественности и прогрессированию заболевания [23].

Таким образом, зафиксированное нами повышение уровня цитохрома С косвенно подтверждает данные литературы об увеличении частоты дыхания в опухолевых клетках. Найдены и гендерные отличия между уровнями цитохрома С в митохондриях клеток ткани различных отделов толстой кишки, особенно выраженные в опухолях. Так, у мужчин особенно «активными» были митохондрии клеток ткани опухоли восходящего отдела толстой кишки, а у женщин – митохондрии клеток ткани опухоли прямой кишки.

Когда-то предполагалось, что биологическая функция цитохрома С ограничена митохондриями и его способностью соединять комплексы III и IV в цепи переноса электронов. Функциональность этого белка действительно контролируется *in vivo* несколькими посттрансляционными модификациями [24]. Однако такая каноническая функция белка была поставлена под сомнение с открытием того, что цитохром С высвобождается из митохондрий в цитозоль при обработке клеток индуктором апоптоза. Несмотря на то что митохондрии являются ключевыми для контроля гомеостаза и судьбы клетки, их роль в реакции повреждения ДНК обычно рассматривается просто как триггер апоптоза. Однако появляется все больше свидетельств того, что митохондриальные факторы модулируют ядерные функции. Примечательно, что после повреждения ДНК цитохром С взаимодействует в ядре клетки со множеством хорошо известных шаперонов гистонов, активность которых

конкурентно ингибируется белком-переносчиком гема 1. Поскольку цитохром С подавляет активность сборки/разборки гистоновых шаперонов в нуклеосомах, это действительно может влиять на динамику хроматина и отложение гистонов в ДНК [25].

Заключение. В представленном исследовании определены межполовые особенности митохондриальной локализации цитохрома С в различных отделах кишечника. При этом общим патологическим признаком, характеризующим митохондрии опухолевых клеток всех отделов кишечника, явилось высокое содержание цитохрома С, что возможно связано с интенсификацией процессов клеточного дыхания в опухоли для усиления ее роста. Полагаем, что обнаруженные межполовые и межтканевые особенности распределения цитохрома С в митохондриях клеток тканей кишки и опухоли могут способствовать лучшему прогнозированию течения и исхода колоректального рака в зависимости от пола больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Научное редактирование: Кит О.И.

Написание текста, анализ и интерпретация данных: Франциянц Е.М.

Проверка критически важного интеллектуального содержания: Ильченко С.А.

Анализ и интерпретация данных: Бандовкина В.А.

Техническое редактирование, оформление библиографии: Нескубина И.В.

Статистическая обработка данных: Петрова Ю.А.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
3. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021; 2 (2): 50–56. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>.
4. Petrelli F., Tomasello G., Borgonovo C., Ghidini M., Turati L., Dallera P. Prognostic survival associated with left-sided versus right-sided colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (2): 211–219. DOI: 10.1001/jama.oncol.2016.4227.
5. Schmuck R., Gerken M., Tiegen E.M., Krebs I., Klinkhammer-Schalke M., Aigner F. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colon cancer. *Surgery of Langenbeck's Arch.* 2020; 405 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00423-019-01850-6.

6. Grassadonia A., Carletti E., De Luca A., Vici P., Di Lisa F.S., Filomeno L. Prognostic value of sex and primary tumor site in metastatic colorectal cancer. *J Cancer*. 2023; 14 (15): 2751–2758. DOI: 10.7150/jca.85748.
7. Lee M.S., Menter D.G., Kopetz S. Right and left colon cancer biology: integration of consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15 (3): 411–419. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0038.
8. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Немайкалова Л.А. Влияние варианта развития меланомы B16/F10 на содержание цитохрома С в митохондриях различных органов самок мышей. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2020; 27 (4): 46–52. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52.
9. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Немайкалова Л.А., Треницаки Л.К. Состояние системы факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок мышей C57BL/6. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (1): 8–19. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>.
10. Zikhri S.B., Kolusheva S., Shames A.I., Shnaiderman E.A., Poggio J.L., Stein D.E., Dubidzhensky E., Levy D., Orynbaeva Z., Jelinek R. Mitochondrial membrane transformations in colon and prostate cancer and their biological consequences. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2021; 1863 (1): 183471. DOI: 10.1016/j.bbamem.2020.183471.
11. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б. Некоторые молекулярно-биологические особенности метастатического колоректального рака. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 3: 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26362> (дата обращения: 26.09.2024).
12. Jackson D.N., Theiss A.L. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2020; 11 (3): 285–304. DOI: 10.1080/19490976.2019.1592421.
13. González-Arzola C., Díaz-Quintana A., Rivero-Rodriguez F., Velázquez-Campoy A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Activity of the Arabidopsis thaliana histone chaperone NRP1 is blocked by cytochrome C. *Nucleic Acids Research*. 2017; 45: 2150–2165.
14. Pessoa J. Cytochrome C in cancer therapy and prognosis. *Biosci Rep*. 2022; 42 (12): BSR20222171. DOI: 10.1042/BSR20222171.
15. Pérez-Mejías G., Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Cytochrome C: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019; 17: 654–660. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.05.002.
16. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (1-1): 22–28.
17. Гуреев А.П., Кокина А.В., Сыромятникова М.Ю., Попов В.Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация*. 2015; 4: 61–65.
18. Spinelli J.B., Haigis M.K. Multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Natural Cell Biology*. 2018; 20: 745–754. DOI: 10.1038/s41556-018-0124-1.
19. Kaldma A., Klepinin A., Chekulaev V., Mado K., Shevchuk I., Timokhina N. Study of bioenergetic properties of human colorectal cancer in situ: regulation of mitochondrial respiration and distribution of flux control between ATP synthasome components. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 55: 171–186. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.09.004.
20. Sato K., Yahida S., Sugimoto M., Oshima M., Nakagawa T., Akamoto S. Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at the adenoma stage and is induced by MYC. *Natl Acad Sci USA*. 2017; 114: E7697–E7706. DOI: 10.1073/pnas.1710366114.
21. Lin S.S., Liu L.T., Ou L.H., Pan S.C., Lin Q.I., Wei Y.H. Role of mitochondrial function in human colon cancer cell invasiveness. *Rep Oncol*. 2018; 39 (1): 316–330. DOI: 10.3892/or.2017.6087.
22. Wen Y., Xiong H., Scott T., Li A.T., Wang S., Weiss H.L. Mitochondrial retrograde signaling regulates Wnt signaling to promote tumorigenesis in colon cancer. *Cell death varies*. 2019; 26 (10): 1955–1969. DOI: 10.1038/s41418-018-0265-6.
23. Zhu Z., Hou Q., Wang B., Li X., Liu L., Gong W., et al. A novel mitochondria-related gene signature for controlling mitochondrial respiration and proliferation of colon cancer cells. *Hum Cell*. 2022; 35 (4): 1126–1139. DOI: 10.1007/s13577-022-00702-8.

24. Guerra-Castellano A., Marquez I., Perez-Mejias G., Diaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Diaz-Moreno I. Cytochrome c post-translational modifications in cell survival and disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 8483.
25. González-Arzola K., Guerra-Castellano A., Rivero-Rodríguez F., Casado-Combreras M.Á., Pérez-Mejías G., Díaz-Quintana A. Mitochondrial cytochrome c shot towards histone chaperone condensates in the nucleus. *FEBS Open Bio.* 2021; 11 (9): 2418–2440. DOI: 10.1002/2211-5463.13176.

Поступила в редакцию 28.10.2024; принята 25.11.2024.

Авторский коллектив

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Ильченко Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: ilchenkosergei@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Нескубина Ирина Валерьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Петрова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Образец цитирования

Кит О.И., Франциянц Е.М., Ильченко С.А., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Петрова Ю.А. Особенности распределения митохондриального цитохрома С у больных колоректальным раком. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 4: 112–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-112-121.

CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIAL CYTOCHROME C DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

**O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.A. Il'chenko, V.A. Bandovkina,
I.V. Neskubina, Yu.A. Petrova**

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Understanding the mechanisms of colorectal cancer development and progression is important for disease management. Mitochondria being the energy source of eukaryotic cells play a significant role in intestinal homeostasis.

Objective. The aim of the study is to examine cytochrome C level in mitochondria isolated from cells of different parts of the colon in men and women.

Materials and Methods. The authors analyzed the materials obtained from 132 patients with colon cancer T2-3N0M0 (52 women and 80 men). Mitochondria from human intestinal and tumor tissue cells were isolated by differential centrifugation. Then, cytochrome C concentration (ng/mg protein) was determined by ELISA.

Results. When studying the cytochrome C level in tumor tissue from various parts of the colon in men, we found that cytochrome C level in tumor mitochondria of the rectum, sigmoid colon and ascending colon was higher than that in the mitochondrial cells of the corresponding tissues by 1.8, 1.5 and 2.0 times, respectively. In women, cytochrome C level in the mitochondrial tumors of the same parts of the colon was higher than that in the mitochondria of the corresponding tissues by 2.9, 1.4 and 2.0 times, respectively.

Conclusion. A common pathological characteristics of tumor mitochondria in all parts of the colon was a high cytochrome C level. It may be associated with the intensification of cellular respiration processes in the tumor contributing to its growth.

Key words: mitochondria, colorectal cancer, men, women, cytochrome C, tumor tissue, colon tissue.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Scientific editing: Kit O.I.

Text writing, data analysis and interpretation: Frantsiyants E.M.

Checking essential intellectual content: Il'chenko S.A.

Data analysis and interpretation: Bandovkina V.A.

Technical editing, references: Neskubina I.V.

Statistical data processing: Petrova Yu.A.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
3. Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Gevorkyan Yu.A., Sagakyants A.B., Timoshkina N.N. Molekulyarno-geneticheskaya klassifikatsiya podtipov kolorektal'nogo raka: sovremennoe sostoyanie problem [Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2021; 2 (2): 50–56. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6> (in Russian).
4. Petrelli F., Tomasello G., Borgonovo C., Ghidini M., Turati L., Dallera P. Prognostic survival associated with left-sided versus right-sided colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (2): 211–219. DOI: 10.1001/jama.oncol.2016.4227.
5. Schmuck R., Gerken M., Tiegen E.M., Krebs I., Klinkhammer-Schalke M., Aigner F. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colon cancer. *Surgery of Langenbeck's Arch.* 2020; 405 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00423-019-01850-6.
6. Grassadonia A., Carletti E., De Luca A., Vici P., Di Lisa F.S., Filomeno L. Prognostic value of sex and primary tumor site in metastatic colorectal cancer. *J Cancer.* 2023; 14 (15): 2751–2758. DOI: 10.7150/jca.85748.
7. Lee M.S., Menter D.G., Kopetz S. Right and left colon cancer biology: integration of consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15 (3): 411–419. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0038.
8. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Nemashkalova L.A. Vliyanie varianta razvitiya melanomy B16/F10 na sodержanie tsitokhroma S v mitokhondriyakh razlichnykh organov samok myshey [Influence of B16/F10 melanoma growth variant on the level of cytochrome C in mitochondria in various organs of female mice]. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2020; 27 (4): 46–52. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52 (in Russian).

9. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K. Sostoyanie sistemy faktorov apoptoza v mitokhondriyakh kletok kozhi i opukholi pri standartnom i stimulirovannom roste melanomy V16/F10 u samok myshey S57VL/6 [The state of apoptosis factor system in mitochondria of skin and tumor cells in standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma in female C57BL/6 mice]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2021; 8 (1): 8–19. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1> (in Russian).
10. Zikhri S.B., Kolusheva S., Shames A.I., Shnaiderman E.A., Poggio J.L., Stein D.E., Dubidzhensky E., Levy D., Orynbaeva Z., Jelinek R. Mitochondrial membrane transformations in colon and prostate cancer and their biological consequences. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2021; 1863 (1): 183471. DOI: 10.1016/j.bbmem.2020.183471.
11. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Vodolazhskiy D.I., Shulikov P.B. Nekotorye molekulyarno-biologicheskie osobennosti metastaticheskogo kolorektal'nogo raka [Some molecular and biological characteristics of metastatic colorectal cancer]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 3: 3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26362> (accessed: September 26, 2024) (in Russian).
12. Jackson D.N., Theiss A.L. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2020; 11 (3): 285–304. DOI: 10.1080/19490976.2019.1592421.
13. González-Arzola C., Díaz-Quintana A., Rivero-Rodríguez F., Velázquez-Campoy A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Activity of the Arabidopsis thaliana histone chaperone NRP1 is blocked by cytochrome C. *Nucleic Acids Research*. 2017; 45: 2150–2165.
14. Pessoa J. Cytochrome C in cancer therapy and prognosis. *Biosci Rep*. 2022; 42 (12): BSR20222171. DOI: 10.1042/BSR20222171.
15. Pérez-Mejías G., Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Cytochrome C: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019; 17: 654–660. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.05.002.
16. Egorova M.V., Afanas'ev S.A. Vydelenie mitokhondriy iz kletok i tkaney zhyvotnykh i cheloveka: Sovremennye metodicheskie priemy [Isolation of mitochondria from animal and human cells and tissues]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 26 (1-1): 22–28 (in Russian).
17. Gureev A.P., Kokina A.V., Syromyatnikova M.Yu., Popov V.N. Optimizatsiya metodov vydeleniya mitokhondriy iz raznykh tkaney myshi [Optimization of methods for mitochondria isolation from different mice tissues]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya, biologiya, farmatsiya*. 2015; 4: 61–65 (in Russian).
18. Spinelli J.B., Haigis M.K. Multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Natural Cell Biology*. 2018; 20: 745–754. DOI: 10.1038/s41556-018-0124-1.
19. Kaldma A., Klepinin A., Chekulaev V., Mado K., Shevchuk I., Timokhina N. Study of bioenergetic properties of human colorectal cancer in situ: regulation of mitochondrial respiration and distribution of flux control between ATP synthasome components. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 55: 171–186. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.09.004.
20. Sato K., Yahida S., Sugimoto M., Oshima M., Nakagawa T., Akamoto S. Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at the adenoma stage and is induced by MYC. *Natl Acad Sci USA*. 2017; 114: E7697–E7706. DOI: 10.1073/pnas.1710366114.
21. Lin S.S., Liu L.T., Ou L.H., Pan S.C., Lin Q.I., Wei Y.H. Role of mitochondrial function in human colon cancer cell invasiveness. *Rep Oncol*. 2018; 39 (1): 316–330. DOI: 10.3892/or.2017.6087.
22. Wen Y., Xiong H., Scott T., Li A.T., Wang S., Weiss H.L. Mitochondrial retrograde signaling regulates Wnt signaling to promote tumorigenesis in colon cancer. *Cell death varies*. 2019; 26 (10): 1955–1969. DOI: 10.1038/s41418-018-0265-6.
23. Zhu Z., Hou Q., Wang B., Li X., Liu L., Gong W., et al. A novel mitochondria-related gene signature for controlling mitochondrial respiration and proliferation of colon cancer cells. *Hum Cell*. 2022; 35 (4): 1126–1139. DOI: 10.1007/s13577-022-00702-8.
24. Guerra-Castellano A., Marquez I., Perez-Mejias G., Diaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Diaz-Moreno I. Cytochrome c post-translational modifications in cell survival and disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8483.
25. González-Arzola K., Guerra-Castellano A., Rivero-Rodríguez F., Casado-Combreras M.Á., Pérez-Mejías G., Díaz-Quintana A. Mitochondrial cytochrome c shot towards histone chaperone condensates in the nucleus. *FEBS Open Bio*. 2021; 11 (9): 2418–2440. DOI: 10.1002/2211-5463.13176.

Information about the authors

Kit Oleg Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Frantsiyants Elena Mikhailovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Il'chenko Sergey Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 1, Deputy Director General for Educational Activities, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: ilchenkosergei@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Neskubina Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Petrova Yuliya Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Il'chenko S.A., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Petrova Yu.A. Osobennosti raspredeleniya mitokhondrial'nogo tsitokhroma S u bol'nykh kolorektal'nym rakom [Characteristics of mitochondrial cytochrome C distribution in patients with colorectal cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 4: 112–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-112-121 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616.65.18-007.61+616-056.5]-091.8
DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-122-132

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРОСТАТЫ ПРИ ДГПЖ У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

И.К. Нотов¹, С.В. Залавина², И.В. Феофилов², К.Г. Нотов^{1,2}, С.В. Позднякова²

¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», г. Новосибирск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – распространенное среди пожилых мужчин заболевание. Основными факторами, ведущими к его развитию, являются гормональные, возрастные, алиментарные и метаболические, в т.ч. избыточная масса тела и ожирение.

Цель. Оценить выраженность клинической симптоматики, площадь микроциркуляторного русла (МЦР) и ультраструктурные особенности предстательной железы у мужчин с различной массой тела при ДГПЖ.

Материалы и методы. Пациенты (n=131) с ДГПЖ по индексу массы тела были разделены на 3 группы: группа 1 – нормальная масса тела (n=38); группа 2 – избыточная масса тела (n=55); группа 3 – ожирение 1-й степени (n=38). 100 пациентов были анкетированы опросниками IPSS и QoL. У части мужчин интраоперационно забирался фрагмент хирургической капсулы простаты. Гистологический материал для проведения световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимического выявления CD31 подготавливался стандартно.

Результаты. Пациенты 2-й и 3-й групп отмечают более низкое качество жизни (QoL) и более выраженную симптоматику нижних мочевых путей (СНМП). У данных мужчин увеличивается доля соединительной ткани вокруг концевых отделов желез на 18,5 и 19 % соответственно. Относительная площадь микрососудов при избыточной массе тела снижается более чем в 2 раза, а при ожирении 1-й степени – в 4 раза. Электронная микроскопия выявила увеличенное количество коллагеновых волокон вокруг сосудов МЦР.

Выводы. Увеличение массы тела отягощает клиническое течение ДГПЖ за счет усиления выраженности СНМП, вызывает уменьшение площади сосудов МЦР и увеличение доли соединительной ткани в компонентах простаты.

Ключевые слова: предстательная железа, симптомы нижних мочевых путей, морфометрия, ДГПЖ, индекс массы тела, эндотелиальный фактор CD31, микрососуды.

Введение. Среди заболеваний предстательной железы доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных и влияющих на качество жизни мужчин. Имеется четкая связь ДГПЖ с возрастным фактором: чем старше мужчина, тем выше вероятность выявления данного заболевания [1]. Увеличение средней продолжитель-

ности жизни мужчин привело к росту числа пациентов с симптоматической ДГПЖ, нередко требующей хирургического лечения.

Изучение факторов инициации и прогрессии данной патологии продолжается длительное время. По результатам многих исследований доказана полиэтиологичность ДГПЖ. Среди ведущих причинных факторов особенно

выделяют гормональные [2], возрастные, алиментарные и метаболические, в т.ч. и ожирение [3, 4].

Принято считать, что нарушение соотношения мужских и женских половых гормонов является одной из основных причин развития ДГПЖ. С возрастом баланс между этими гормонами смещается в сторону преобладания эстрогенов, что способно инициировать гиперплазию простаты. В условиях ожирения, когда количество жировой ткани увеличивается, гормональный дисбаланс нарастает за счет той доли эстрогенов, которые вырабатываются в белой жировой ткани из андрогенов. Кроме этого, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые сопровождают ожирение, усугубляют эндокринные сдвиги и ускоряют патогенетические механизмы развития ДГПЖ. В настоящее время избыточная масса тела и ожирение рассматриваются не просто как повышенное накопление в организме белой жировой ткани, но прежде всего как состояние, вызывающее повреждение сосудистой системы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, а также формирует хроническое воспаление в органах и тканях, в т.ч. и в предстательной железе [5]. Повреждение сосудов вызывает тканевую гипоксию, при которой в органах инициируется клеточная пролиферация, приводящая к нарушению нормальной структурной организации, в т.ч. за счет фиброза. В предстательной железе происходит пролиферация эпителия концевых отделов желез и/или стромальных клеток транзитной зоны [6]. Понимание основных процессов, протекающих в тканях и клетках предстательной железы при ДГПЖ, позволит расширить представление о клинических особенностях течения заболевания.

Цель исследования. Оценить выраженность клинической симптоматики, площадь микроциркуляторного русла (МЦР) и ультраструктурные особенности компонентов предстательной железы у мужчин с различной массой тела при ДГПЖ.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 131 мужчина с диагнозом ДГПЖ. Все пациенты получили эндоскопи-

ческое, трансуретральное хирургическое лечение.

Больные были разделены на 3 группы по индексу массы тела (ИМТ): 1-я группа включала 38 (29 %) мужчин с нормальной массой тела (ИМТ 18–24,9), 2-я группа – 55 (42 %) мужчин с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9), а 3-я группа – 38 (29 %) мужчин с ожирением 1-й степени (ИМТ 30–34,9). По возрасту и объему простаты, оцененному при ультразвуковом исследовании, пациенты не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$). 100 (76 % от всех обследованных) пациентов с сохранным самостоятельным мочеиспусканием приняли участие в анкетировании с использованием Международной шкалы простатических симптомов (IPSS) и Шкалы качества жизни (QoL).

Обследование проводили с соблюдением Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека и в соответствии с Правилами клинической практики в Российской Федерации; все обследованные мужчины дали информированное согласие на участие.

Для исследования структуры предстательной железы у части пациентов, выбранных случайным образом, интраоперационно был забран фрагмент хирургической капсулы простаты. Для гистологического исследования материал забирали у 6 (19,4 %) пациентов 1-й группы, 15 (46,88 %) пациентов 2-й группы и 10 (31,25 %) пациентов 3-й группы. При подготовке гистологического материала фрагменты предстательной железы фиксировали в забуференном формалине, выполнялась стандартная проводка и заливка в гистомикс.

Толщина готовых срезов составила 5 мкм. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндотелиального фактора CD31⁺ (клон JC70A) проводили с помощью готовых к использованию первичных моноклональных антител (Dako Cytomation, Дания) согласно инструкции производителя. АГ-позитивные эндотелиоциты в составе МЦР простаты определялись по характерному коричневому окрашиванию при световой микроскопии и увеличении $\times 100$ (микроскоп Primo Star, Zeiss, Германия). Обсчет количества сосудов осуществлялся мето-

дом точечного счета в квадратной тестовой системе на 88 точек в 40 изображениях на группу. Морфометрическое исследование проводилось в 2 структурных компонентах простаты: в фиброзно-мышечной строме простаты, где учитывалась относительная площадь МЦР и площадь мышечно-фиброзной стромы, и в железисто-мышечных комплексах, где определялись относительные площади четырех структурных компонентов: сосудов МЦР, просвета и эпителиальной выстилки концевых отделов желез, а также мышечно-соединительнотканного компонента, окружающего базальную мембрану желез.

Статистическая обработка данных морфометрического исследования проводилась с использованием лицензионного пакета Excel MSOffice 2016 и SPSS Statistics 22. Полученные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При негауссовом распределении показателей выборки использовали U-критерий Mann – Whitney с поправкой Бонферрони. Количественные показатели представлены в виде среднего значения, медианы Me и межквартильного интервала [Q1; Q3], а также минимальных и максимальных значений выборки. При проведении статистического анализа критический уровень значимости p принимался $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При проведении анкетирования пациентов в группах были выявлены различия в выраженности клинической симптоматики. Так, в 1-й группе симптомы нижних мочевых путей, по данным шкалы IPSS, были менее выражены, чем в группах с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени: 16,86, 20,49 ($p < 0,05$) и 22,2 балла ($p < 0,05$) соответственно.

При оценке обструктивной симптоматики по шкале IPSS выявлено, что в 1-й группе симптомы опорожнения были менее выражены, чем во 2-й и 3-й группах: 9,75, 12,89 ($p \leq 0,001$) и 13,26 балла ($p < 0,001$) соответственно. Ирритативную симптоматику пациенты первой группы отмечали чаще, чем третьей, но не второй: 7,11 балла в 1-й группе, 7,59 – во 2-й ($p > 0,05$) и 8,94 ($p < 0,05$) – в 3-й.

При сравнении 2-й и 3-й групп различий по общему баллу и обструктивной симптоматике не выявлено ($p > 0,05$), но выявлена достоверная разница в ирритативных нарушениях ($p < 0,05$).

Качество жизни пациентов 2-й и 3-й групп, по данным шкалы QoL, было ниже, чем в 1-й: 4,18 балла – в 1-й группе, 4,73 – во 2-й ($p < 0,05$) и 5 – в 3-й ($p < 0,05$). Значимой разницы в показателях качества жизни у пациентов 2-й и 3-й групп не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Результаты анкетирования пациентов, баллов

Results of patient survey (IPSS, QoL)

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Общий балл IPSS	16,86 [11,0; 21,5]	20,49 [19,0; 23,0]	22,20 [18,0; 26,0]	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Обструктивная симптоматика Obstructive symptoms	9,75 [7,5; 12,0]	12,89 [11,0; 15,0]	13,26 [11,0; 16,0]	$p \leq 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
Ирритативная симптоматика Irritative symptoms	7,11 [4,0; 9,0]	7,59 [7,0; 9,0]	8,94 [7,0; 10,0]	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Шкала QoL QoL scale	4,18 [3,0; 5,0]	4,73 [4,0; 5,0]	5,00 [4,0; 6,0]	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

МЦР простаты оценивалось путем световой микроскопии после проведенного ИГХ-выявления CD31⁺-эндотелиоцитов. CD31 (или PECAM-1 – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1) является гликозилированным трансмембранным гомофильным белком адгезии, который в значительном количестве экспрессируется в эндотелиоцитах, необходим для миграции лейкоцитов и играет ключевую роль в удалении старых нейтрофилов [7].

При выявлении CD31⁺-сосудов МЦР в соединительной ткани, окружающей концевые

отделы простатических желез, были определены три характерных варианта плотности расположения сосудов.

Выявлялись концевые отделы желез, окруженные микрососудами, расположенными в два яруса, при этом первый ярус был приближен к базальной мембране концевого отдела железы. Второй капиллярный слой располагался в наружных слоях соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез (рис. 1 А, Б).

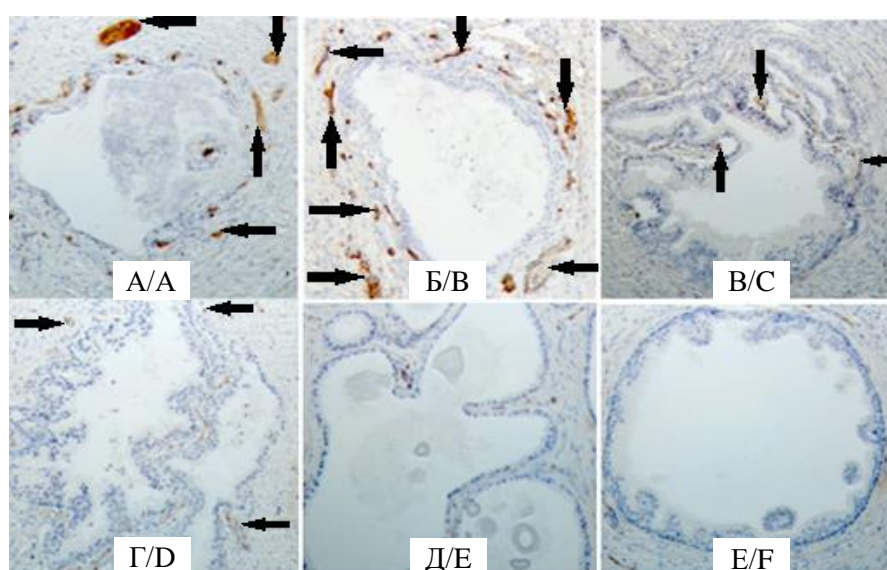


Рис. 1. Расположение сосудов МЦР в два слоя (А, Б), единичные микрососуды (В, Г) и бессосудистые пространства (Д, Е) вокруг концевых отделов простатических желез. ИГХ-исследование экспрессии маркеров CD31, докраска ядер гематоксилином Майера, ув. $\times 100$

Fig. 1. Two-layer arrangement of microvascular vessels (A, B), single microvessels (C, D) and avascular spaces (E, F) around adenomeres of the prostate glands. IHC study of CD31 expression, Mayer's hematoxylin stain, 100 \times magnification

Кроме такого варианта расположения микрососудов, во всех группах выявлялось обеднение МЦР вокруг концевых отделов желез. При этом более часто во 2-й и 3-й группах определялись одноэтажные картины с редким расположением сосудов МЦР (рис. 1 В, Г), окружающих концевые отделы простатических желез.

Вокруг кистозно-расширенных концевых отделов с частичной атрофией эпителия и истончением стенки железы, а также вокруг желез, в просвете которых происходит сгущение секрета и образование амилоидных телец в составе секрета простаты, также наблюдается обеднение рисунка микрососудистого русла.

Отмечается разрежение сосудов МЦР. Вместо двухэтажных разветвленных сетей формируются одноэтажные капиллярные с очень редким расположением микрососудов под базальной мембраной концевых отделов желез, выявляются лишенные сосудов бессосудистые участки (рис. 1 Д, Е). С функциональной точки зрения перерастянутые, увеличенного диаметра, дилатированные концевые отделы желез отражают снижение реологических свойств секрета и затруднение его перемещения по протокам простаты.

При электронной микроскопии в соединительной ткани вокруг концевых отделов про-

статических желез в увеличенном количестве выявляются коллагеновые волокна, окружаю

щие базальную мембрану гемокапилляров (рис. 2).

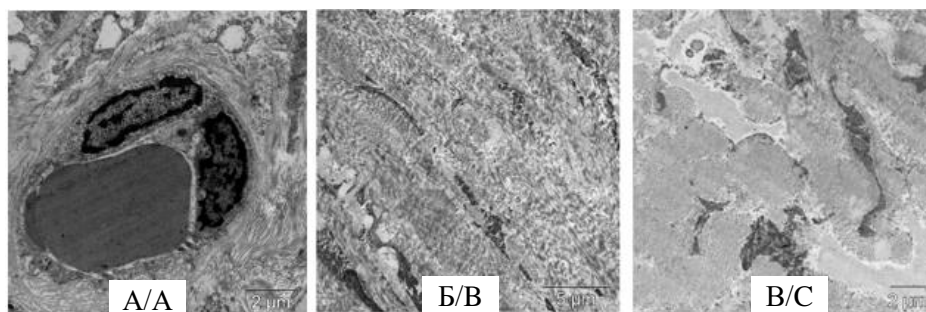


Рис. 2. Увеличенное количество коллагеновых волокон в перикапиллярном пространстве в составе железисто-соединительного отдела предстательной железы (А) и в фиброзно-мышечном компоненте предстательной железы у пациентов 3-й группы: Б – продольный срез; В – поперечный срез. Ув. $\times 7500$

Fig. 2. Increased amount of collagen fibers in the pericapillary space in the glandular and connective tissues of the prostate gland (A) and in the fibromuscular component of the prostate gland in Group 3 patients: B – longitudinal section; C – cross section. 7500 \times magnification

Определение CD31⁺-структур в мышечно-фиброзных компонентах простаты у пациентов 2-й и 3-й групп позволило выявить микрососуды, чаще всего имеющие не округлую, а уз-

кую, сжатую, линейную форму (рис. 3 А, В). Суженные, уплощенные гемокапилляры также выявлялись и при электронно-микроскопическом исследовании (рис. 3 В, Г).

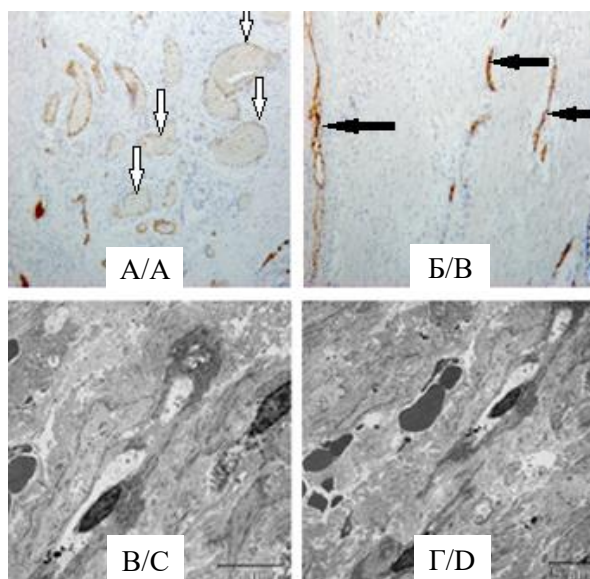


Рис. 3. Поперечные срезы сосудов МЦР в мышечно-фиброзном компоненте простаты у пациента 1-й группы (белые стрелки с черным контуром) (А) и пациента 3-й группы (черные стрелки) (Б).

ИГХ-исследование экспрессии маркеров CD31, докраска ядер гематоксилином Майера, $\times 100$.

Узкие уплощенные гемокапилляры, вытянутые вдоль оси расположения коллагеновых волокон, фибробластов и гладких миоцитов в строме мышечно-соединительнотканного модуля простаты (В, Г).

Увел. $\times 3000$

Fig. 3. Cross sections of microvascular vessels in the muscular and fibrous prostate component in Group 1 patient (white arrows) (A), and in Group 3 patient (black arrows) (B). IHC study of CD31 expression, Mayer's hematoxylin stain, 100 \times magnification. Narrow flattened hemocapillaries, elongated along the axis of collagen fibers, fibroblasts and smooth myocytes in the stroma of the musculoskeletal prostate tissue module (C, D). 3000 \times magnification

Морфометрия структур железистого компонента простаты (просвет желез, эпителий, выстилающий концевые отделы желез) показала, что достоверные различия их относительных площадей во всех 3 группах отсут-

ствуют. В то время как площадь соединительной ткани, окружающей концевые отделы желез, у мужчин 2-й и 3-й групп значительно превышает таковую в 1-й группе – на 18,5 % и 19 % соответственно (рис. 4 А).

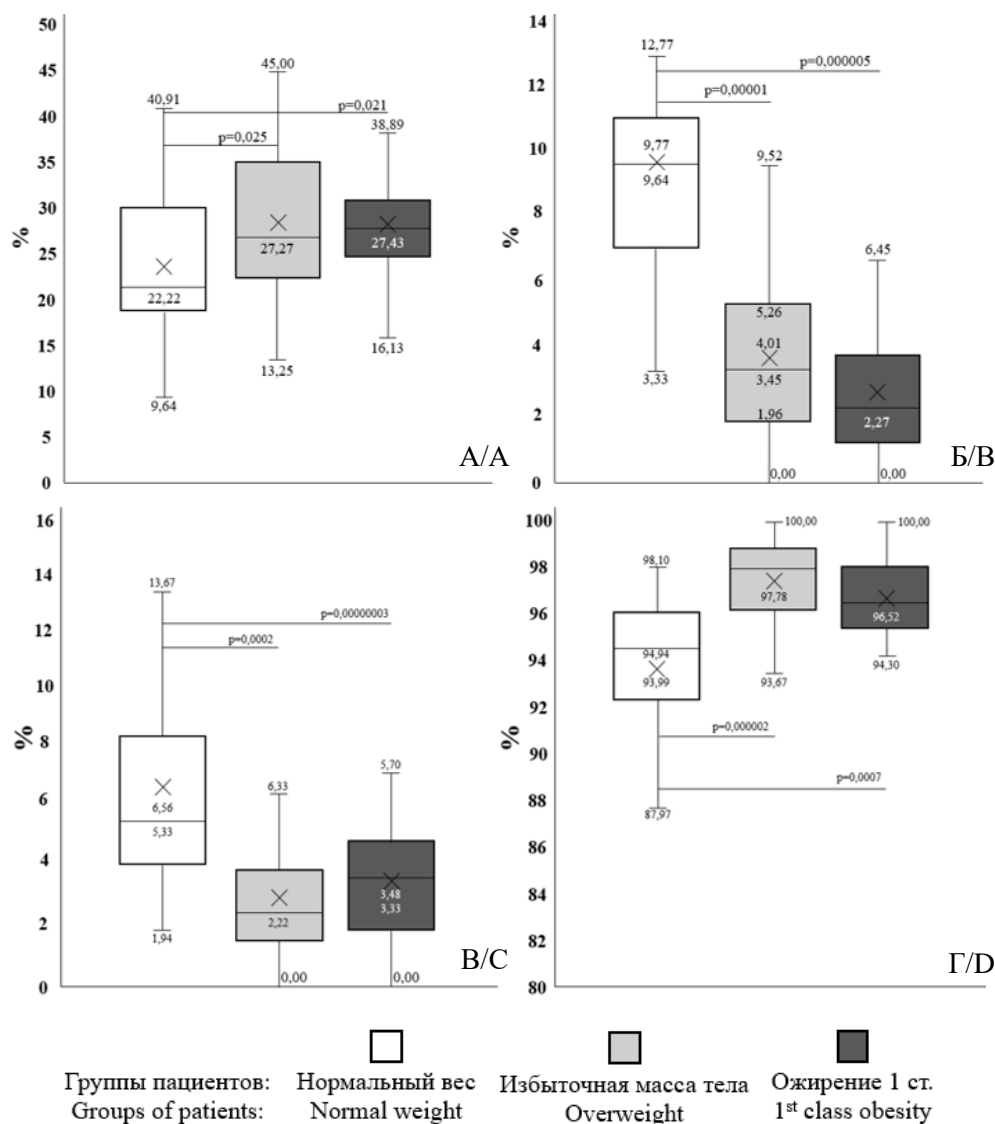


Рис. 4. Показатели морфометрии предстательной железы: площадь соединительной ткани вокруг концевого отдела простатических желез (А); площадь микрососудов в мышечно-железистом компоненте (В); площадь сосудов микроциркуляторного русла в мышечно-фиброзном модуле (С); площадь соединительной ткани в мышечно-фиброзном модуле простаты (D)

Fig. 4. Parameters of prostate gland morphometry: the area of connective tissue around the adenomere of the prostate glands (A); area of microcirculatory vessel in the muscular and glandular component (B); area of microvasculature vessels in the muscular and fibrous module (C); area of connective tissue in the muscular and fibrous prostate module (D)

Общее количество концевых отделов желез с обеднением микрососудистого русла значительно растет во 2-й и 3-й группах. У пациентов с избы-

точной массой тела относительная площадь сосудов МЦР снижается более чем в 2 раза, а при ожирении 1-й степени – в 4 раза (рис. 4 Б).

При морфометрии мышечно-фиброзного отдела простаты выявлено, что доля сосудов МЦР в 1-й группе имеет тенденцию к превышению показателей 2-й и 3-й групп 2 раза (рис. 4 В).

Площадь соединительной ткани в мышечно-фиброзном модуле простаты значимо увеличивается у мужчин при ожирении 1 степени (рис. 4 Г).

При электронно-микроскопическом исследовании мышечно-фиброзного модуля простаты выявлено увеличение количества коллагеновых волокон, среди массивных скоплений которых расположены узкие прослойки гладких миоцитов у пациентов 2-й и преимущественно 3-й групп (рис. 2).

Полученные результаты морфометрии простаты свидетельствуют о том, что уменьшение плотности сосудов МЦР в компонентах предстательной железы более выражено у пациентов, имеющих избыточную массу тела. Системный эффект жировой ткани в научной литературе известен как «липотоксичность», которая реализуется и через негативное местное воздействие адипоцитов, расположенных внутри паренхиматозных органов (цитокиновые реакции, нарушение термообмена в органе и т. д.), и за счет системного негативного влияния свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов и свободных жирных кислот (мембрано-дестабилизирующие процессы в клетках) [8, 9]. Доказано, что ожирение является фактором риска развития ДГПЖ [10] и тесно связано с рядом установленных сердечно-сосудистых факторов риска, включая сахарный диабет, инсулинорезистентность, атеросклероз, дислипидемию и гипертонию, которые кумулятивно повреждают эндотелий сосудов [11], приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. Выраженное потенцирование эндотелиальной дисфункции и расстройства микрососудистой реактивности приводят к повышенному фиброзообразованию в предстательной железе [12]. Нарушения функционирования NO-синтазы и вызванный ими дефицит оксида азота (NO), будучи проявлением эндотелиальной дисфункции, могут играть важнейшую роль в другом возможном этиологическом механизме простатической пролифера-

ции – развитии тазового и простатического атеросклероза, вызывающего ишемию мочевого пузыря и предстательной железы [13].

Хроническая простатическая ишемия приводит к фиброзу железы. В нашем исследовании, по данным морфометрии, хроническая простатическая ишемия проявила себя увеличением доли соединительной ткани в мышечно-железистом и мышечно-фиброзном модулях простаты. Выявление увеличенного количества коллагеновых волокон в перикапиллярных пространствах и в составе мышечно-фиброзных компонентов при электронной микроскопии также расценено как подтверждение развития фиброзных изменений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение массы тела отягощает клиническое течение ДГПЖ. Это в первую очередь проявляется в усилении симптоматики нарушенного мочеиспускания, следствием чего является ухудшение субъективной оценки качества жизни пациентом. Кроме того, проведенное исследование показало возможность использования ИГХ-метода выявления CD31 для оценки МЦР в компонентах предстательной железы.

При световой и электронной микроскопии выявлены структурные изменения, сопровождающие избыточную массу тела у пациентов с ДГПЖ. Такие морфологические находки, как уменьшение плотности сосудистого русла, появление бессосудистых участков, увеличение доли соединительной ткани, по нашему мнению, являются проявлением фиброза в компонентах простаты. Выявленные тенденции нарастающих морфологических трансформаций, усугубления клинических проявлений симптомов нижних мочевых путей при повышении массы тела у пациентов с ДГПЖ можно расценить как дополнительный, не полностью оцененный фактор патогенеза этого заболевания.

Более глубокое понимание механизмов развития патологии предстательной железы при избыточной массе тела и ожирении могло бы заложить основу для разработки новых маркеров, прогностических индикаторов, лекарственных средств, а также скорректировать показания к оперативному лечению ДГПЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Залавина С.В., Феофилов И.В., Нотов К.Г.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Залавина С.В.,

Нотов И.К., Нотов К.Г., Позднякова С.В.

Статистическая обработка данных: Нотов И.К., Залавина С.В.

Анализ и интерпретация данных: Нотов И.К., Залавина С.В., Феофилов И.В.

Написание и редактирование текста: Нотов И.К., Залавина С.В., Феофилов И.В.,

Нотов К.Г., Позднякова С.В.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: Медфорум; 2017. 544.
2. Золотухин О.В., Есин А.В., Мадыкин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2022; 15 (3): 94–101. DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>.
3. De Nunzio C., Giglio S., Baldassarri V., Cirombella R., Mallel G., Nacchia A. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS. *Minerva Urol Nephrol.* 2021; 73 (5): 631–637. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.03992>.
4. Xue B., Wu S., Sharkey C., Tabatabaei S., Wu C.L., Tao Z. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020; 23 (3): 465–474. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0208-4>.
5. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2016; 33 (4): 32–53.
6. Панферов А.С., Котов С.В., Юсуфов А.Г., Елагин В.В., Бекреев Е.А., Бадакв Г.В., Семенов А.П. Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2022; 15 (1): 102–110. DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110>.
7. Гончаров Н.В., Попова П.И., Головкин А.С., Залуцкая Н.М., Пальчикова Е.И., Занин К.В., Авдонин П.В. Дисфункция эндотелия сосудов – патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2020; 3: 11–26. DOI: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-11-26>.
8. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14 (3): 281–287. DOI: <https://doi.org/10.1097/00041433-200306000-00008>.
9. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012; 3: 39–46.
10. Parikesit D., Mochtar C.A., Umbas R., Hamid A.R. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int.* 2016; 4 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2015.08.001>.
11. Meyers M.R., Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14 (5): 365–369. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282be90a8>.
12. Ляшенко В.В., Асфандияров Ф.Р., Полунина Е.А. Взаимосвязи между показателями микрососудистой реактивности, маркерами эндотелиальной дисфункции и фиброза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020; 8: 17–21.
13. Azadzo K.M., Babayan R.K., Kozlowski R., Siroky M.B. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol.* 2003; 170 (2 Pt 1): 659–663. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e>.

Поступила в редакцию 22.04.2024; принята 30.10.2024.

Авторский коллектив

Нотов Иван Константинович – врач-уролог урологического центра, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск». 630003, Россия, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а; e-mail: notovivan@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6622-4232>.

Залавина Светлана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М.Я. Субботина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: zalavinasv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3405-5993>.

Феофилов Игорь Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: fil_urolog@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8938-2479>.

Нотов Константин Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; заведующий урологическим центром, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск». 630003, Россия, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а; e-mail: notov@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8433-6577>.

Позднякова Светлана Васильевна – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: svetpozdneyakova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2038-5131>.

Образец цитирования

Нотов И.К., Залавина С.В., Феофилов И.В., Нотов К.Г., Позднякова С.В. Особенности ультраструктуры и микроциркуляторного русла простаты при ДГПЖ у мужчин с различной массой тела. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 122–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-122-132.

CHARACTERISTICS OF ULTRASTRUCTURE AND PROSTATE MICROCIRCULATORY BED IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN MEN WITH DIFFERENT BODY WEIGHT

I.K. Notov¹, S.V. Zalavina², I.V. Feofilov², K.G. Notov^{1,2}, S.V. Pozdneyakova²

¹ Clinical Hospital “RZhD-Medicine” Novosibirsk”, Novosibirsk, Russia;

² Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease among older men. The main factors leading to its development are hormonal, age-related, alimentary and metabolic ones, including excess body weight and obesity.

Objective. The aim of the study is to evaluate the severity of clinical symptoms, the area of the microcirculatory bed (MCB) and ultrastructural characteristics of the prostate gland in BPH men with different body weight. Materials and Methods. Patients (n=131) with BPH were divided into 3 groups according to body mass index: group 1 – normal body weight (n=38); group 2 – overweight (n=55); group 3 – class 1 obesity (n=38). One hundred patients were surveyed with IPSS and QoL questionnaires. In some men, a fragment of the surgical prostate capsule was collected intraoperatively. Histological material for light and electron microscopy, and for immunohistochemical detection of CD31 was prepared in a standard way.

Results. Patients of groups 2 and 3 report lower quality of life (QoL) and more pronounced lower urinary tract symptoms (LUTS). In these men, the proportion of connective tissue around adenomeres of the pros-

tate glands increases by 18.5 and 19 %, respectively. The relative area of microvascular vessels in overweight decreases by more than 2 times, and in Class 1 obesity – by 4 times. Electron microscopy revealed an increased number of collagen fibers around microvascular vessels.

Conclusion. Increased body weight aggravates BPH clinical progression due to increased LUTS severity, decreases the area of microvascular vessels and increases the proportion of connective tissue in the prostate components.

Key words: prostate gland, lower urinary tract symptoms, morphometry, BPH, body mass index, CD31, microvessels.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Zalavina S.V., Feofilov I.V., Notov K.G.

Literature search, participation in research, data processing: Zalavina S.V., Notov I.K., Notov K.G., Pozdnyakova S.V.

Statistical data processing: Notov I.K., Zalavina S.V.

Data analysis and interpretation: Notov I.K., Zalavina S.V., Feofilov I.V.

Text writing and editing: Notov I.K., Zalavina S.V., Feofilov I.V., Notov K.G., Pozdnyakova S.V.

References

1. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Yu. *Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Urology. Russian clinical guidelines]. Moscow: Medforum; 2017. 544 (in Russian).
2. Zolotukhin O.V., Esin A.V., Madykin Yu.Yu. Patogeneticheskoe obosnovanie ispol'zovaniya inhibitorov 5- α reduktazy v lechenii dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy [Pathogenetic justification of 5-alpha reductase inhibitor use in benign prostatic hyperplasia treatment]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2022; 15 (3): 94–101. DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101> (in Russian).
3. De Nunzio C., Giglio S., Baldassarri V., Cirombella R., Mallel G., Nacchia A. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS. *Minerva Urol Nephrol*. 2021; 73 (5): 631–637. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.03992>.
4. Xue B., Wu S., Sharkey C., Tabatabaei S., Wu C.L., Tao Z. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020; 23 (3): 465–474. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0208-4>.
5. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy kak sistemnoe gormonal'no-metabolicheskoe zabolevanie: vremya izmenit' paradigmy patogeneza i farmakoterapii [Benign prostatic hyperplasia as a systemic hormone-metabolic disease: time to change paradigms of pathogenesis and drug therapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016; 33 (4): 32–53 (in Russian).
6. Panferov A.S., Kotov S.V., Yusufov A.G., Elagin V.V., Bekreev E.A., Badakva G.V., Semenov A.P. Laparoskopicheskaya transvezikal'naya adenomektomiya pri krupnykh i gigantskikh razmerakh predstatel'noy zhelezy [Laparoscopic transvesical adenomectomy for large and giant prostate gland clinical study]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2022; 15 (1): 102–110. DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110> (in Russian).
7. Goncharov N.V., Popova P.I., Golovkin A.S., Zalutskaya N.M., Pal'chikova E.I., Zanin K.V., Avdonin P.V. Disfunktsiya endoteliya sosudov – patogeneticheskii faktor v razvitii neyrodegenerativnykh zabolevaniy i kognitivnykh rasstroystv [Vascular endothelial dysfunction as a pathogenetic factor in the development of neurodegenerative diseases and cognitive impairment]. *Obozrenie psikhologii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020; 3: 11–26. DOI: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-11-26> (in Russian).
8. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14 (3): 281–287. DOI: <https://doi.org/10.1097/00041433-200306000-00008>.

9. Tyuzikov I.A., Martov A.G., Grekov E.A. Vzaimosvyaz' komponentov metabolicheskogo sindroma i gormonal'nykh narusheniy v patogeneze zabolevaniy predstatel'noy zhelezy [Correlation between metabolic syndrome components and hormonal disorders in prostate disease pathogenesis]. *Ekspirimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2012; 3: 39–46 (in Russian).
10. Parikesit D., Mochtar C.A., Umbas R., Hamid A.R. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int*. 2016; 4 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2015.08.001>.
11. Meyers M.R., Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14 (5): 365–369. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282be90a8>.
12. Lyashenko V.V., Asfandiyarov F.R., Polunina E.A. Vzaimosvyazi mezhdu pokazatelyami mikrososudistoy reaktivnosti, markerami endotelial'noy disfunktsii i fibroza u patsientov s dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy [Relationships between microvascular reactivity indicators, markers of endothelial dysfunction and fibrosis in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2020; 8: 17–21 (in Russian).
13. Azadzoï K.M., Babayan R.K., Kozłowski R., Siroky M.B. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol*. 2003; 170 (2 Pt 1): 659–963. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e>.

Received October 28, 2024; accepted November 25, 2024.

Information about the authors

Notov Ivan Konstantinovich, Urologist, Urology center, Clinical Hospital “RZHD-Medicine”, Novosibirsk”. 630003, Russia, Novosibirsk, Vladimirovskiy Descent, 2a; e-mail: notovivan@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6622-4232>.

Zalavina Svetlana Vasil'evna, Doctor of Sciences (Medical), Associate Professor, Head of the Chair of Histology, Embryology and Cytology named after professor M.Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52; e-mail: zalavinasv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3405-5993>.

Feofilov Igor' Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Urology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52; e-mail: fil_urolog@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8938-2479>.

Notov Konstantin Gennad'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Urology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52; Head of the Urology Center, Clinical Hospital “RZHD-Medicine”, Novosibirsk”. 630003, Russia, Novosibirsk, Vladimirovskiy Descent, 2a; e-mail: notov@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8433-6577>.

Pozdnyakova Svetlana Vasil'evna, Doctor of Sciences (Biology), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52; e-mail: svetpozdnyakova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2038-5131>.

For citation

Notov I.K., Zalavina S.V., Feofilov I.V., Notov K.G., Pozdnyakova S.V. Osobennosti ul'trastruktury i mikrotsirkulyatornogo rusla prostaty pri DGPZh u muzhchin s razlichnoy massoy tela [Characteristics of ultrastructure and prostate microcirculatory bed in benign prostatic hyperplasia in men with different body weight]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 4: 122–132. DOI: [10.34014/2227-1848-2024-4-122-132](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-4-122-132) (in Russian).

УДК 612.084

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-133-143

ДИСПЕРСИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ КАК ПРЕДИКТОР ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ МАЛОГО СТАЖА

Е.Н. Седякина^{1,2}, А.С. Цветкова^{1,2}, А.В. Дуркина¹, М.А. Гонотков¹,
Я.Э. Азаров^{1,2}, А.О. Овечкин^{1,2}

¹ Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар, Россия;

² ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», г. Сыктывкар, Россия

Сахарный диабет (СД) является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сам по себе может вызывать нарушение метаболизма миокарда, окислительный стресс, воспаление, апоптоз кардиомиоцитов, структурное ремоделирование, желудочковую дисфункцию и летальные аритмии.

Цель. Поиск модели сахарного диабета, при которой увеличивается частота индуцируемых ишемией/реперфузией миокарда желудочковых аритмий, а также изучение электрофизиологических свойств миокарда желудочков в найденных моделях СД.

Материалы и методы. Исследование проведено на 32 крысах с неконтролируемым стрептозоточиновым СД длительностью 4 нед. (малый стаж) и 8 нед. Контрольную группу составили 23 крысы. При эпикардальном картировании измеряли параметры деполаризации и реполяризации, а также дисперсию реполяризации миокарда желудочков. Ишемию и реперфузию миокарда левого желудочка вызывали перевязкой коронарной артерии с целью провокации желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ).

Результаты. Продолжительность реполяризации была значительно выше в обеих группах крыс с диабетом по сравнению с контролем, но дисперсия реполяризации отличалась от контроля только в группе с сахарным диабетом продолжительностью 4 нед. В этой же группе реперфузионные желудочковые аритмии развивались значимо чаще по сравнению с группой со стажем диабета 8 нед.

Выводы. Частота развития реперфузионной ЖТ/ФЖ была выше у крыс с СД длительностью 4 нед., что, возможно, связано с большей дисперсией длительности реполяризации миокарда левого желудочка в этой группе.

Ключевые слова: сахарный диабет, реполяризация, желудочковые аритмии, реперфузия.

Введение. Сахарный диабет (СД) является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сам по себе может вызывать нарушение метаболизма миокарда, окислительный стресс, воспаление, апоптоз кардиомиоцитов, структурное ремоделирование, желудочковую дисфункцию и летальные аритмии. Эти изменения в совокупности составляют концепцию диабетической кардиомиопатии (ДКМП) [1, 2]. ДКМП является причиной более высокого риска внезапной сердечной смерти у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями по

сравнению с лицами без СД [3, 4]. Несмотря на то что желудочковые аритмии при СД, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (ЖТ/ФЖ), являются результатом различных сердечно-сосудистых патологий, электрическое ремоделирование вследствие ДКМП вносит большой вклад в аритмогенез [5, 6].

Удлинение фазы реполяризации потенциалов действия в желудочковых кардиомиоцитах можно рассматривать как явление, приводящее к развитию либо re-entry либо ранней постдеполяризации в диабетическом сердце [6, 7]. Это

происходит в результате сочетания изменений токов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} при диабете [5, 8–10].

Несмотря на имеющиеся успехи в изучении электрического ремоделирования при диабетической кардиомиопатии [9–13] результаты экспериментальных исследований по воспроизведению желудочковых аритмий у животных остаются противоречивыми. Имеются сообщения о безуспешных попытках разработать модель с высоким уровнем аритмического исхода у животных с индуцированным СД [14, 15]. Возможными причинами такой устойчивости к развитию желудочковых аритмий называют диабетическое прекондиционирование миокарда желудочков к влиянию ишемии/реперфузии [14] или выраженное повреждение миокарда в экспериментах с продолжительным (более месяца) некорректируемым СД.

Цель исследования. Поиск модели СД, при которой увеличивается частота индуцируемых ишемией/реперфузией миокарда желудочковых аритмий, а также изучение электрофизиологических свойств миокарда желудочков у крыс с разным стажем экспериментального СД.

Материалы и методы. *Экспериментальная модель.* Эксперименты проведены на 55 крысах-самцах линии «Вистар» (возраст 6–10 нед.). Исследование выполнено в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных (8-е издание, National Academies Press (США), 2011 г.) и принципами Директивы 2010/63/EU Европейского парламента о защите животных, используемых в научных целях, и одобрено этическим комитетом Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. У 32 крыс СД индуцировали однократной внутривенной инъекцией стрептозотоцина (60 мг/кг массы тела), растворенного в холодном цитратном буфере (рН 4). Концентрацию глюкозы в венозной плазме измеряли сначала через 24 ч после инъекции, затем один раз в неделю с помощью глюкометра OneTouch (LifeScan, Швейцария). Контрольную группу составили 23 самца того же возраста. Всех животных содержали в стандартных лабораторных клетках и кормили стандартным кормом при постоянном доступе к пище и воде. В дальнейшем крысы с СД были разделены на

2 группы в зависимости от длительности диабета: СД короткий (16 крыс с малым стажем диабета – 4 нед.) и СД длительный (16 крыс с длительностью СД 8 нед.).

Электрофизиология. Запись ЭКГ-отведений от конечностей (КТ-07-3/12, «ИНКАРТ», Санкт-Петербург, Россия) осуществлялась с частотой 1028 Гц, динамическим диапазоном ± 310 мВ. Компьютерные измерения длительности комплекса QRS, RR, QT и Tpeak-Tend (от самого раннего Tpeak до самого позднего Tend в отведениях от конечностей) проводились на записанных в цифровом формате ЭКГ.

Запись униполярных электрограмм с поверхности эпикарда проводилась у крыс после анестезии внутримышечной инъекцией телазола (15 мг/кг массы тела, Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L., Ctra. de Camprodon, s/n., Finca La Riba, Vall de Bianya, 17813, Жерона, Испания). Животных интубировали, затем им проводили механическую вентиляцию легких и выполняли срединную торакотомию. Температуру сердца поддерживали на уровне 37–38 °С путем орошения теплым физиологическим раствором и подогрева окружающего воздуха. Униполярные электрограммы регистрировались с поверхности эпикарда правого и левого желудочков с использованием квадратной матрицы из 64 электродов (8×8 отведений, межэлектродное расстояние 0,5 мм) с помощью специально разработанной 128-канальной системы записи (16 бит; полоса пропускания 0,05–1000 Гц; частота 4000 Гц). В каждом эпикардальном отведении время активации (AT) и время реполяризации (RT) определяли как минимум dV/dt во время комплекса QRS и максимум dV/dt во время зубца T соответственно по отношению к началу комплекса QRS. В качестве продолжительности потенциала действия рассчитывали интервал активации-реполяризации (ARI) – разницу между RT и AT. В анализе использовалась средняя длительность ARI по всем отведениям. За дисперсию реполяризации (DOR), являющуюся предиктором односторонней блокады проведения, принимали разницу между максимальным и минимальным значениями RT. После записи электрограмм в исходном состоянии левую переднюю нисходящую коронарную артерию

лигировали для развития ишемии в течение 5 мин, после чего следовал 5-минутный период реперфузии, обеспечиваемый ослаблением лигатуры. Анализировали частоту возникновения эпизодов желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ), индуцированных ишемией и/или реперфузией.

Скорость проведения (CV) измеряли с помощью изохронных карт активации при электростимуляции (400 уд./мин, 2 мА, 2 мс) свободных стенок левого и правого желудочков. CV рассчитывали как расстояние, пройденное через матрицу (в продольном направлении (CVL) и в поперечном (CVT)), деленное на разницу между временем активации в месте стимуляции и самым ранним временем активации на противоположной стороне матрицы.

Исследование длительности потенциала действия (ПД) кардиомиоцитов. Выделение кардиомиоцитов проводили у 16 крыс из группы СД малого стажа, 12 крыс из группы СД длительного стажа и 13 контрольных крыс. После электрофизиологического картирования перед изъятием сердца внутривенно вводился гепарин (5000 МЕ/мл), разведенный в 0,9 % NaCl. Изолированное сердце промывали в течение 10 мин ретроградной перфузией через аорту по системе Лангендорфа аэрированным (95 % O₂, 5 % CO₂) и модифицированным бескальциевым раствором Тироде следующего состава (мМ): 125 NaCl, 4 KCl, 1,7 NaH₂PO₄, 25,2 NaHCO₃, 0,55 MgCl₂, 4,9 пирувата натрия, 20,5 таурина, 11,11 ммоль/л глюкозы и 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина; pH 7,4, 37 °C. Затем перфузию осуществляли раствором Тироде того же состава с добавлением коллагеназы II типа (0,6 мг/мл, Sigma Aldrich, США), протеазы (0,06 мг/мл, Sigma Aldrich, США) и 10 мкМ CaCl₂ в течение 30–35 мин для выделения желудочковых кардиомиоцитов. По окончании ферментативной перфузии желудочки разрезали на мелкие кусочки. Клетки отделяли от кусочков фильтрованием через сетку с порами (200 мкм) в растворе Kraft-Brühe, содержащем (мМ): 30 KCl, 50 глутаминовой кислоты,

30 KH₂PO₄•2H₂O, 3 MgSO₄•7H₂O, 0,5 EGTA, 10 глюкозы, 20 таурина и 20 HEPES; pH 7,2.

Регистрацию записи мембранного потенциала проводили методом patch-clamp в режиме current-clamp при температуре 22–24 °C с помощью Axopatch 200B (Axon Instrument). Желудочковые кардиомиоциты помещали в экспериментальную камеру RC26 (Warner Instrument Corp.). Пипетки изготавливали из боросиликатного стекла (Sutter Instruments) в пуллере НЕКА типа PIP 6 (НЕКА Electronics).

Для регистрации использовали стандартные растворы: внешний – NaCl 150; KCl 5,4; MgCl₂ 1,2; HEPES 5; CaCl₂ 1,8 (pH 7,4, 24 °C, доводили с помощью 5М раствора NaOH); пипеточный – KCl 140; MgCl₂ 1; EGTA 5; HEPES 10; MgATФ 4; Na₂ГТФ 0,03 (pH 7,2, 24 °C, доводили с помощью 5М раствора KOH).

Статистический анализ. Для статистического анализа использовались IBM SPSS Statistics версии 23.0 и GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, Бостон, Массачусетс, США). Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (IQR). Непараметрические критерии сравнения использовались в связи с отсутствием нормального распределения данных. Тест Крускала – Уоллиса использовался для сравнения контрольной группы, групп короткого и длительного СД. Далее для попарного сравнения использовался U-критерий Манна – Уитни. Частоту реперфузионных аритмий в группах контроля и СД сравнивали, используя точный критерий Фишера. Статистически различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты. Как и ожидалось, у крыс с СД уровень глюкозы в плазме венозной крови был выше, чем у контрольных. Так, в контрольной группе показатель гликемии натощак составил 5,7 (IQR 5,3–6,5) ммоль/л против 31,4 (IQR 20,5–33,3) ммоль/л в группе короткого СД и 31,0 (IQR 25,9–33,1) ммоль/л в группе длительного СД (p<0,001 в обоих сравнениях).

На ЭКГ у крыс с сахарным диабетом наблюдалось значимое увеличение интервала RR, длительности QT и интервала Tpeak-Tend (рис. 1).

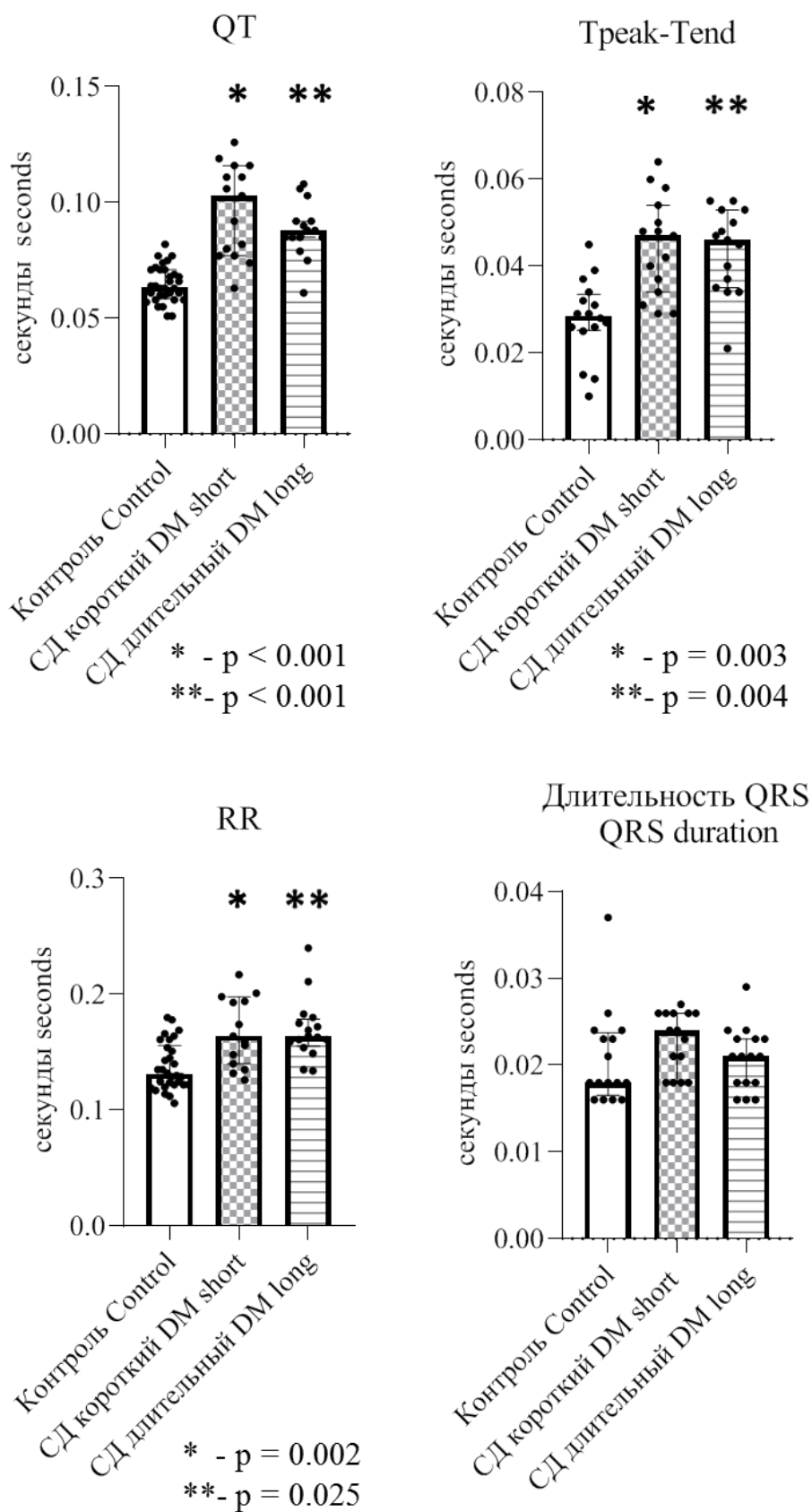


Рис. 1. Сравнение показателей ЭКГ в группах животных (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 1. Comparison of ECG parameters in different animal groups (Mann – Whitney U test)

При оценке электрофизиологических параметров верхушки левого желудочка в исходном состоянии (до ишемии/реперфузии) время активации и дисперсия реполяризации значительно отличались от контрольной группы только у

животных с коротким стажем СД (рис. 2). Время окончания реполяризации и интервал активации-реполяризации левого желудочка были значительно выше в обеих группах животных с СД по сравнению с контролем (рис. 2).

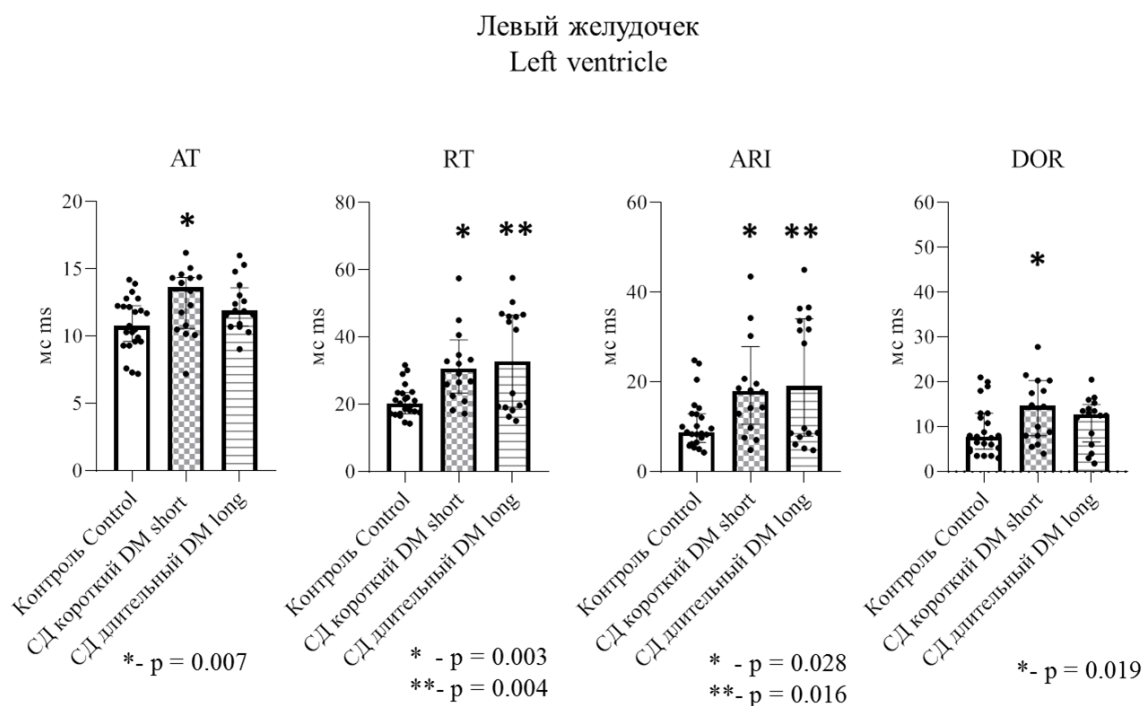


Рис. 2. Сравнение электрофизиологических параметров верхушки левого желудочка (зона последующей ишемии/реперфузии) в группах животных (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 2. Comparison of electrophysiological parameters of the left ventricular apex (the zone of subsequent ischemia/reperfusion) in different animal groups (Mann – Whitney U test)

У крыс с сахарным диабетом наблюдалось значительное замедление продольной и поперечной скорости проведения как в левом, так и в правом желудочках (рис. 3).

Регистрация потенциалов действия кардиомиоцитов желудочков методом patch-

clamp в режиме current-clamp показала увеличение их длительности в обеих группах с сахарным диабетом (рис. 4).

Стоит отметить, что рост продолжительности СД до 8 нед. не привел к дополнительному удлинению ПД (рис. 4).

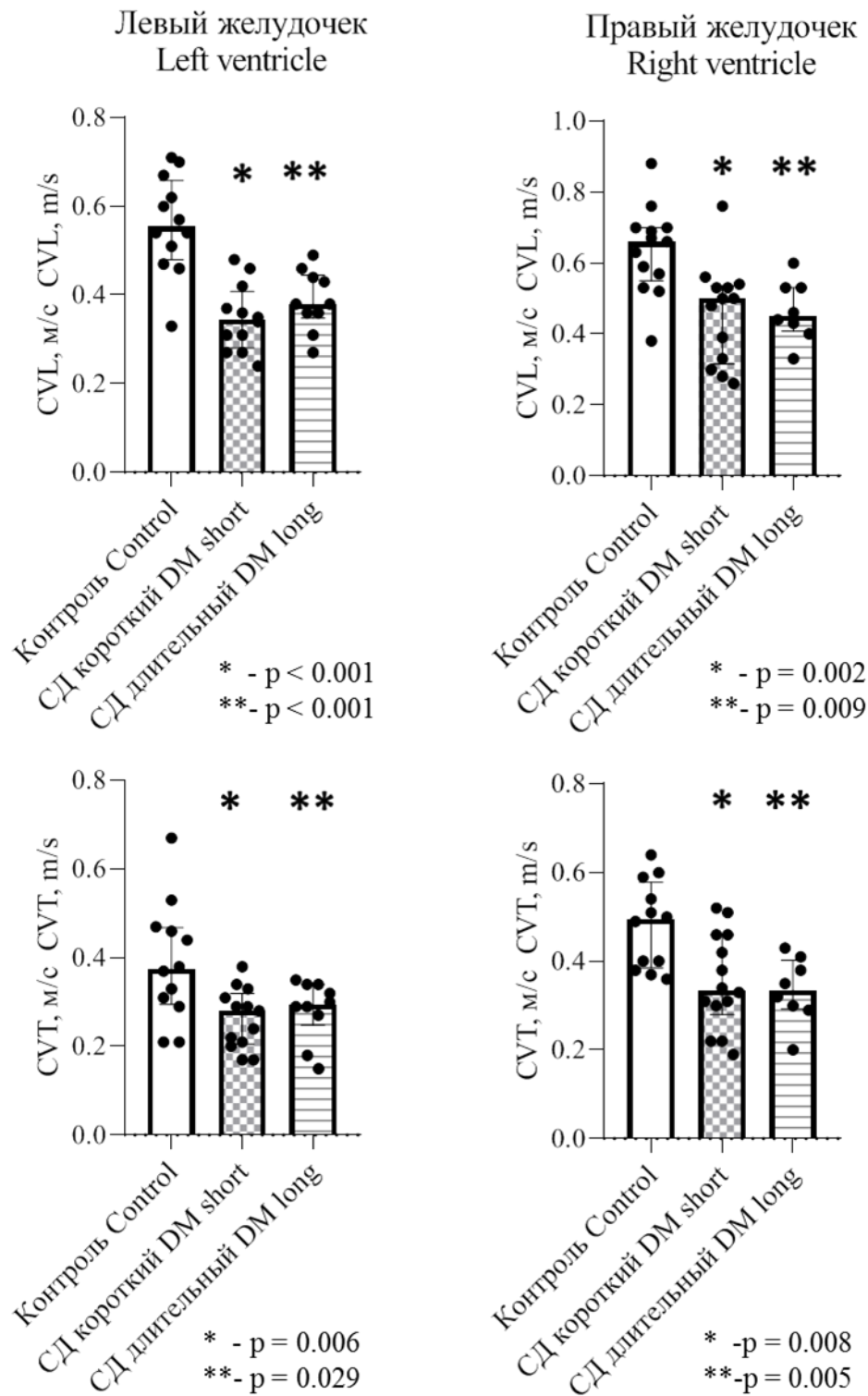
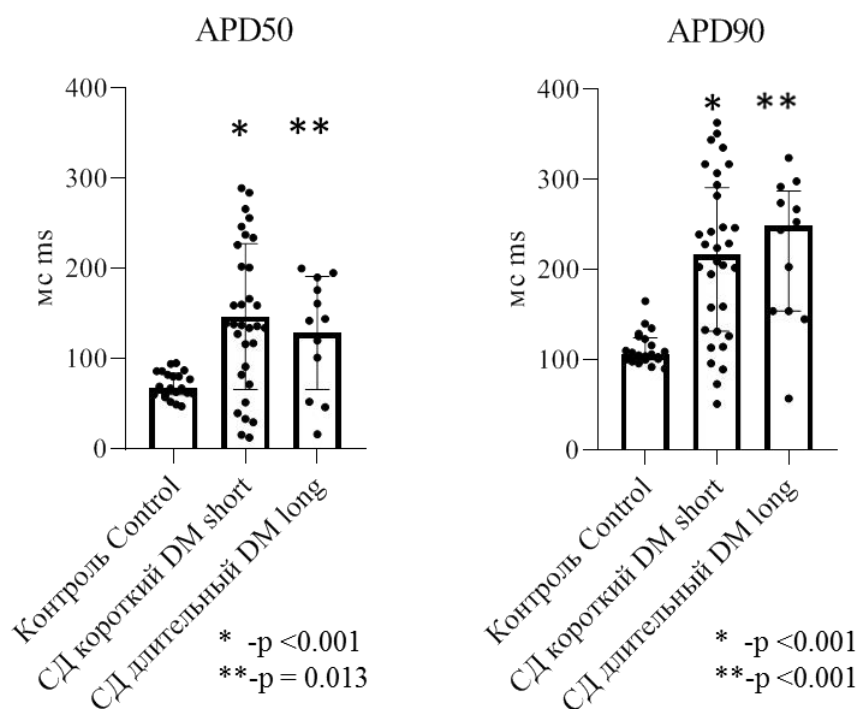


Рис. 3. Сравнение CVL и CVT в левом и правом желудочках в группах животных (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 3. Comparison of CVL и CVT in the left and right ventricles in different animal groups (Mann – Whitney U test)

1.



2.

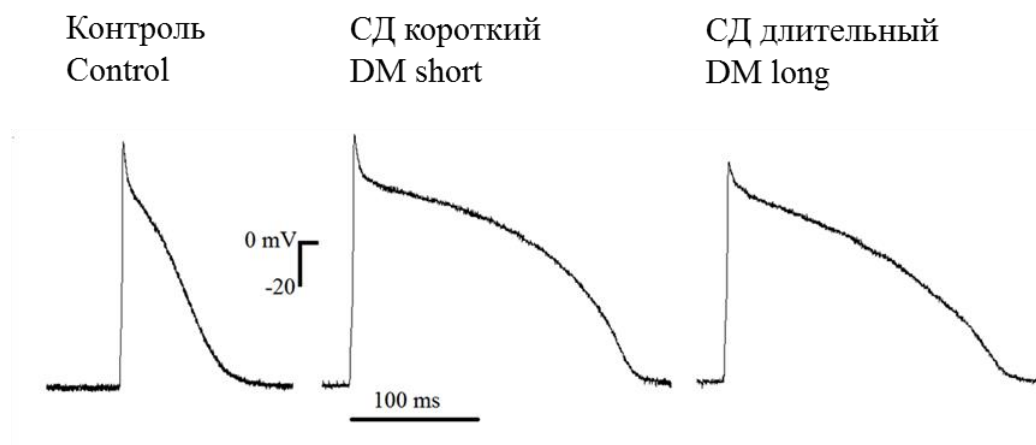


Рис. 4. Сравнение длительности потенциала действия кардиомиоцитов желудочков в группах животных на уровне 50 % и 90 % реполяризации (APD50 и APD90) (U-критерий Манна – Уитни): 1 – длительность ПД кардиомиоцитов желудочков на уровне 50 % и 90 % реполяризации (APD50 и APD90); 2 – репрезентативные записи ПД

Fig. 4. Comparison of the duration of ventricular cardiomyocytes action potential in animal groups at 50 % and 90 % repolarization (APD50 and APD90) (Mann–Whitney U-test): 1 – duration of ventricular cardiomyocyte action potential at 50 % and 90 % repolarization (APD50 and APD90); 2 – representative action potential recordings

Моделирование ишемии/реперфузии левого желудочка привело к появлению реперфузионных ЖТ/ФЖ. В исследуемых группах контроля, СД короткого и длительного стажа частота ЖТ/ФЖ составила 39,1 % (9 из 23),

50,0 % (8 из 16) и 6,3 % (1 из 16) соответственно. Частота ЖТ/ФЖ была значительно выше в группе с коротким стажем СД по сравнению с группой с длительным стажем ($p=0,015$).

Обсуждение. В нашем исследовании путем вариации длительности индуцированного стрептозотоцином СД у крыс нам удалось получить экспериментальную модель с высокой частотой индуцируемых ишемией/реперфузией желудочковых аритмий. У крыс с длительностью заболевания 4 нед. частота ЖТ/ФЖ была выше, чем у крыс с 8-недельным СД.

Электрокардиографическим выражением влияния сахарного диабета на реполяризацию желудочков было удлинение интервалов QT и Tpeak-Tend. Эти параметры ЭКГ и ранее показали себя как предикторы желудочковых аритмий и внезапной смерти при различной патологии сердца [16].

При исследовании изолированных желудочковых кардиомиоцитов крыс методом patch-clamp в режиме current-clamp обнаружилось значимое увеличение длительности потенциала действия. Это может быть связано с изменениями ионных токов в кардиомиоцитах, в частности с усилением токов натрия (INa) и кальция (ICaL) [11, 17, 18] и/или ослаблением токов калия (Ito, IKr) [16, 19, 20]. Удлинение продолжительности потенциала действия за счет медленной реполяризации может привести к развитию ранних постдеполяризаций и желудочковых аритмий.

Также наблюдаются признаки замедления активации желудочков у крыс с СД любой продолжительности. Это проявляется снижением скорости проведения и увеличением АТ, что отражает медленное распространение импульса от проводящей системы к картируемой

области. Медленный охват миокарда возбуждением при СД может быть вызван его фиброзом. Конечные продукты гликирования, образующиеся при гипергликемии, действуют на специфический рецептор RAGE, активируют его и вызывают накопление активных форм O₂, которые в свою очередь вызывают воспаление как в миокарде, так и в микроциркуляторном русле. Окислительный стресс и хроническое воспаление миокарда приводят к активации фибробластов, усиленному синтезу коллагена и фиброзу [21, 22].

Дисперсия реполяризации увеличивалась только в группе со стажем СД 4 нед. Повышенная дисперсия реполяризации, предрасполагающая к однонаправленному блоку проведения возбуждения, ранее показана как проаритмический фактор [23, 24]. Это предполагает высокую вероятность re-entry как механизма, приводящего к развитию желудочковых аритмий у животных с малым стажем экспериментального СД.

Заключение. При экспериментальном СД частота развития реперфузионной желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков была выше в группе экспериментального СД длительностью 4 нед., что, возможно, связано с большей дисперсией длительности реполяризации миокарда левого желудочка в этой группе животных. Удлинение длительности реполяризации без роста ее дисперсии или неоднородности не повышает частоту развития желудочковых аритмий при ишемии и реперфузии левого желудочка.

Работа поддержана грантом РНФ (соглашение № 23-25-00455).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Семякина Е.Н., Цветкова А.С., Азаров Я.Э., Овечкин А.О.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Семякина Е.Н., Цветкова А. С., Азаров Я. Э., Дуркина А.В., Гонотков М.А., Овечкин А. О.

Статистическая обработка данных: Семякина Е.Н., Цветкова А. С., Азаров Я.Э., Дуркина А.В., Гонотков М.А., Овечкин А. О.

Анализ и интерпретация данных: Семякина Е.Н., Цветкова А. С., Азаров Я.Э., Овечкин А.О.

Написание и редактирование текста: Семякина Е.Н., Овечкин А.О.

Литература

1. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T., Branwood A.W., Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972; 30 (6): 595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
2. Bugger H., Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014; 57 (4): 660–671. DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6.
3. Zaccardi F., Khan H., Laukkanen J.A. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014; 177 (2): 535–537. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.105.
4. Aune D., Schlesinger S., Norat T., Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (6): 543–556. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.011.
5. Gallego M., Casis O. Cellular Mechanism Underlying the Misfunction of Cardiac Ionic Channels in Diabetes. *Diabetic Cardiomyopathy. Advances in Biochemistry in Health and Disease.* 2014; 9: 189–199. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9317-4_11/
6. Casis O., Gallego M., Iriarte M., Sánchez-Chapula J.A. Effects of diabetic cardiomyopathy on regional electrophysiologic characteristics of rat ventricle. *Diabetologia.* 2000; 43 (1): 101–109. DOI: 10.1007/s001250050013.
7. Howarth F.C., Al-Sharhan R., Al-Hammadi A., Qureshi M.A. Effects of streptozotocin-induced diabetes on action potentials in the sinoatrial node compared with other regions of the rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2007; 300 (1-2): 39–46. DOI: 10.1007/s11010-006-9366-5.
8. Gallego M., Zayas-Arrabal J., Alquiza A., Apellaniz B., Casis O. Electrical Features of the Diabetic Myocardium. Arrhythmic and Cardiovascular Safety Considerations in Diabetes. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 687256. DOI: 10.3389/fphar.2021.687256.
9. Lopez-Izquierdo A., Pereira R.O., Wende A.R., Punske B.B., Abel E.D., Tristani-Firouzi M. The absence of insulin signaling in the heart induces changes in potassium channel expression and ventricular repolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014; 306 (5): H747-54. DOI: 10.1152/ajpheart.00849.2013.
10. Wang L.H., Li X.L., Li Q., Fu Y., Yu H.J., Sun Y.Q., Zhang L., Shan H.L. Berberine alleviates ischemic arrhythmias via recovering depressed I(to) and I(Ca) currents in diabetic rats. *Phytomedicine.* 2012; 19 (3-4): 206–210. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.11.002.
11. Stables C.L., Musa H., Mitra A., Bhushal S., Deo M., Guerrero-Serna G., Mironov S., Zarzoso M., Vikstrom K.L., Cawthorn W., Pandit S.V. Reduced Na(+) current density underlies impaired propagation in the diabetic rabbit ventricle. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 69: 24–31.
12. Zhang Y., Xiao J., Lin H., Luo X., Wang H., Bai Y., Wang J., Zhang H., Yang B., Wang Z. Ionic mechanisms underlying abnormal QT prolongation and the associated arrhythmias in diabetic rabbits: a role of rapid delayed rectifier K⁺ current. *Cell Physiol Biochem.* 2007; 19: 225–238.
13. Yu P., Hu L., Xie J., Chen S., Huang L., Xu Z., Liu X., Zhou Q., Yuan P., Yan X., Jin J., Shen Y., Zhu W., Fu L., Chen Q., Yu J., Hu J., Cao Q., Wan R., Hong K. O-GlcNAcylation of cardiac Nav1.5 contributes to the development of arrhythmias in diabetic hearts. *Int J Cardiol.* 2018; 260: 74-81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.099.
14. Ravingerova T., Stetka R., Volkovova K., Panca D., Dzurba A., Ziegelhöffer A., Styk J. Acute diabetes modulates response to ischemia in isolated rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2000; 210: 143–151.
15. Belkina L.M., Terekhina O.L., Smirnova E.A., Usacheva M.A., Kruglov S.V., Saltykova V.A. Effect of Acute Alloxan Diabetes on Ischemic and Reperfusion Arrhythmias in Rats with Different Activity of Nitric Oxide System. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011; 150: 299–303.
16. Mozos I., Caraba A. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Mortality. *Dis Markers.* 2015; 2015: 727401. DOI: 10.1155/2015/727401.
17. Al Kury L.T. Calcium Homeostasis in Ventricular Myocytes of Diabetic Cardiomyopathy. *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 1942086. DOI: 10.1155/2020/1942086.
18. Choi K.M., Zhong Y., Hoit B.D., Grupp I.L., Hahn H., Dilly K.W., Guatimosim S., Lederer W.J., Matlib M.A. Defective intracellular Ca(2+) signaling contributes to cardiomyopathy in Type 1 diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283 (4): H1398-408. DOI: 10.1152/ajpheart.00313.2002.
19. Gallego M., Alday A., Urrutia J., Casis O. Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 87 (2): 77–83. DOI: 10.1139/Y08-106.

20. Lengyel C., Virág L., Kovács P.P., Kristóf A., Pacher P., Kocsis E.. Role of slow delayed rectifier K⁺-current in QT prolongation in the alloxan-induced diabetic rabbit heart. *Acta Physiol.* 2008; 192: 359–368. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01753.x.
21. Abuelgasim E., Shah S., Abuelgasim B., Soni N., Thomas A., Elgasim M., Harky A. Clinical overview of diabetes mellitus as a risk factor for cardiovascular death. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22 (2): 301–314. DOI: 10.31083/j.rcm2202038.
22. Liu Y., Thornton J.D., Cohen M.V., Downey J.M., Schaffer S.W. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation.* 1993; 88 (3): 1273–1278. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.1273.
23. Magyar J., Rusznak Z., Szentesi P., Szucs G., Kovacs L. Action potentials and potassium currents in rat ventricular muscle during experimental diabetes. *J Mol Cell Cardiol.* 1992; 24: 841–853.
24. Lengyel C., Virág L., Bíró T., Jost N., Magyar J., Biliczki P., Kocsis E., Skoumal R., Nánási P.P., Tóth M., Kecskeméti V., Papp J.G., Varró A. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc Res.* 2007; 73 (3): 512–520. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.11.010.

Поступила в редакцию 25.06.2024; принята 20.07.2024.

Авторский коллектив

Седякина Екатерина Николаевна – старший преподаватель кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина». 167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55; младший научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167000, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская улица, 50; e-mail: katya.kostromina.92@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9156-6645>.

Цветкова Алена Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и физиологии, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина». 167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55; старший научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167000, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская улица, 50; e-mail: as.tsvetkova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4268-153X>.

Дуркина Александра Владимировна – младший научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167000, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская ул., 50; e-mail: sashadurkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0732-5193>.

Гонотков Михаил Анатольевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167000, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская ул., 50; e-mail: mikhael.gonotkov@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0860-1252>.

Азаров Ян Эрнестович – доктор биологических наук, доцент кафедры биохимии и физиологии, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина». 167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55; главный научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167000, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская улица, 50; e-mail: j.azarov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-273X>.

Овечкин Алексей Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина». 167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55; ведущий научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167000, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская улица, 50; e-mail: alexlena@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1821-9492>.

Образец цитирования

Седякина Е.Н., Цветкова А.С., Дуркина А.В., Гонотков М.А., Азаров Я.Э., Овечкин А.О. Дисперсия реполяризации как предиктор жизнеугрожающих желудочковых аритмий при экспериментальном сахарном диабете малого стажа. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 133–145. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-133-143.

REPOLARIZATION DISPERSION AS A PREDICTOR FOR LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN SHORT-TERM EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

E.N. Sedyakina^{1,2}, A.S. Tsvetkova^{1,2}, A.V. Durkina¹, M.A. Gonotkov¹,
Ya.E. Azarov^{1,2}, A.O. Ovechkin^{1,2}

¹Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia;

²Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

Diabetes mellitus (DM) is a well-known risk factor for cardiovascular diseases (CVDs). It can cause myocardial metabolic dysfunction, oxidative stress, inflammation, cardiomyocyte apoptosis, structural remodeling, ventricular dysfunction and lethal arrhythmias.

The aim of this study was to find a model for diabetes mellitus increasing the frequency of ventricular arrhythmias induced by myocardial ischemia/reperfusion and to study the electrophysiological properties of the ventricular myocardium in the obtained models.

Materials and Methods. The study was conducted on 32 rats with uncontrolled streptozotocin-induced diabetes mellitus lasting 4 (short-term) and 8 (long-term) weeks. The control group consisted of 23 rats. During epicardial mapping, depolarization and repolarization parameters, and ventricular myocardial repolarization dispersion were measured. Left ventricular myocardial ischemia and reperfusion were caused by coronary artery ligation to provoke ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation.

Results. The repolarization duration was significantly higher in both groups of rats with diabetes mellitus compared to the control. However, the repolarization dispersion differed from the control only in the group with short-term diabetes mellitus (4 weeks). In this group, reperfusion ventricular arrhythmias developed significantly more often compared with the group with long-term diabetes mellitus (8 weeks).

Conclusions: The incidence of reperfusion-induced ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation was higher in rats with short-term diabetes mellitus (4 weeks). It may be due to greater dispersion of left ventricular myocardial repolarization in this group.

Key words: diabetes mellitus, repolarization, ventricular arrhythmias, reperfusion.

The work was supported by the Russian Science Foundation under grant No. 23-25-00455.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Sedyakina E.N., Tsvetkova A.S., Azarov Ya.E., Ovechkin A.O.

Literature search, participation in research, data processing: Sedyakina E.N., Tsvetkova A.S., Azarov Ya. E., Durkina A.V., Gonotkov M.A., Ovechkin A.O.

Statistical data processing: Sedyakina E.N., Tsvetkova A.S., Azarov Ya.E., Durkina A.V., Gonotkov M.A., Ovechkin A. O.

Data analysis and interpretation: Sedyakina E.N., Tsvetkova A.S., Azarov Ya.E., Ovechkin A.O.

Text writing and editing: Sedyakina E.N., Ovechkin A.O.

References

1. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T., Branwood A.W., Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972; 30 (6): 595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
2. Bugger H., Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014; 57 (4): 660–671. DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6.
3. Zaccardi F., Khan H., Laukkanen J.A. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014; 177 (2): 535–537. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.105.
4. Aune D., Schlesinger S., Norat T., Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (6): 543–556. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.011.
5. Gallego M., Casis O. Cellular Mechanism Underlying the Misfunction of Cardiac Ionic Channels in Diabetes. *Diabetic Cardiomyopathy. Advances in Biochemistry in Health and Disease.* 2014; 9: 189–199. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9317-4_11/
6. Casis O., Gallego M., Iriarte M., Sánchez-Chapula J.A. Effects of diabetic cardiomyopathy on regional electrophysiologic characteristics of rat ventricle. *Diabetologia.* 2000; 43 (1): 101–109. DOI: 10.1007/s001250050013.
7. Howarth F.C., Al-Sharhan R., Al-Hammadi A., Qureshi M.A. Effects of streptozotocin-induced diabetes on action potentials in the sinoatrial node compared with other regions of the rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2007; 300 (1-2): 39–46. DOI: 10.1007/s11010-006-9366-5.
8. Gallego M., Zayas-Arrabal J., Alquiza A., Apellaniz B., Casis O. Electrical Features of the Diabetic Myocardium. Arrhythmic and Cardiovascular Safety Considerations in Diabetes. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 687256. DOI: 10.3389/fphar.2021.687256.
9. Lopez-Izquierdo A., Pereira R.O., Wende A.R., Punske B.B., Abel E.D., Tristani-Firouzi M. The absence of insulin signaling in the heart induces changes in potassium channel expression and ventricular repolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014; 306 (5): H747-54. DOI: 10.1152/ajpheart.00849.2013.
10. Wang L.H., Li X.L., Li Q., Fu Y., Yu H.J., Sun Y.Q., Zhang L., Shan H.L. Berberine alleviates ischemic arrhythmias via recovering depressed I(to) and I(Ca) currents in diabetic rats. *Phytomedicine.* 2012; 19 (3-4): 206–210. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.11.002.
11. Stables C.L., Musa H., Mitra A., Bhushal S., Deo M., Guerrero-Serna G., Mironov S., Zarzoso M., Vikstrom K.L., Cawthorn W., Pandit S.V. Reduced Na(+) current density underlies impaired propagation in the diabetic rabbit ventricle. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 69: 24–31.
12. Zhang Y., Xiao J., Lin H., Luo X., Wang H., Bai Y., Wang J., Zhang H., Yang B., Wang Z. Ionic mechanisms underlying abnormal QT prolongation and the associated arrhythmias in diabetic rabbits: a role of rapid delayed rectifier K⁺ current. *Cell Physiol Biochem.* 2007; 19: 225–238.
13. Yu P., Hu L., Xie J., Chen S., Huang L., Xu Z., Liu X., Zhou Q., Yuan P., Yan X., Jin J., Shen Y., Zhu W., Fu L., Chen Q., Yu J., Hu J., Cao Q., Wan R., Hong K. O-GlcNAcylation of cardiac Nav1.5 contributes to the development of arrhythmias in diabetic hearts. *Int J Cardiol.* 2018; 260: 74-81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.099.
14. Ravingerova T., Stetka R., Volkovova K., Pancza D., Dzurba A., Ziegelhoffer A., Styk J. Acute diabetes modulates response to ischemia in isolated rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2000; 210: 143–151.
15. Belkina L.M., Terekhina O.L., Smirnova E.A., Usacheva M.A., Kruglov S.V., Saltykova V.A. Effect of Acute Alloxan Diabetes on Ischemic and Reperfusion Arrhythmias in Rats with Different Activity of Nitric Oxide System. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011; 150: 299–303.
16. Mozos I., Caraba A. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Mortality. *Dis Markers.* 2015; 2015: 727401. DOI: 10.1155/2015/727401.
17. Al Kury L.T. Calcium Homeostasis in Ventricular Myocytes of Diabetic Cardiomyopathy. *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 1942086. DOI: 10.1155/2020/1942086.
18. Choi K.M., Zhong Y., Hoit B.D., Grupp I.L., Hahn H., Dilly K.W., Guatimosim S., Lederer W.J., Matlib M.A. Defective intracellular Ca(2+) signaling contributes to cardiomyopathy in Type 1 diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283 (4): H1398-408. DOI: 10.1152/ajpheart.00313.2002.
19. Gallego M., Alday A., Urrutia J., Casis O. Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 87 (2): 77–83. DOI: 10.1139/Y08-106.

20. Lengyel C., Virág L., Kovács P.P., Kristóf A., Pacher P., Kocsis E. Role of slow delayed rectifier K⁺-current in QT prolongation in the alloxan-induced diabetic rabbit heart. *Acta Physiol.* 2008; 192: 359–368. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01753.x.
21. Abuelgasim E., Shah S., Abuelgasim B., Soni N., Thomas A., Elgasim M., Harky A. Clinical overview of diabetes mellitus as a risk factor for cardiovascular death. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22 (2): 301–314. DOI: 10.31083/j.rcm2202038.
22. Liu Y., Thornton J.D., Cohen M.V., Downey J.M., Schaffer S.W. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation.* 1993; 88 (3): 1273–1278. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.1273.
23. Magyar J., Rusznak Z., Szentesi P., Szucs G., Kovacs L. Action potentials and potassium currents in rat ventricular muscle during experimental diabetes. *J Mol Cell Cardiol.* 1992; 24: 841–853.
24. Lengyel C., Virág L., Bíró T., Jost N., Magyar J., Biliczki P., Kocsis E., Skoumal R., Nánási P.P., Tóth M., Kecskeméti V., Papp J.G., Varró A. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc Res.* 2007; 73 (3): 512–520. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.11.010.

Received June 25, 2024; accepted July 20, 2024.

Information about the authors

Sedyakina Ekaterina Nikolaevna, Senior Lecturer, Chair of Therapy, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University. 167001, Russia, Syktyvkar, Oktyabr'skiy Ave., 55; Junior Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167000, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: katya.kostromina.92@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9156-6645>.

Tsvetkova Alena Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biochemistry and Physiology, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University. 167001, Russia, Syktyvkar, Oktyabr'skiy Ave., 55; Senior Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167000, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: as.tsvetkova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4268-153X>.

Durkina Aleksandra Vladimirovna, Junior Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167000, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: sasha-durkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0732-5193>.

Gonotkov Mikhail Anatol'evich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167000, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: mikhail.gonotkov@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0860-1252>.

Azarov Yan Ernestovich, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biochemistry and Physiology, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University. 167001, Russia, Syktyvkar, Oktyabr'skiy Ave., 55; Chief Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167000, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: j.azarov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-273X>.

Ovechkin Aleksey Olegovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University. 167001, Russia, Syktyvkar, Oktyabr'skiy Ave., 55; Leading Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167000, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: alexlena@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1821-9492>.

For citation

Sedyakina E.N., Tsvetkova A.S., Durkina A.V., Gonotkov M.A., Azarov, Ya.E., Ovechkin A.O. Dispersiya repolyarizatsii kak prediktor zhizneugrozhayushchikh zheludochkovykh aritmiy pri eksperimental'nom sakharnom diabete malogo stazha [Repolarization dispersion as a predictor for life-threatening ventricular arrhythmias in short-term experimental diabetes mellitus]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2024; 4: 133–145. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-133-143 (in Russian).

УДК 611.814.53-576.3

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-144-156

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПИНЕАЛОЦИТОВ НА ФОНЕ ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Л.И. Кондакова, С.А. Калашникова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Россия

Цель исследования – изучение влияния темновой депривации на изменение морфометрических параметров пинеалоцитов у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на самцах крыс (n=36). Животные контрольной группы (n=12) содержались при стандартном свето-темновом режиме (12/12 ч), животные экспериментальных групп 1 (n=12) и 2 (n=12) – в условиях круглосуточной темновой депривации (24/0 ч). Длительность темновой депривации составила 30 сут. Далее крысы экспериментальной группы 2 содержались при стандартном свето-темновом режиме (12/12 ч). По окончании эксперимента образцы шишковидной железы были помещены в 10 % раствор забуференного формалина и подвергнуты автоматизированной гистологической обработке, приготовленные срезы окрашены гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование на антитела к каспазе-3 и белку Клото в соответствии с рекомендациями производителей. С помощью программы компьютерного анализа LAS Software Version 4.7.1. осуществляли морфометрию пинеалоцитов и глиоцитов.

Результаты. Установлено, что 30-суточная темновая депривация вызывает снижение количества светлых пинеалоцитов на 23,2 %, их гипертрофию на 12,7 % и увеличение размеров ядер на 20,5 %. Через 14 сут после отмены темновой депривации количество светлых пинеалоцитов увеличилось на 5,5 %. Морфометрические показатели светлых пинеалоцитов шишковидной железы возвращались к исходному уровню: объем светлых пинеалоцитов и их ядер уменьшился на 2,8 % и 5,8 % соответственно. На фоне морфофункционального истощения появляются признаки апоптоза: снижение активности белка Клото и повышение активности каспазы-3.

Выводы. Темновую депривацию следует рассматривать как фактор, способствующий ускоренному старению шишковидной железы.

Ключевые слова: шишковидная железа, мелатонин, белок Клото, темновая депривация, пинеалоциты.

Введение. Шишковидная железа, содержащая глиальные клетки и пинеалоциты, является не только одним из регуляторов физиологической системы, но и светочувствительным органом, который участвует в циркадных и сезонных ритмах и играет жизненно важную роль в регуляции многих поведенческих и физиологических явлений [1], а также основным местом выработки мелатонина (МТ), синтез и секреция которого подавляются светом и усиливаются темнотой. В шишковидной железе доминируют синаптические пути, берущие начало в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса [2]. Выработка МТ пинеалоцитами контролируется циркадным сигналом от СХЯ, который связан с фотопериодом. Мелатонин обладает антиоксидантной активностью, удаляет избыточные свободные ради-

калы, образующиеся в организме, оказывает иммуномодулирующее и антиапоптотическое действие, а также осуществляет поддержание хронобиологического гомеостаза [3–7]. Активация нейронов СХЯ светом, воспринимаемым сетчаткой, подавляет синтез МТ [8]. МТ в свою очередь может заметно ослаблять активность СХЯ. Это дополнительно стимулирует секрецию МТ в ночное время и способствует общему увеличению амплитуды циркадных ритмов. Являясь эндокринным месенджером, МТ передает световой сигнал другим тканям, экспрессируя собственные рецепторы и тем самым доставляя в организм информацию, связанную со временем [9].

В целом шишковидная железа является ключевым органом, который обеспечивает связь между внешней средой, циркадными

ритмами и организмом. Ее функции и влияние на здоровье человека являются объектом активного изучения.

Взаимодействие между МТ и СХЯ играет ключевую роль в синхронизации циркадных ритмов организма с изменениями окружающей среды. Паравентрикулярные ядра гипоталамуса выступают важным звеном в этом процессе, связывая СХЯ с синтезом мелатонина в шишковидной железе. Мелатонин обеспечивает стабильную регуляцию активности шишковидной железы, стимулируя ее в ночное время и подавляя днем за счет гамма-аминомасляной кислоты, высвобождаемой гипоталамусом. Шишковидная железа имеет ключевое значение для регуляции сезонных ритмов, метаболизма, иммунитета, репродукции и других физиологических процессов [10–11].

Мелатонин играет важную роль в репродуктивной функции, контролируя выработку пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [12]. Синтез мелатонина в яичниках и яйцках отражает значение этого гормона для регуляции репродуктивной физиологии через аутокринные и паракринные пути, обеспечивая высокое качество яйцеклеток и сперматозоидов [13–14].

Дефицит мелатонина связан с возникновением нейродегенеративных и неврологических расстройств, диабета, гипертонии, рака предстательной железы, аутоиммунных заболеваний, патологии репродуктивной системы [15]. Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований подтверждают значимость своевременной диагностики нарушений функции шишковидной железы и экстрапинеальной продукции мелатонина, которые могут служить важными нейроиммуноэндокринными маркерами различных заболеваний [16].

Цель исследования. Изучение влияния темновой депривации на изменение морфометрических параметров пинеалоцитов у крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на 36 самцах беспородных крыс (возраст – 4 мес., масса тела – $369,29 \pm 5,65$ г). Животные были получены из питомника ФГБУН

НЦБМТ ФМБА России «Столбовая». Все крысы содержались в клетках для лабораторных животных по 3–5 особей. Первоначально животных содержали при естественном освещении, температуре 22–24 °С и относительной влажности воздуха 40–50 %. Крысы имели свободный доступ к питьевой воде и стандартному гранулированному корму (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Ленинградская область, Россия). Все процедуры проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых в экспериментальных целях» (от 22.09.2010). На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 222/164 от 25.11.2022).

Крысы были случайным образом разделены на группы: контрольную ($n=12$) – самцы, содержащиеся при фиксированном световом режиме (свет/темнота – 12/12 ч с включением света в 8:00 и выключением в 20:00), экспериментальную 1 ($n=12$) и экспериментальную 2 ($n=12$) – самцы, содержащиеся при постоянном освещении (свет/темнота – 24/0 ч).

Критерием отбора крыс в исследование было отсутствие видимых отклонений в поведении и внешнем виде животного (состоянии шерстного покрова, глаз, конечностей).

Длительность первой части исследования составила 30 сут. На 31-е сут крыс контрольной группы и экспериментальной группы 1 выводили из эксперимента после анестезии хлоралгидратом (400 мг/кг) (лаборатория токсикологии, НЦИЛС ВолгГМУ). Крысы экспериментальной группы 2 были переведены на 14 сут в фиксированный световой режим (свет/темнота – 12/12 ч с включением света в 8:00 и выключением в 20:00) с последующим выведением из эксперимента.

Для изучения морфологических изменений структурных компонентов шишковидной железы использовались общепринятые процедуры гистологического метода исследования. Для проведения морфологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований орган был удален, гисто-

логические образцы ткани были получены с помощью оригинальной методики, разработанной авторами [17].

Образцы были помещены в 10 % раствор забуференного формалина и подвергнуты автоматизированной гистологической обработке с использованием Leica TP1020 по стандартной методике. Из полученных парафиновых блоков с помощью ротационного микротомы HM340E (MICROM, Германия) были изготовлены серийные срезы толщиной 3–5 мкм, которые затем были помещены на предметные стекла с адгезивным покрытием (Menzel, Германия). Следующим этапом было окрашивание гематоксилином Майера и эозином.

В целях определения экспрессии биологических маркеров, связанных с программированной гибелью и старением пинеалоцитов, было проведено иммуногистохимическое исследование. Антитела к каспазе-3 (Cloud-Clone Corp., США, разведение 1:100; PAA626Ra01) и белку Клото (Cloud-Clone Corp., США; разведение 1:100; DF10309) использовались в соответствии с рекомендациями производителей.

Для визуализации применялся набор реагентов IS086 (Cloud-Clone Corp., США) с последующим докрасиванием гематоксилином Майера. Позитивными контролями для каспазы-3 и белка Клото служили ткани почки крысы и рака поджелудочной железы человека соответственно. Негативным контролем выступали срезы с экспериментальным материалом без инкубации с первичными антителами при полном соблюдении остальных этапов протокола. Отрицательный контроль был создан путем исключения первичного антитела.

Для определения пинеалоцитарно-нейронального индекса использовали отношение плотности расположения глиоцитов к плотности расположения пинеалоцитов. Для оценки плотности расположения пинеалоцитов и нейроглии в шишковидной железе подсчитывали их абсолютное количество в 10 полях зрения [18]. Учитывались только жизнеспособные пинеалоциты.

Фотофиксацию препаратов осуществляли с использованием цифровой камеры Leica ICC 50 HD (Leica Microsystems GmbH, Германия) на бинокулярном микроскопе Leica DM 1000 при различных увеличениях.

Для морфометрического анализа использовалась программа компьютерного анализа LAS Software Version 4.7.1. (Leica Microsystems GmbH, Германия).

Обработка цифровых результатов проводилась прикладными статистическими методами с использованием программы Graphpad prism 8.0.1. Достоверность различий между экспериментальными и контрольными данными оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, вероятность ошибки менее 5 % ($p \leq 0,05$) считали достаточной.

Результаты и обсуждение. Гистологическое исследование препаратов шишковидной железы контрольной группы крыс показало, что орган окружен капсулой, от которой идут соединительные перегородки, разделяющие паренхиму на дольки. В перегородках обнаружены кровеносные сосуды – структурные элементы стромы шишковидной железы. Дольки железы имеют в основном округлую форму и состоят из пинеалоцитов и глиоцитов. Пинеалоциты подразделяются на светлые и темные.

Светлые пинеалоциты имеют округлую или овальную форму (рис. 1 А). Их средняя площадь составляет $62,71 \pm 2,06$ мкм², объем – $537,8 \pm 12,78$ мкм³, периметр – $31,63 \pm 0,37$ мкм. Ядро крупное, округлой формы, располагается центрально. Средняя площадь ядер составляет $25,8 \pm 0,99$ мкм², объем – $115,7 \pm 3,33$ мкм³, периметр – $19,08 \pm 0,33$ мкм (табл. 1). Цитоплазма занимает узкое пространство между ядром и цитоплазматической мембраной.

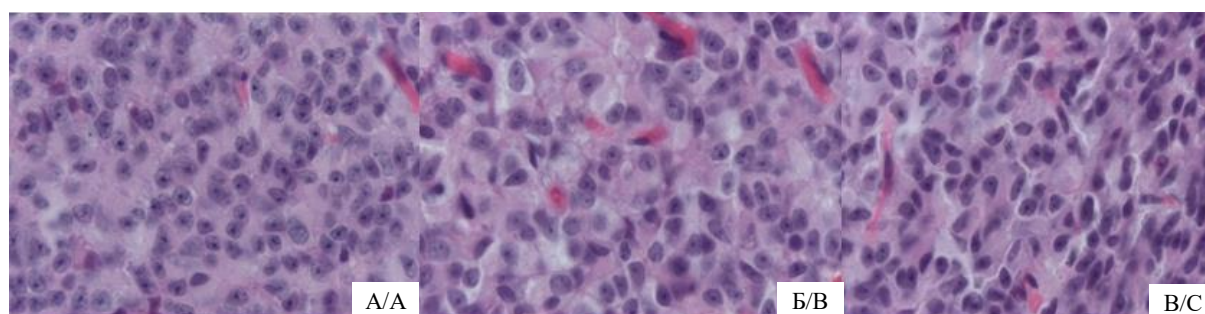


Рис. 1. Морфологические характеристики пинеалоцитов и глиоцитов шишковидной железы половозрелых самцов крыс на фоне 30-суточной темновой депривации: А – контрольная группа, Б – экспериментальная группа 1, В – экспериментальная группа 2. Окраска гематоксилин-эозином, ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Fig. 1. Morphological characteristics of pinealocytes and gliocytes of pineal gland of mature male rats during 30-day dark deprivation: A – control group, B – experimental group 1, C – experimental group 2. Hematoxylin and eosin stain, ocular $\times 10$, lens $\times 100$

Таблица 1

Table 1

Морфометрические показатели светлых пинеалоцитов

Morphometric parameters of light pinealocytes

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа 1 Experimental group 1	Экспериментальная группа 2 Experimental group 2
Средняя площадь, мкм ² Average area, μm^2	62,71 \pm 2,06	88,69 \pm 1,75**	74,33 \pm 1,17#
Средний объем, мкм ³ Average volume, μm^3	537,8 \pm 12,78	615,9 \pm 21,39*	599,4 \pm 15,31#
Средний периметр, мкм Average perimeter, μm	31,63 \pm 0,37	35,36 \pm 0,34**	31,95 \pm 0,9
Средняя площадь ядер, мкм ² Average area of nuclei, μm^2	25,8 \pm 0,99	32,23 \pm 0,84**	30,11 \pm 0,7#
Средний объем ядер, мкм ³ Average volume of nuclei, μm^3	115,7 \pm 3,33	145,6 \pm 3,36**	137,6 \pm 6,23##
Средний периметр ядер, мкм Average perimeter of nuclei, μm	19,08 \pm 0,33	21,08 \pm 0,3**	19,4 \pm 0,25

Примечание. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,001$ по отношению к контрольной группе, # – $p \leq 0,05$, ## – $p \leq 0,001$ по отношению к экспериментальной группе 1.

Note. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – the differences are significant compared with the control group, # $p \leq 0,05$, ## $p \leq 0,001$ – the differences are significant compared with the experimental group 1.

Темные пинеалоциты по размерам меньше светлых. Цитоплазма также занимает узкое пространство между ядром и цитоплазматической мембраной. Средняя площадь темных пинеалоцитов составляет 27,61 \pm 1,31 мкм², объем – 106,4 \pm 8,54 мкм³, периметр – 19,41 \pm 0,46 мкм. Ядро имеет овальную форму. Средняя площадь

ядер – 13,88 \pm 0,57 мкм², объем – 38,29 \pm 2,51 мкм³, периметр – 12,07 \pm 0,6 мкм.

Через 30 сут эксперимента в структуре шишковидной железы выявлены следующие особенности (рис. 1 Б). Светлые пинеалоциты имели неправильную форму, округлые крупные ядра и были расположены разреженно. Отмечалось уве-

личение средней площади и объема светлых пинеалоцитов на 29,3 % ($p < 0,001$) и 12,7 % ($p < 0,05$) соответственно. Средняя площадь и объем ядер светлых пинеалоцитов увеличились соответственно на 20,0 % и 20,5 % ($p < 0,001$) (табл. 1).

Плотность пинеалоцитов у животных после 30-суточной темновой депривации (экспериментальная группа 1) была достоверно снижена на 23,2 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с конт-

рольной группой. В то же время плотность глиальных элементов в шишковидной железе в данной группе животных была значительно – в 2 раза ($p \leq 0,001$) – увеличена по сравнению с контрольной группой. Пинеалогитарно-нейрональный индекс в шишковидной железе животных экспериментальной группы 1 увеличился в 2,6 раза ($p \geq 0,05$) по сравнению с таковым в контроле (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Количественные показатели пинеалоцитов и астроцитарной глии шишковидной железы
Morphometric parameters of pinealocytes and astrocytic glia of the pineal gland

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа 1 Experimental group 1	Экспериментальная группа 2 Experimental group 2
Абсолютное число пинеалоцитов Absolute number of pinealocytes	95,52±7,21	73,32±6,87*	77,58±6,98*, #
Абсолютное число астроцитов Absolute number of astrocytes	27,37±4,29	54,8±5,16**	48,41±4,81*, #
Пинеалогитарно-нейрональный индекс Pinealocytic neuronal index	0,287±0,23	0,747±0,31	0,624±0,24

Примечание. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,001$ по отношению к контрольной группе, # – $p \leq 0,05$ по отношению к экспериментальной группе 1.

Note. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – the differences are significant compared with the control group, # $p \leq 0,05$ – the differences are significant compared with the experimental group 1.

Через 14 сут после отмены темновой депривации светлые пинеалоциты имели овальные ядра (рис. 1 В). Площадь и объем пинеалоцитов уменьшились на 19,3 % и 2,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Выявлено уменьшение площади и объема ядер – на 7,04 % ($p < 0,05$) и 5,8 % ($p < 0,001$) соответственно (табл. 1). Средняя площадь темных пинеалоцитов уменьшилась незначительно – на 5,02 % ($p > 0,05$), что заметно меньше по сравнению со светлыми пинеалоцитами.

Кроме того, на 14-е сут после отмены темновой депривации отмечается достоверное повышение плотности пинеалоцитов на 5,8 % ($p \leq 0,05$), однако данный показатель не достигает значений контрольной группы, сохранив

снижение на 18,8 % ($p \leq 0,05$). Плотность астроцитарной глии снизилась на 11,7 % ($p \leq 0,05$), не достигнув показателя контрольной группы и превысив его в 1,8 раза ($p \leq 0,05$). Пинеалогитарно-нейрональный индекс снизился на 16,5 %, сохранив превышение показателя контрольной группы в 2,2 раза (табл. 2).

При иммуногистохимическом исследовании в группе с темновой депривацией отмечается увеличение экспрессии каспазы-3 в клетках эпифиза на 23,7 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 3, рис. 2). Через 14 сут после отмены темновой депривации экспрессия каспазы-3 в клетках эпифиза позитивных клеток снизилась на 11,8 % ($p < 0,05$) (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3

Table 3

Удельная площадь (%) каспазы-3- и белок Клото-позитивных клеток в пинеалоцитах

Specific area (%) of caspase-3 and Klotho protein in pinealocytes of the epiphysis

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа 1 Experimental group 1	Экспериментальная группа 2 Experimental group 2
Каспаза-3 Caspase-3	4,05±0,76	5,01±0,65*	4,42±0,45#
Белок Клото Klotho protein	0,25±0,01	0,16±0,01*	0,19±0,01#

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к показателю животных контрольной группы, # – $p \leq 0,05$ по отношению к экспериментальной группе 1 (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Note. * $p < 0.05$ – the differences are significant compared with the control group, # $p \leq 0.05$ – the differences are significant compared with the experimental group 1 (Kruskal–Wallis test, Dunn’s test).

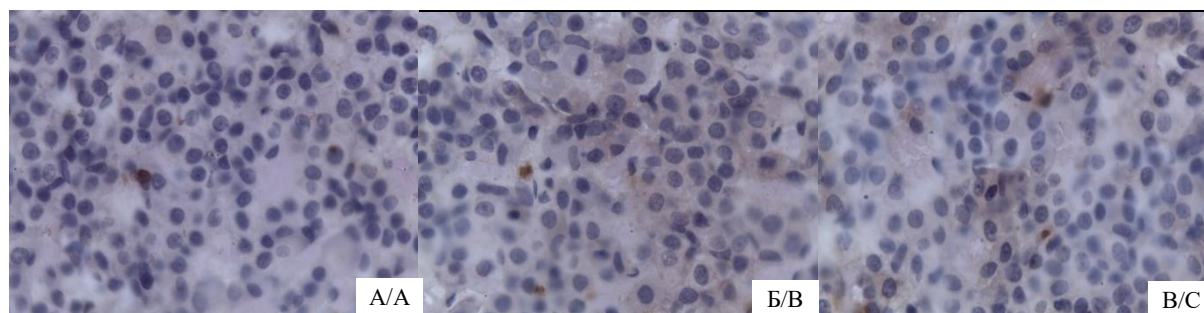


Рис. 2. Экспрессия каспазы-3 пинеалоцитами шишковидной железы половозрелых самцов крыс на фоне 30-суточной темновой депривации: А – контрольная группа, Б – экспериментальная группа 1, В – экспериментальная группа 2. Ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Fig. 2. Expression of caspase-3 by pinealocytes of the pineal gland of mature male rats against during 30-day dark deprivation: A – control group, B – experimental group 1, C – experimental group 2. Ocular $\times 10$, lens $\times 100$

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии белка Клото в группе с моделируемой темновой депривацией в пинеалоцитах удельная площадь иммунопозитивных клеток уменьшилась на 36 % ($p < 0,05$). Через 14 сут после отмены темновой депривации данный показатель увеличился на 18,8 % ($p < 0,05$).

Темновая депривация вызывает морфологические изменения в пинеалоцитах эпифиза, которые заключаются в увеличении светлых пинеалоцитов и их ядер, и снижение функциональной активности органа. Повышение активности каспазы-3 в светлых пинеалоцитах свидетельствует об активации апоптотических процессов в ответ на стресс, вызванный

темновой депривацией. Гибель некоторых пинеалоцитов от апоптоза может быть вызвана активацией свободнорадикального окисления, что приводит к перекисному окислению белков и липидов, а также к развитию окислительного стресса [17]. Инициация перекисного окисления белков и липидов также может стать причиной повреждения клеток. Перекисное окисление приводит к образованию перекисных радикалов, которые могут разрушать структуру белков и липидов, нарушая нормальное функционирование клеток. Эти процессы могут быть вызваны различными факторами, такими как воздействие окружающей среды, стресс, плохая диета, неадекватное освещение (недостаток или избыток

света), патологические состояния и др. Изучение этих механизмов позволяет лучше понять причины гибели пинеалоцитов и может помочь в разработке стратегий для их защиты и сохранения здоровья. Снижение активности белка Клото в светлых пинеалоцитах свидетельствует об ускоренном клеточном старении и апоптозе. Полученные данные указывают на то, что в шишковидной железе происходит развитие сложных компенсаторно-приспособительных процессов, которые сопровождаются негативными изменениями. Вероятно, длительное воздействие темновой депривации привело к увеличению уровня окислительного стресса в большинстве клеток шишковидной железы. По данным литературы, изменение плотности клеток в паренхиме, а также преобладание светлых пинеалоцитов свидетельствуют о морфологических проявлениях функциональной активности эпифиза [5, 8].

Таким образом, 30-суточная темновая депривация сопровождалась уменьшением плотности светлых пинеалоцитов, что свидетельствует о снижении функциональной активности шишковидной железы. Полученные данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями, которые показали снижение уровня мелатонина в сыворотке крови при

воздействии постоянного освещения в течение 30 сут [19].

Такие морфологические изменения шишковидной железы, как уменьшение количества светлых пинеалоцитов и их гипертрофия, увеличение содержания малоактивных темных клеток, характерны для старения и свидетельствуют об ослаблении эпифизарных секреторных процессов [1]. Нарушения могут быть следствием ослабления региональной гемодинамики из-за ухудшения проходимости мозговых сосудов либо изменения реологических свойств крови, а также результатом дефектов нормальной иннервации эпифиза. Они отрицательно сказываются как на масштабах, так и временной динамике выработки железой биологически активных соединений, в первую очередь – мелатонина.

Заключение. Таким образом, постоянный световой режим в течение 30 сут десинхронизирует морфофункциональную активность светлых пинеалоцитов. Морфологические перестройки носят неспецифический полиморфный характер. Отмена темновой депривации на 14 сут стабилизирует морфометрические показатели клеток шишковидной железы за счет компенсаторно-приспособительных механизмов и активации синтетических процессов в некоторых пинеалоцитах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кондакова Л.И., Калашникова С.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Кондакова Л.И.

Статистическая обработка данных: Кондакова Л.И.

Анализ и интерпретация данных: Кондакова Л.И., Калашникова С.А.

Написание и редактирование текста: Кондакова Л.И., Калашникова С.А.

Литература

1. *Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V.* From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2802. DOI: 10.3390/ijms19092802.
2. *Ivanov D.O., Evsyukova I.I., Mironova E.S., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M., Nasyrov R.A.* Maternal Melatonin Deficiency Leads to Endocrine Pathologies in Children in Early Ontogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2058. DOI: 10.3390/ijms22042058.
3. *Opie L.H., Lecour S.* Melatonin Has Multiorgan Effects. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharm.* 2016; 2: 258–265. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv037.

4. Yang C.H., Xu J.H., Ren Q.C., Duan T., Mo F., Zhang W. Melatonin Promotes Secondary Hair Follicle Development of Early Postnatal Cashmere Goat and Improves Cashmere Quantity and Quality by Enhancing Antioxidant Capacity and Suppressing Apoptosis. *J. Pineal Res.* 2019; 67: e12569. DOI: 10.1111/jpi.12569.
5. Yang Y., Wang P., Zheng X., Du X. Therapeutic Strategies of Melatonin in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol. Targets.* 2018; 11: 7895–7908.
6. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 15924–15950. DOI: 10.3390/ijms150915924.
7. Barinaga M. How the brain's clock gets daily enlightenment. *Science.* 2002; 295: 955–957. DOI: 10.1126/science.295.5557.955.
8. Bartsch C., Bartsch H., Seebald E., Küpper H., Mecke D. Modulation of pineal activity during the 23rd sunspot cycle: Melatonin rise during the ascending phase of the cycle is accompanied by an increase of the sympathetic tone. *Indian J. Exp. Biol.* 2014; 52: 438–447.
9. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2013; 113: 387–397. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2013.01.003.
10. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharm.* 2018; 175: 3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
11. Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A., Costanzo M.G., Rizzo V., Currò M., Ientile R., Caccamo D. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants.* 2020; 9: 1088. DOI: 10.3390/antiox9111088.
12. Acuña-Castroviejo D., López L.C., Escames G., López A., García J.A., Reiter R.J. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011; 11: 221–240. DOI: 10.2174/156802611794863517.
13. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K. Oxidative stress impairs oocyte quality and Melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 280–287. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x.
14. De Almeida Chuffa L.G., Lupi L.A., Cuciolo M.S., Silveira H.S., Reiter R.J., Seiva F.R.F. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 300. DOI: 10.3390/ijms21010300.
15. Ahmad S.B., Ali A., Bilal M., Rashid S.M., Wani A.B., Bhat R.R., Rehman M.U. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cellular and molecular neurobiology.* 2023; 43 (6): 2437–2458. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>.
16. Kvetnøy I.M., Sinitzkaya N.S., Kvetnøya T.V. Extrpineal Melatonin Location and Role in Pathological Processes. In: Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., editors. *Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease.* Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2005: 148–161.
17. Muhammad Shahid, Abdul Basit, Mirza Ali Khan. Prevalence of Brucellosis among the Hospital Patients of Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa *Journal of Infection and Molecular Biology.* 2014; 2 (2): 19–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.14737/jimb.2307-5465/2.2.19.21>
18. Hryntsova N., Hodorová I., Mikhaylik J., Romanyuk A. A Response of the Pineal Gland in Sexually Mature Rats under Long-term Exposure to Heavy Metal Salts. *Prague medical report.* 2022; 123 (4): 225–242. DOI: <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.21>.
19. Кондакова Л.И., Багметова В.В., Сиротенко В.С., Доника А.Д. Влияние мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у животных с преждевременным старением, вызванным темновой депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2022; 19 (4): 110–117. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.

Поступила в редакцию 05.07.2024; принята 07.08.2024.

Авторский коллектив

Кондакова Лариса Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: larisakondakova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>.

Калашникова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анатомии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>.

Образец цитирования

Кондакова Л.И., Калашникова С.А. Морфофункциональное состояние пинеалocитов на фоне темной депривации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 146–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-144-156.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PINEALOCYTES DURING DARK DEPRIVATION

L.I. Kondakova, S.A. Kalashnikova

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Volgograd, Russia

The aim of the study is to investigate the impact of dark deprivation on morphometric parameters of pinealocytes in rats.

Materials and methods. The experiment was conducted on male rats (n=36). Animals of the control group (n=12) were kept under the standard light-dark regime (12/12 h), animals of experimental groups 1 (n=12) and 2 (n=12) were subjected to 24-hour dark deprivation (24/0 h). The dark deprivation lasted for 30 days. After the dark deprivation, rats of experimental group 2 were kept under the standard light-dark regime (12/12 h). After the experiment, pineal gland samples were placed in 10 % buffered formalin solution and subjected to automated histological processing. The prepared sections were stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical study for antibodies to caspase-3 and Klotho protein was performed according to manufacturers' recommendations. Morphometry of pinealocytes and gliocytes was performed using LAS Software Version 4.7.1.

Results. It was found that 30-day dark deprivation caused a decrease in the number of light pinealocytes by 23.2 %, their hypertrophy by 12.7 % and an increase in nuclei size by 20.5 %. Fourteen days after dark deprivation, the number of light pinealocytes increased by 5.5 %. Morphometric parameters of light pinealocytes of the pineal gland returned to the initial level: the volume of light pinealocytes and their nuclei decreased by 2.8 % and 5.8 %, respectively. Signs of apoptosis appeared under morphofunctional exhaustion: a decrease in Klotho protein activity and an increase in caspase-3 activity.

Conclusion. Dark deprivation should be considered as a factor contributing to accelerated aging of the pineal gland.

Key words: pineal gland, melatonin, Klotho protein, dark deprivation, pinealocytes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Kondakova L.I., Kalashnikova S.A.

Literature search, participation in research, data processing: Kondakova L.I.

Statistical data processing: Kondakova L.I.

Data analysis and interpretation: Kondakova L.I., Kalashnikova S.A.

Text writing and editing: Kondakova L.I., Kalashnikova S.A.

References

1. Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2802. DOI: 10.3390/ijms19092802.

2. Ivanov D.O., Evsyukova I.I., Mironova E.S., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M., Nasyrov R.A. Maternal Melatonin Deficiency Leads to Endocrine Pathologies in Children in Early Ontogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2058. DOI: 10.3390/ijms22042058.
3. Opie L.H., Lecour S. Melatonin Has Multiorgan Effects. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharm.* 2016; 2: 258–265. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv037.
4. Yang C.H., Xu J.H., Ren Q.C., Duan T., Mo F., Zhang W. Melatonin Promotes Secondary Hair Follicle Development of Early Postnatal Cashmere Goat and Improves Cashmere Quantity and Quality by Enhancing Antioxidant Capacity and Suppressing Apoptosis. *J. Pineal Res.* 2019; 67: e12569. DOI: 10.1111/jpi.12569.
5. Yang Y., Wang P., Zheng X., Du X. Therapeutic Strategies of Melatonin in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol. Targets.* 2018; 11: 7895–7908.
6. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 15924–15950. DOI: 10.3390/ijms150915924.
7. Barinaga M. How the brain's clock gets daily enlightenment. *Science.* 2002; 295: 955–957. DOI: 10.1126/science.295.5557.955.
8. Bartsch C., Bartsch H., Seebald E., Küpper H., Mecke D. Modulation of pineal activity during the 23rd sunspot cycle: Melatonin rise during the ascending phase of the cycle is accompanied by an increase of the sympathetic tone. *Indian J. Exp. Biol.* 2014; 52: 438–447.
9. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2013; 113: 387–397. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2013.01.003.
10. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharm.* 2018; 175: 3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
11. Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A., Costanzo M.G., Rizzo V., Currò M., Ientile R., Caccamo D. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants.* 2020; 9: 1088. DOI: 10.3390/antiox9111088.
12. Acuña-Castroviejo D., López L.C., Escames G., López A., García J.A., Reiter R.J. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011; 11: 221–240. DOI: 10.2174/156802611794863517.
13. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagatani Y., Shimamura K. Oxidative stress impairs oocyte quality and Melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 280–287. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x.
14. De Almeida Chuffa L.G., Lupi L.A., Cuciello M.S., Silveira H.S., Reiter R.J., Seiva F.R.F. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 300. DOI: 10.3390/ijms21010300.
15. Ahmad S.B., Ali A., Bilal M., Rashid S.M., Wani A.B., Bhat R.R., Rehman M.U. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cellular and molecular neurobiology.* 2023; 43 (6): 2437–2458. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>.
16. Kvetnoy I.M., Sinitskaya N.S., Kvetnaya T.V. Extrapineal Melatonin Location and Role in Pathological Processes. In: Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., editors. *Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2005: 148–161.
17. Muhammad Shahid, Abdul Basit, Mirza Ali Khan. Prevalence of Brucellosis among the Hospital Patients of Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa *Journal of Infection and Molecular Biology.* 2014; 2 (2): 19–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.14737/jimb.2307-5465/2.2.19.21>
18. Hryntsova N., Hodorová I., Mikhaylik J., Romanyuk A. A Response of the Pineal Gland in Sexually Mature Rats under Long-term Exposure to Heavy Metal Salts. *Prague medical report.* 2022; 123 (4): 225–242. DOI: <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.21>.
19. Kondakova L.I., Bagmetova V.V., Sirotenko V.S., Donika A.D. Vliyanie melatonina na dinamiku massy tela i uroven' belka Klotho v krovi u zhivotnykh s prezhdevremennym stareniem, vyzvannym temnovoy depriatsiyey [The effect of melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein of animals with premature aging caused by dark deprivation]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2022; 19 (4): 110–117. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117 (in Russian).

Received July 05, 2024; accepted August 07, 2024.

Information about the authors

Kondakova Larisa Igorevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology, Embryology, and Cytology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400066, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: larisakondakova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>.

Kalashnikova Svetlana Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Anatomy, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400066, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>.

For citation

Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. Morfofunktsional'noe sostoyanie pinealotsitov na fone temnovoy depri-vatsii [Morphofunctional state of pinealocytes during dark deprivation]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 4: 146–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-144-156 (in Russian).

УДК 612.8.04

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-157-168

СОПРЯЖЕННОЕ ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА И ТЕСТОСТЕРОНА НА АДАПТАЦИОННУЮ СТРАТЕГИЮ ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ «ОТКРЫТОГО ПОЛЯ»

И.В. Червова, И.И. Шахматов, Ю.А. Бондарчук, П.С. Маршалкина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Цель. Изучение сопряженного влияния кортизола и тестостерона на адаптацию животных в условиях «открытого поля» с учетом их конституциональных особенностей.

Материалы и методы. Изучена энтропия поведения 20 взрослых крыс-самцов линии «Вистар». Энтропия поведения рассчитывается с помощью специальной формулы на основе показателя, фиксируемого в ходе тестирования по методике И.Ю. Забродина, позволяющей оценить вероятностное присутствие тех или иных поведенческих актов, включаемых животным в поведенческий арсенал исходя из индивидуальной копинг-стратегии. В опыте осуществлялась регистрация актов дефекации и уринации, определяемых многими исследователями как внешнее проявление эмоционального напряжения. По завершении эксперимента был произведен забор крови в целях оценки концентрации кортизола и тестостерона, которая осуществлялась иммуноферментным методом на анализаторе Immelite DPS Cirrus Inc. Для количественной характеристики согласованности показателей был применен корреляционный анализ.

Результаты. В ходе эксперимента определена конституционально заданная характеристика – энтропия поведения крыс. Комплексный характер адаптации в стрессовой обстановке проявляется через применение животными различных копинг-стратегий. Адаптация сопровождается напряжением эндокринной системы, различной интенсивностью проявления ряда вегетативных реакций. Кортизол принимает участие в развитии стрессовых реакций, вызывая повышение концентрации глюкозы в крови, определяя стратегию адаптации организма к стрессогенным условиям. Тестостерон, являясь антагонистом кортизола, понижает эффективность его действия, выступает в роли одного из компонентов стресс-лимитирующей системы.

Выводы. Концентрация кортизола взаимосвязана с проявлением отдельных поведенческих актов, которые характерны для двух разных копинг-стратегий – ограниченного применения поведенческих актов (низкий показатель энтропии поведения) и, напротив, активной перцепции при сохранении общей стратегии поисковой активности (высокий показатель энтропии поведения). Функциональный антагонизм кортизола и тестостерона на фоне вариативного рецепторного связывания дает возможность рассматривать соотношение этих гормонов как маркер эустресса.

Ключевые слова: открытое поле, адаптация, кортизол, тестостерон, поведение, поведенческие акты, дефекация, уринация, гормоны, эустресс.

Введение. Стрессогенные условия предполагают реактивное проявление комплекса поведенческих и вегетативных реакций, лежащих в основе адаптации к изменениям среды. Особенности проявления адаптации обусловлены конституциональными характеристиками организма и результатом эпигенетических процессов.

Напряжение эндокринной системы сопровождается сложным поведенческим сценарием, являясь и причиной, и маркером возникающих психоэмоциональных состояний.

Антагонизм кортизола и тестостерона основан на факте ингибирования анаболического действия тестостерона выделением кортизола в кровь и его воздействию на клетку мишени через специфические клеточные рецепторы [1].

«Открытое поле» является инструментом, позволяющим в искусственных условиях воспроизвести тревожное эмоциональное состояние (спровоцированное подобное тревоге поведение), используя освещение, замкнутое

пространство и изоляцию животного от привычной обстановки содержания [2].

Цель исследования. Изучение сопряженного влияния кортизола и тестостерона на адаптацию животных в условиях «открытого поля» с учетом их конституциональных особенностей.

Материалы и методы. Исследование проводили на 20 взрослых крысах-самцах линии «Вистар», поведение которых изучали, фиксируя поведенческие акты и позы. Динамика поведенческой адаптации оценивалась ежедневно в утреннее время в течение 5 дней, экспериментальная сессия длилась 5 мин. Регистрация и обсчет данных проводились в соответствии с методикой И.Ю. Забродина [3] по формуле энтропии поведения:

$$H = -\sum P_i \log_2 P_i - \sum P_{ij} \log_2 P_{ij} - \sum P_{ijk} \log_2 P_{ijk}$$

где H – показатель энтропии, P_i – вероятность появления i -го поведенческого акта; P_{ij} – вероятность появления i -го поведенческого акта за

j -м состоянием; P_{ijk} – вероятность следования трех поведенческих актов друг за другом.

Вероятность следования поведенческих актов «движение животного по замкнутому периметру поля», «обнюхивание», «вертикальная стойка», «груминг», «неподвижность», «движение на месте», «норковый рефлекс», «вертикальная стойка на стенку» составляла основу для создания индивидуального поведенческого профиля животного. В полученном массиве выделяли минимальное и максимальное значение энтропии поведения. Интервал от минимального показателя энтропии до максимального делили на три части. Животные, имевшие высокие значения энтропии, попадали в 1-ю группу (8 высокоэнтропийных животных), низкие значения показателя – в 3-ю (6 низкоэнтропийных животных), остальные – во 2-ю (6 животных), где средние значения показателя энтропии составляли 1,16133 (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Энтропия поведения крыс в открытом поле в течение экспериментальной серии

Behavioral entropy in rats in the open field in experiments

Группа Group	1-я группа, n=8 Group 1, n=8	2-я группа, n=6 Group 2, n=6	3-я группа, n=6 Group 3, n=6
Показатель энтропии (H) Entropy index (H)	1,256±0,0709	1,16133±0,06426	0,85617±0,16369
Значение p при $\alpha=0,05$ p ($\alpha=0.05$)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

По количеству актов дефекации и урикации оценивали эмоциональность животных. Интенсивность проявления тревожности, сопровождающейся вегетативным напряжением, выраженность которого имеет достоверные отличия у животных с разными показателями энтропии поведения, определяли по уровню кортизола и тестостерона в крови иммуноферментным методом на анализаторе Immulite (DPS Cirrus Inc., США) [4, 5].

Исследования проводились в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, утвержденной Всемирной медицинской ассоциацией в 1964 г.

Результаты. В сыворотке крови показана вариабельность концентраций кортизола и тестостерона у особей всей экспериментальной группы – уровень кортизола составил $67,33 \pm 33,32$ нМ/л, тестостерона – $38,44 \pm 10,67$ нМ/л ($V=49\%$ и $V=27\%$ соответственно). Выявлены коррелятивные отношения между содержанием кортизола и энтропией поведения как показателем меры неупорядоченности разнообразных форм проявления поведенческой адаптации в «открытом поле» (ОП) ($r=-0,319$). Безусловно, это подтверждает суждение о том, что энтропия поведения дает возможность определять копинг-стратегию животного в условиях обстановочной неопределенности.

Либо животное активно осваивает пространство, проявляя поисковое поведение, либо оно эмоционально переживает стресс, сопровождаемый тревожностью и соответствующим напряжением гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси (ГГН-контура). Насколько будет проявлена активация ГГН-контура в ответ на стрессорный фактор – характеристика, слабо соотносящаяся с конституциональными особенностями высшей нервной деятельности. Очевидно, активация ГГН-контура прово-

цирует комплекс адаптационных перестроек, в котором поведение и содержание гормонов являются не причиной, а следствием воспроизводимых эффекторных влияний ЦНС. Вместе с тем эмоциональное напряжение можно рассматривать не только через высокий уровень кортизола, но и через присутствие тех или иных сочетаний поведенческих актов в «открытом поле». Так, обнаружена взаимосвязь концентрации кортизола с отдельными поведенческими актами (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Связь концентрации свободного кортизола в крови с поведенческими актами у крыс

Correlation between free cortisol concentration in blood and rat behaviour

Поведенческий акт Behaviour act	Обнюхивание Sniffing	Вертикальная стойка Upright posture	Неподвижность Immobility	Движение на месте Movement on the spot	Норковый рефлекс Hole-board test	Вертикальная стойка на стенку Upright posture on the wall
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=-0,060^*$	$r=-0,036^*$	$r=-0,166^*$	$r=-0,099^*$	$r=-0,143^*$	$r=-0,581^{**}$

Примечание. * – $p<0,005$, ** – $p<0,001$.

Note. * – $p<0.005$, ** – $p<0.001$.

«Вертикальная стойка на стенку» – поведенческий акт, определяющий готовность животного сменить плоскость перемещения для оглядывания или преодоления препятствия «открытого поля», иными словами, это состояние готовности к смене условий вопреки стратегиям утаивания, замирания. Чем выше уровень кортизола, тем ниже показатель вероятности проявления акта «вертикальная стойка на стенку». Переход животного в иную плоскость (вниз – «норковый рефлекс» или вверх – «вертикальная стойка на стенку») является стратегией поисковой активности, характерной для низкортизоловых животных. По мнению ряда авторов, по

горизонтальной и вертикальной двигательной активности можно оценить ориентировочно-исследовательскую реакцию крыс [8–10]. Этот вывод подтверждается обратной взаимозависимостью содержания кортизола и проявления поведенческого акта «норковый рефлекс» (табл. 2).

Немаловажной характеристикой, показывающей наличие взаимосвязи стратегии адаптации к «открытому полю» и содержания кортизола, является динамика вероятностного проявления того или иного поведенческого акта (рис. 1). Высокортизоловые животные демонстрируют снижение вероятности проявления поведенческого акта «неподвижность» (рис. 1 А).

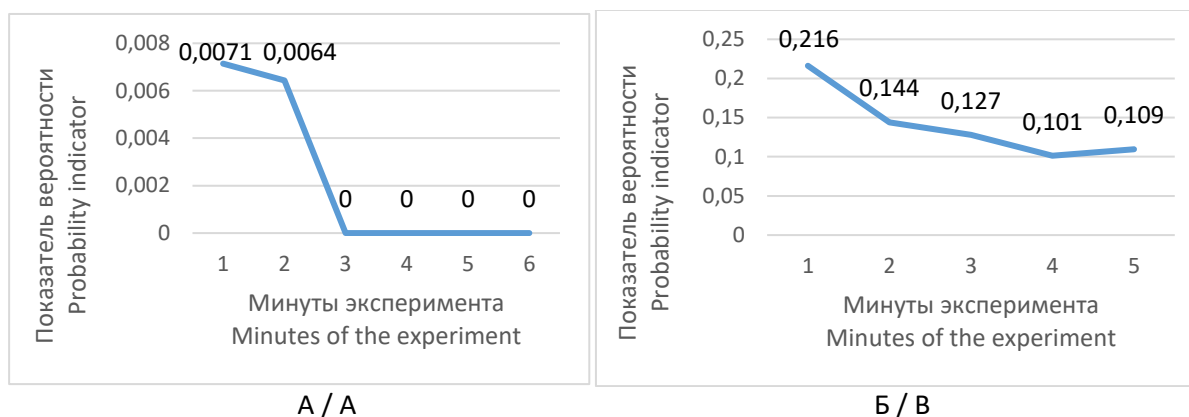


Рис. 1. Динамика вероятности актов «неподвижность» (А) и «вертикальная стойка на стенку» (Б) в течение экспериментальных серий у высококортизоловых крыс

Fig. 1. Probability dynamics of “Immobility” (A) and “Upright posture on the wall” (B) in high-cortisol rats in the experiments

Поведенческий акт «вертикальная стойка на стенку» является своеобразным проявлением активного поисково-ориентировочного поведения в «открытом поле». Изучение динамики данного поведенческого акта показало, что его частота у высококортизоловых животных незначительно снижается, однако остается достаточной в течение всей экспериментальной серии (рис. 1 Б).

Нарастающее присутствие поведенческого акта «неподвижность» характерно для

низкортизоловых животных, что может служить своеобразным внешним маркером адаптации данной группы животных к условиям ОП (рис. 2 А). Вероятность проявления поведенческого акта «вертикальная стойка» резко возрастает в начале опыта (на вторую минуту) и далее снижается (рис. 2 Б), что показывает неустойчивый характер его включения в поведенческий адаптивный сценарий низкортизоловых крыс.

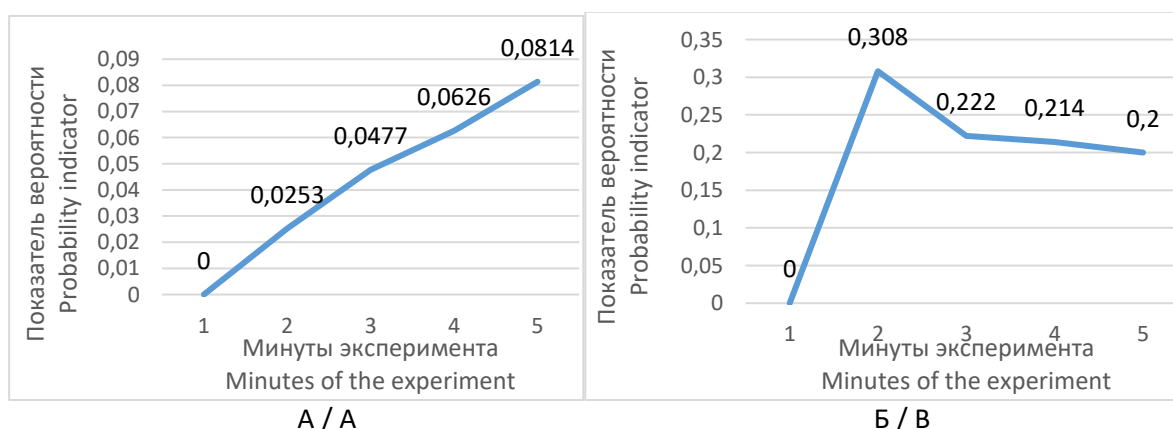


Рис. 2. Динамика вероятности актов «неподвижность» (А) и «вертикальная стойка» (Б) в течение экспериментальных серий у низкортизоловых крыс

Fig. 2. Probability dynamics of “Immobility” (A) and “Upright posture” (B) in low-cortisol rats in experiments

Помимо взаимосвязи между содержанием кортизола и поведенческими актами, нами была выявлена корреляция уровней кортизола и тестостерона ($r=-0,568$), что подкрепляет

утверждение об антагонистическом характере их влияния на клеточные и субклеточные процессы. Вместе с тем взаимосвязь концентрации свободного кортизола и количества актов

уринации и дефекации может свидетельствовать о сложном, комплексном и нелинейном

влиянии гормонов на работу желудочно-кишечного тракта и выделительной системы (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Связь концентрации свободного кортизола в крови с уровнем тестостерона в крови и количеством актов дефекации, уринации

Correlation between the concentration of free cortisol in blood and testosterone level in blood and defecation/urination rate

Фактор Factor	Содержание тестостерона в крови крыс Testosterone level in rat blood	Количество актов уринации Urination rate	Количество актов дефекации Defecation rate
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=-0,568^{**}$	$r=0,219$	$r=0,143$

Примечание. ** – $p<0,001$.

Note. ** – $p<0.001$

В ходе эксперимента была также показана корреляция уровня тестостерона в крови жи-

вотных и частоты проявления ряда поведенческих актов (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Связь концентрации тестостерона с вероятностью проявления поведенческих актов в ходе эксперимента

Correlation between testosterone level and behavioral probability in experiments

Поведенческий акт Behaviour act	Обнюхивание Sniffing	Вертикальная стойка Upright posture	Груминг Grooming	Неподвижность Immobility	Движение на месте Movement on the spot	Норковый рефлекс Hole-board test	Вертикальная стойка на стенку Upright posture on the wall
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=0,551^{***}$	$r=0,483^{**}$	$r=-0,117$	$r=0,118$	$r=0,748^*$	$r=-0,394$	$r=0,649^{***}$

Примечание. * – $p<0,005$, ** – $p<0,001$, *** – $p<0,001$.

Note. * – $p<0.005$, ** – $p<0.001$, *** – $p<0.001$.

Между уровнем тестостерона и актом «обнюхивание» существует положительная корреляционная связь. Концепция поведенче-

ской детерминации объясняет это необходимостью перемежать поисковую и перцептивную активность. Низкортизоловые живот-

ные предпочитают поведенческие формы активного сбора информации извне активному и хаотичному исследованию ОП, сохраняют поисково-ориентировочную стратегию поведения, что указывает на тенденцию перехода к высокоэнтропийному поведению в ОП. Сложный характер взаимосвязей уровня тестостерона с другими поведенческими актами также является следствием того, что стрессовое состояние при наличии высокой концентрации тестостерона предполагает стратегию поисковой активности с упором на перцепцию: поведение носит характер поиска новых возможностей, условий для преодоления создавшейся стрессогенной ситуации.

Между содержанием тестостерона и энтропией имеется слабая связь ($r=-0,161$), поскольку влияние гормона на структуру поведения животного опосредовано комплексом факторов и, скорее всего, не определяет напрямую меру упорядоченности. Тестостерон не только обуславливает поведенческую активность, он направляет ее, исходя из ярко выраженной стратегии исследования обстановки животным, преодоления им средовых обстоятельств. Кроме того, его связь с процес-

сами тканевого развития, в т.ч. нервной ткани, способствует последующему установлению межнейронных связей, оказывая комплексное воздействие на поведение животного [11].

Противоположные взаимозависимости концентрации тестостерона и частоты уринации и дефекации (табл. 5) свидетельствуют о наличии различных комплексных механизмов регуляции указанных процессов. Колоректальные пропульсивные сокращения [12], активируемые при общем подъеме тонуса желудочно-кишечного тракта, вызывают повышенное выделение болюсов, поскольку животное, проявляя двигательную активность в ОП, нуждается в поступлении энергии. В акте дефекации при стрессе задействован гиппокамп, а эмоциональное напряжение и его связь с уринацией объясняются активацией миндалина, что проясняет значительные отличия характера взаимосвязи этих показателей и уровня тестостерона в крови [13, 14]. Гиппокамп влияет на актуализацию воспоминаний при неоднократном предъявлении стимула или информации, связанной с необходимостью ориентации в пространстве [15].

Таблица 5

Table 5

Связь содержания тестостерона в крови с вегетативными показателями

Correlation between testosterone level in blood and vegetative indicators

Фактор Factor	Показатель уринации Urination rate	Показатель дефекации Defecation rate
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=-0,756^*$	$r=0,174$

Примечание. * – $p<0,001$.

Note. * – $p<0.001$

В исследовании показана прямая связь уровня тестостерона с количеством актов дефекации и обратная – с количеством актов уринации. Это дополняет известное суждение о том, что оба показателя являются следствием эмоционального напряжения, которое имеет разную направленность.

Обсуждение. Исходя из концепции поведенческой детерминации адаптацию необходимо рассматривать как комплексный механизм. Животные, демонстрирующие разный характер копинг-стратегий или (и) отличающиеся по показателям ГН-системы, могут иметь определенные поведенческие и вегетативные

маркеры – от элементарных поведенческих актов до содержания гормонов в крови. Кортизол и тестостерон находятся в реципрокных отношениях, и уровень их содержания в совокупности с теми или иными особенностями поведения или вегетативных реакций свидетельствует о наличии индивидуальной стратегии адаптации к стрессовой обстановке, предъявляемой в эксперименте. Кортизол сопровождает и моделирует депрессивно-подобное поведение, а его эффект, по мнению ряда авторов [6], зависит от типа испытуемых. Действительно, клинические наблюдения показывают, что у некоторых групп животных в ситуации развития артериальной гипертензии выявляется высокое содержание кортизола на фоне активации симпатoadреналовой системы, а многократное повторение стрессорной обстановки для субъекта (как в серии описываемых опытов в «открытом поле») сдвигает ГГН-систему в аллостатическое состояние [7], когда стабилизация возможна через существенную перестройку работы систем организма. Функциональный антагонизм и возможность вариативного изменения рецепторного связывания кортикостероидов и половых стероидов в онтогенезе [18] позволяют рассматривать соотношение «кортизол/тестостерон» как маркер эустресса [19, 20].

Различия в динамике вероятности проявления тех или иных поведенческих актов в ходе адаптации крыс разных типологических групп можно интерпретировать с помощью привлечения данных о содержании кортизола или тестостерона в крови. Их концентрация имеет слабовыраженную зависимость от энтропии поведения. Уровень тех или иных гормонов, а также оказанный ими на адаптацию в условиях стресса эффект опосредованы влиянием генетических и эпигенетических факторов, предполагающих формирование индивидуального поведенческого сценария.

Кatabолический и анаболический эффекты гормонов (кортизола и тестостерона соответственно) взаимообусловлены геномной и негеномной активацией сателлитов, а также усилением или понижением чувствительности рецептора андрогена и его потенциальной ролью в привлечении белков-коактиваторов и повышении транскрипционной активности [8]. В ряде

случаев физиологический эффект глюкокортикоидов опосредован однонуклеотидным полиморфизмом глюкокортикоидных рецепторов, которые изменяют мотивы их связывания или взаимодействующие с ними факторы [17]. Дифференцированное влияние кортикостероидов определяет характер двигательной активности: либо поисковая стратегия поведения, либо стратегия замиранья, стагнации с преобладанием «бедного» поведенческого репертуара.

Иными словами, характер стратегии поведения определяется как конституциональным, так и эпигенетическим сценарием формирования адаптационного ответа. Таким образом, концентрации и соотношение тестостерона и кортизола в сочетании с поведенческими маркерами адаптации к условиям ОП могут служить основой для объективной интерпретации поведения животного.

Заключение. Пребывание животного в незнакомой и стрессогенной обстановке способствует проявлению активации ГГН-контура. Эмоциональное напряжение может проявляться не только через высокий уровень кортизола, но и через присутствие тех или иных сочетаний поведенческих актов в «открытом поле». Концентрация кортизола, имея отрицательную взаимосвязь с уровнем тестостерона, демонстрирует сопряжение с отдельными поведенческими актами. В условиях неопределенности (ОП) у крыс проявляются две основные стратегии. Высококортизоловые животные обнаруживают готовность сменить плоскость перемещения с горизонтальной на вертикальную, демонстрируя маловариативный арсенал поведенческих актов или предпочтение поведенческих форм активного сбора информации хаотичному передвижению в ОП. Низкокортизоловые животные предпочитают поведенческие формы активного сбора информации извне активному и хаотичному исследованию ОП, сохраняют поисково-ориентировочную стратегию, что является тенденцией перехода к высокоэнтропийному поведению в ОП. Функциональный антагонизм и возможность вариативного изменения рецепторного связывания кортикостероидов и половых стероидов в онтогенезе создает возможность рассматривать соотношение «кортизол/тестостерон» как маркер эустресса.

Авторы выражают благодарность руководству кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за существенную помощь в организации эксперимента, а также руководству ООО Фирма «Технология-Стандарт» за финансовую поддержку.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция, дизайн исследования, литературный поиск: Червова И.В.

Участие в проведении исследования: Червова И.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А.

Анализ и интерпретация результатов: Червова И.В., Шахматов И.И.

Написание и редактирование текста: Червова И.В., Шахматов И.И.

Литература

1. Андреева А.В., Анциферов М.Б. Современные возможности медикаментозного контроля болезни Иценко-Кушинга. *Эндокринология*. 2021; 3: 66–74.
2. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25 (6): 171–176. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176.
3. Забродин И.Ю., Петров Е.С., Вартамян Г.А. Анализ свободного поведения животных на основе его вероятностных характеристик. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1983; 1: 71–80.
4. Филатова О.В., Червова И.В., Киселев В.Д., Пискунова Е.Р. Эндотелий-зависимая потоковая реактивность брюшной аорты у крыс с различными типами поведения в открытом поле (кластерный анализ). *Известия Алтайского государственного университета*. 2005; 3: 111–112.
5. Johnson S., Fournier N., Kalynchuk L. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behav. Brain Res*. 2006; 168 (2): 280–288.
6. Reuter M., Netter P., Rogausch A., Sander P., Kaltschmidt M., Dörr A., Hennig J. The role of cortisol suppression on craving for and satisfaction from nicotine in high and low impulsive subjects. *Human Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 213–224.
7. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014; 2: 123–136.
8. William J. Kraemer, Wesley C. Hymer, Bradley C. Nindl, Maren S. Fragala. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 33.
9. Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В., Петрова Е.И. Роль кортикотопин-рилизинг гормона в нарушениях поведения после неизбежного стресса у активных и пассивных крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2005; 2: 241–246.
10. Родина В.И., Крупина Н.А., Крыжановский Г.Н. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1993; 5: 1006–1017.
11. Прокопенко Е.С., Надей О.В., Агалакова Н.И. Исследование экспрессии генов NMDA И AMPA рецепторов в вентральном гиппокампе крыс разных возрастных групп при депрессивно-подобном состоянии. Сборник тезисов 24 съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. 2023: 44.
12. Maуuko N., Ishimizu Y, Saitoh S., Okada H., Fukuda H. The defecation reflex in rats: fundamental properties and the reflex center. *Auton Neurosci*. 2004; 111 (1): 48–56.
13. Иванов Д.Г., Подковкин В.Г. Взаимосвязь уровня метаболизма коллагена и поведения крыс в тесте «открытое поле». *Успехи современного естествознания*. 2010; 5: 16–20.
14. Arutjunyan A., Milyutina Y., Shcherbitskaia A., Kerkeshko G., Zalozniaia I. Epigenetic Mechanisms Involved in the Effects of Maternal Hyperhomocysteinemia on the Functional State of Placenta and Nervous System Plasticity in the Offspring. *Biochemistry*. 2023; 88 (4): 435–456.
15. Anagnostou E., Skarlatou V., Mergner T., Anastasopoulos D. Idiopathic signal processing and spatial orientation in patients with unilateral hippocampal sclerosis. *Neurophysiol*. 2018; 120 (3): 1256–1263.

16. Kraemer W., Ratamess N., Hymer W., Nindl B., Fragala M. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Endocrinol.* 2020; 11: 33.
17. Hu W., Jiang C., Kim M., Wenjian W., Zhu K., Guan D., Lv W. Individual-specific functional epigenomics reveals genetic determinants of adverse metabolic effects of glucocorticoids. *Cell Metab.* 2021; 33 (8): 1592–1609.
18. Ордян Н.Э. Гормональные механизмы фенотипической модификации стрессорной реактивности в онтогенезе крыс: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13. Санкт-Петербург; 2003. 262.
19. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А. Уровень кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом при синдроме отмены. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2017; 3 (96): 5–10.
20. Шнак А.Н., Курочкина Е.А. Динамика уровня гормонов тестостерона и кортизола в сыворотке крови крыс при длительной нагрузке разной интенсивности. *Международный вестник ветеринарии.* 2012; 2: 54–57.

Поступила в редакцию 10.04.2024; принята 24.10.2024.

Авторский коллектив

Червова Ирина Васильевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: i021172@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0075-2777>.

Шахматов Игорь Ильич – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0967-6117>.

Бондарчук Юлия Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2661-5965>.

Маршалкина Полина Сергеевна – клинический ординатор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: marshalkina.polina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-4128-3329>.

Образец цитирования

Червова И.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Маршалкина П.С. Сопряженное влияние кортизола и тестостерона на адаптационную стратегию поведения в условиях «открытого поля». *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 4: 157–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-157-168.

COMBINED EFFECT OF CORTISOL AND TESTOSTERONE ON ADAPTATIVE BEHAVIOUR STRATEGY IN OPEN FIELD

I.V. Chervova, I.I. Shakhmatov, Yu.A. Bondarchuk, P.S. Marshalkina

Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

Objective. The aim of the study is to examine the combined effect of cortisol and testosterone on animal adaptation in the open field, taking into account their constitutional characteristics.

Materials and Methods. The authors examined behavioural entropy of 20 adult male Wistar rats. Behavioural entropy is calculated using a special formula based on the parameter fixed during testing according to I.Yu. Zbrodin methodology. It allows us to assess the probability of certain behavior acts used by animal based on individual coping strategies. The experiment included recording defecation and urination rates,

which are defined by many researchers as an external manifestation of emotional stress. Upon the experiment completion, blood was collected to assess the cortisol and testosterone levels. Blood test was carried out using the enzyme immunoassay on an Immelite DPS Cirrus Inc. analyzer. Correlation analysis was used for quantitative characteristics of agreement rates.

Results. During the experiment, a constitutionally given characteristic, namely the entropy of rat behavior, was determined. The complex nature of adaptation in a stressful environment is manifested through various coping strategies used by animals. Adaptation is accompanied by tension in the endocrine system, various manifestation of vegetative reactions. Cortisol contributes to stress development, increasing the concentration of glucose in the blood, determining the strategy of body adaptation to stressful environment. Testosterone, being cortisol antagonist reduces its effectiveness, and acts as one of the components of the stress-limiting system.

Conclusion. Cortisol concentration is connected with certain behaviour acts, which characterize two different coping strategies - limited use of behaviour acts (low behavioral entropy) and, on the contrary, active perception under general strategy of search activity (high behavioral entropy). The functional antagonism of cortisol and testosterone against the background of variable receptor binding makes it possible to consider the ratio of these hormones as a marker of eustress.

Key words: open field, adaptation, cortisol, testosterone, behaviour, behavioral acts, defecation, urination, hormones, eustress.

The authors thank the head of the Chair of Normal Physiology of Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation for significant assistance in organizing the experiment, as well as the management of the Technology-Standard Company LLC for financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design, literature search: Chervova I.V.

Participation in the study: Chervova I.V., Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A.

Results analysis and interpretation: Chervova I.V., Shakhmatov I.I.

Text writing and editing: Chervova I.V., Shakhmatov I.I.

References

1. Andreeva A.V., Antsiferov M.B. Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznogo kontrolya bolezni Itsenko-Kushinga [Modern possibilities of Cushing's disease medication control]. *Endokrinologiya*. 2021; 3: 66–74 (in Russian).
2. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I. Sovremennye metody otsenki urovnya trevozhnosti gryzunov v povedencheskikh testakh, osnovannykh na modelyakh bez predvaritel'nogo obuslovlivaniya [Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25 (6): 171–176. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176 (in Russian).
3. Zabrodin I.Yu., Petrov E.S., Vartanyan G.A. Analiz svobodnogo povedeniya zhitovnykh na osnove ego veroyatnostnykh kharakteristik [Analysis of free animal behavior based on its probabilistic characteristics]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 1983; 1: 71–80 (in Russian).
4. Filatova O.V., Chervova I.V., Kiselev V.D., Piskunova E.R. Endoteliy-zavisimaya potokovaya reaktivnost' bryushnoy aorty u krysa s razlichnymi tipami povedeniya v otkrytom pole (klasternyy analiz) [Endothelium-dependent flow reactivity of the abdominal aorta in rats with different types of behavior in the open field (cluster analysis)]. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2005; 3: 111–112 (in Russian).
5. Johnson S., Fournier N., Kalynchuk L. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Bchav. Brain Res*. 2006; 168 (2): 280–288.
6. Reuter M., Netter P., Rogausch A., Sander P., Kaltschmidt M., Dörr A., Hennig J. The role of cortisol suppression on craving for and satisfaction from nicotine in high and low impulsive subjects. *Human Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 213–224.

7. Kozlov A.I., Kozlova M.A. Kortizol kak marker stressa [Cortisol as a stress marker]. *Fiziologiya che-loveka*. 2014; 2: 123–136 (in Russian).
8. William J. Kraemer, Wesley C. Hymer, Bradley C. Nindl, Maren S. Fragala. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 33.
9. Shalyapina V.G., Rakitskaya V.V., Petrova E.I. Rol' kortikotopin-rilizing gormona v narusheniyakh povedeniya posle neizbegaemogo stressa u aktivnykh i passivnykh kryis [Role of corticotopoe-releasing hormone in behavioral disturbances after inescapable stress in active and passive rats]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti im. I.P. Pavlova*. 2005; 2: 241–246 (in Russian).
10. Rodina V.I., Krupina N.A., Kryzhanovskiy G.N. Mnogoparametrovyy metod kompleksnoy otsenki trevozhno-fobicheskikh sostoyaniy u kryis [Multiparameter method for complex assessment of phobic anxiety states in rats]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti im. I.P. Pavlova*. 1993; 5: 1006–1017 (in Russian).
11. Prokopenko E.S., Nadey O.V., Agalakova N.I. Issledovanie ekspressii genov NMDA I AMPA retseptorov v ventral'nom gippokampe kryis raznykh vozrastnykh grupp pri depressivno-podobnom sostoyanii [Study of NMDA and AMPA receptor gene expression in ventral hippocampus in rats of different age groups in a depressive-like state]. *Sbornik tezisov 24 s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova*. 2023: 44 (in Russian).
12. Mayuko N., Ishimizu Y, Saitoh S., Okada H., Fukuda H. The defecation reflex in rats: fundamental properties and the reflex center. *Auton Neurosci*. 2004; 111 (1): 48–56.
13. Ivanov D.G., Podkovkin V.G. Vzaimosvyaz' urovnya metabolizma kollagena i povedeniya kryis v teste «otkrytoe pole» [Correlation between collagen metabolism level and rat behavior in the open field test]. *Uspexi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010; 5: 16–20 (in Russian).
14. Arutjunyan A., Milyutina Y., Shcherbitskaia A., Kerkeshko G., Zalozniaia I. Epigenetic Mechanisms Involved in the Effects of Maternal Hyperhomocysteinemia on the Functional State of Placenta and Nervous System Plasticity in the Offspring. *Biochemistry*. 2023; 88 (4): 435–456.
15. Anagnostou E., Skarlatou V., Mergner T., Anastasopoulos D. Idiopathic signal processing and spatial orientation in patients with unilateral hippocampal sclerosis. *Neurophysiol*. 2018; 120 (3): 1256–1263.
16. Kraemer W., Ratamess N., Hymer W., Nindl B., Fragala M. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Endocrinol*. 2020; 11: 33.
17. Hu W., Jiang C., Kim M., Wenjian W., Zhu K., Guan D., Lv W. Individual-specific functional epigenomics reveals genetic determinants of adverse metabolic effects of glucocorticoids. *Cell Metab*. 2021; 33 (8): 1592–1609.
18. Ordyan N.E. *Gormonal'nye mekhanizmy fenotipicheskoy modifikatsii stressornoy reaktivnosti v ontogeneze kryis* [Hormonal mechanisms of phenotypic modification of stress reactivity in rat ontogenesis]: dis. ... d-ra biol. nauk: 03.00.13. Sankt-Peterburg; 2003. 262 (in Russian).
19. Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Lobacheva O.A. Uroven' kortizola i testosterona u bol'nykh alkoholizmom pri sindrome otmeny [Cortisol and testosterone levels in alcoholic patients with withdrawal symptom]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2017; 3 (96): 5–10 (in Russian).
20. Shpak A.N., Kurochkina E.A. Dinamika urovnya gormonov testosterona i kortizola v syvorotke krovi kryis pri dlitel'noy nagruzke raznoy intensivnosti [Dynamics of testosterone and cortisol levels in blood serum of rats under long-term load of varying intensity]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2012; 2: 54–57 (in Russian).

Received April 10, 2024; accepted October 24, 2024.

Information about the authors

Chervova Irina Vasil'evna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: i021172@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0075-2777>.

Shakhmatov Igor' Il'ich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0967-6117>.

Bondarchuk Yuliya Alekseevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2661-5965>.

Marshalkina Polina Sergeevna, Clinical Resident, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: marshalkina.polina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-4128-3329>.

For citation

Chervova I.V., Shahmatov I.I., Bondarchuk Ju.A., Marshalkina P.S. Soprazhennoe vliyanie kortizola i testosterona na adaptacionnuju strategiju povedenija v uslovijah «otkrytogo polja» [Combined effect of cortisol and testosterone on adaptative behaviour strategy in open field]. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 4: 157–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-157-168 (in Russian).

УДК 577.164.17:616-008.9(=511.2)
DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-169-178

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ФОЛАТОВ И ГОМОЦИСТЕИНА У КОРЕННОГО ЭТНОСА КРАЙНЕГО СЕВЕРА РОССИИ

А.С. Воронцова, Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева, А.А. Абрамов

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Россия

Активное промышленное освоение Арктики и изменение природно-климатических условий Крайнего Севера негативно влияют на традиционный уклад жизни и здоровье коренных малочисленных народов Севера – ненцев.

Цель. Оценить влияние алиментарного статуса и курения на обмен фолатов и гомоцистеина у этнических ненцев, постоянно проживающих на острове Вайгач.

Материалы и методы. В исследование включено 48 здоровых этнических ненцев в возрасте от 18 лет. Проведено анкетирование участников и определение концентрации фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке методом иммуноферментного анализа. Для оценки влияния табакокурения на уровень фолиевой кислоты и гомоцистеина в ходе исследования выборка была разделена на две группы: группу курящих и группу некурящих. Статистическая обработка данных проводилась при помощи языка программирования R 4.2.3 в программе Rstudio 1.2.5019.

Результаты. По данным анкетирования, все участники исследования редко употребляли в пищу овощи и фрукты, 62,5 % респондентов принимали алкоголь, 73 % курили табак, значимый дефицит фолатов отмечен у 75 % участников, а состояние гипергомоцистеинемии – у всех обследуемых. Показано, что уровень фолатов и концентрация гомоцистеина в группе курящих были статистически значимо выше, чем в группе некурящих.

Выводы. У большей части коренного населения острова Вайгач отмечается выраженный дефицит фолатов и состояние гипергомоцистеинемии. Доказано влияние табакокурения на обмен фолатов и гомоцистеина.

Ключевые слова: Крайний Север, ненцы, гомоцистеин, табакокурение, фолаты.

Введение. В последние десятилетия происходит активное освоение ресурсного потенциала Арктики. Колоссальное техногенное воздействие не может не отразиться на природе, климате, а также жизнедеятельности и здоровье населения циркумполярных территорий Земли [1, 2]. Кроме того, суровые природно-климатические условия Арктической зоны: длительное воздействие холода, сильные ветра и осадки, световая апероидичность, резкие колебания атмосферного давления, выраженные космические и геомагнитные возмущения – также негативно влияют на состояние организма и качество жизни коренного этноса Севера [1, 3]. Изменения климата в свою очередь неблагоприятно отражаются на природопользовании, особенно высоки риски, связанные с сокращением площади пастбищ для выпаса оленей и нарушением условий для

вылова рыбы. Последние наиболее характерны для островных территорий высоких северных широт. Одной из них является остров Вайгач, расположенный между Баренцевым и Карским морями, отделенный от континента проливом Югорский Шар, а от Новой Земли – проливом Карские Ворота [1, 2].

Отметим, что на состояние здоровья коренного этноса острова Вайгач влияют также такие факторы, как специфика питания (дефицит растительной пищи, богатой фолатами, и избыток животной высококалорийной пищи) и образ жизни (табакокурение и употребление алкоголя) [4, 5]. Известно, что совокупность отрицательного воздействия природных и социальных факторов приводит к нарушению физиологической работы гомеостатических систем и адаптивных возможностей организма, что связано с риском развития различ-

ных патологических процессов, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний [6].

С учетом вышеизложенного актуальным является изучение физиологического обмена гомоцистеина – важного предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний – у ненцев, постоянно проживающих на острове Вайгач.

Цель исследования. Оценить влияние алиментарного статуса и курения на обмен фолатов и гомоцистеина у этнических ненцев, постоянно проживающих на острове Вайгач.

Материалы и методы. Проспективное одномоментное поперечное популяционное исследование выполнено на выборке этнических ненцев – коренного малочисленного народа Севера, постоянно проживающего на острове Вайгач. Базой исследования явилась кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск).

В исследовании приняли участие здоровые добровольцы обоих полов.

Критерии включения: возраст от 18 лет; принадлежность к этническим ненцам; отсутствие хронических заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия; отсутствие беременности; отсутствие приема лекарственных препаратов, биологически активных добавок, витаминных комплексов; наличие письменного добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: отказ от участия на любой стадии исследования.

В комплексное клиничко-лабораторное исследование включено 48 чел. Проведено анкетирование участников и анализ уровня фолатов и гомоцистеина в сыворотке крови иммунологическим методом на базе лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 01/02-23 от 15.02.2023).

Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Folate AccuBind ELISA (Mo-

nobind, США). Референсный интервал, расположенный в диапазоне от 3,2 до 13,7 нг/мл, рассматривался как достаточный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови, концентрация менее 3,2 нг/мл – как низкий.

Для определения концентрации гомоцистеина использовался метод иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ELISA Kit For Homocysteine (HCy) (Cloud-Clone Corp., США). За референсные значения принята концентрация сывороточного гомоцистеина от 5 до 10,5 мкмоль/л.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась методами описательной и аналитической статистики с использованием языка программирования R 4.2.3 в программе Rstudio 1.2.5019. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Считали, что распределение данных отличается от нормального (распределения Гаусса) при значении статистического уровня значимости менее 0,05. Для описания данных, распределение которых не отличалось от распределения Гаусса, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me), первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартилей. Для сравнения независимых выборок с типом распределения, отличающимся от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при значении p -value (p) меньше 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Всего в исследование вошло 48 жителей поселка Варнек, расположенного на острове Вайгач. Возраст участников составил от 18 до 62 лет (36 [24; 49]). Женщин было 56,3 % ($n=27$), мужчин – 43,7 % ($n=21$). Проанализированы данные анкетирования и оценены уровни фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови. Характеристика исследуемой выборки представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1Характеристика исследуемой выборки
Characteristics of the study sample

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет Age, years	36 [24; 49]
Табакокурение: Smoking: да / yes нет / no	73 % (n=35) 27 % (n=13)
Употребление алкоголя: Alcohol consumption: да / yes нет / no	62,5 % (n=30) 37,5 % (n=18)
Употребление достаточного количества овощей и фруктов (ежедневно): Vegetable and fruit intake (daily): да / yes нет / no	0 % (n=0) 100 % (n=48)
Уровень фолиевой кислоты в сыворотке, нг/мл Serum folate level, ng/ml	3,0 [2,3; 4,0]
Уровень гомоцистеина в сыворотке, мкмоль/л Serum homocysteine level, $\mu\text{mol/L}$	15,6 [14,1; 20,4]

Проведенное анкетирование показало, что все участники исследования редко употребляют овощи и фрукты. Такой поведенческий фактор нездорового образа жизни, как употребление алкоголя, выявлен у 62,5 % (n=30) добровольцев. Факт курения табака отмечали 73 % (n=35) опрошенных. Средний уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови участников составил 3,0 нг/мл [2,3; 4,0], при этом значимый дефицит фолатов отмечался у 75 % (n=36) добровольцев. Уровень гомоцистеина в выборке этнических немцев составил 15,6 мкмоль/мл [14,1; 20,4], при

этом состояние гипергомоцистеинемии отмечено у всех участников исследования. Была выявлена сильная обратная связь между уровнем гомоцистеина и концентрацией фолиевой кислоты в сыворотке крови ($p < 0,001$, $r = -0,703$). Данные представлены на рис. 1.

С целью оценки влияния табакокурения на обмен фолатов и гомоцистеина в ходе исследования выборка была разделена на две группы. В первую группу вошли курящие участники, во вторую – некурящие. Характеристика групп представлена в табл. 2.

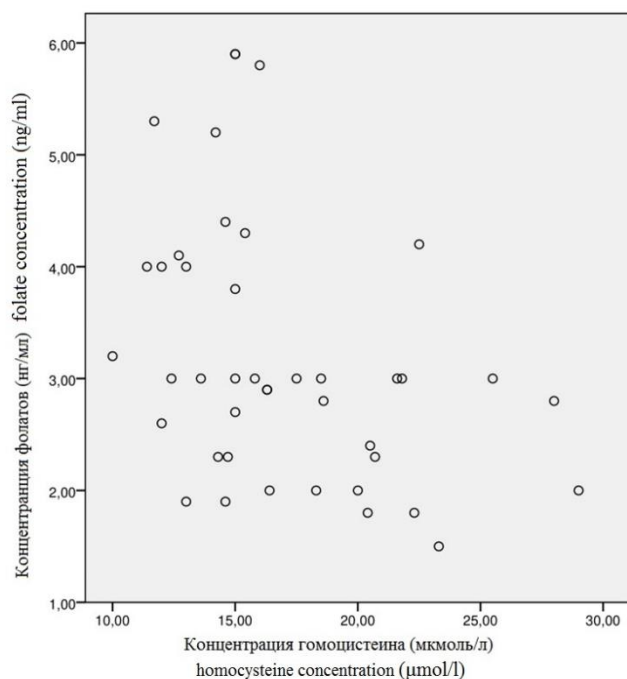


Рис. 1. Взаимосвязь уровня гомоцистеина с концентрацией фолиевой кислоты в сыворотке крови

Fig. 1. Correlation between serum homocysteine and serum folate levels

Таблица 2

Table 2

Характеристика исследуемых групп

Characteristics of the study groups

Показатель Parameter	Курящие Smokers (n=35)	Некурящие Nonsmokers (n=13)	p
Возраст, лет Age, years	36 [28; 49]	34 [24; 46]	0,8
Уровень фолиевой кислоты в сыворотке, нг/мл Serum folate level, ng/ml	2,9 [2,0; 3,0]	4,00 [2,6; 4,50]	<0,001
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л Serum homocysteine level, mmol/l	20,0 [16,3; 22,3]	14,2 [12; 15]	<0,001

Уровень фолиевой кислоты (Me) в сыворотке крови у курящих составил 2,9 нг/мл, у некурящих – 4,0 нг/мл. В данном исследовании установлено, что у 75 % (n=36) участников уровень фолиевой кислоты составлял менее 3,0 нг/мл, что свидетельствует о выраженном дефиците фолатов, при этом 33 участника являлись курящими. Таким образом, выявлены

статистически значимые различия концентрации фолатов в зависимости от табакокурения ($p < 0,001$). Данные представлены на рис. 2.

Концентрация гомоцистеина (Me) у курящих составляла 20 мкмоль/л, при этом состояние гипергомоцистеинемии отмечалось у всех участников данной группы. В группе некурящих данный показатель был ниже –

14,2 мкмоль/л. Таким образом, между курящими и некурящими выявлены статистически

значимые различия по уровню гомоцистеина ($p < 0,001$). Данные представлены на рис. 3.

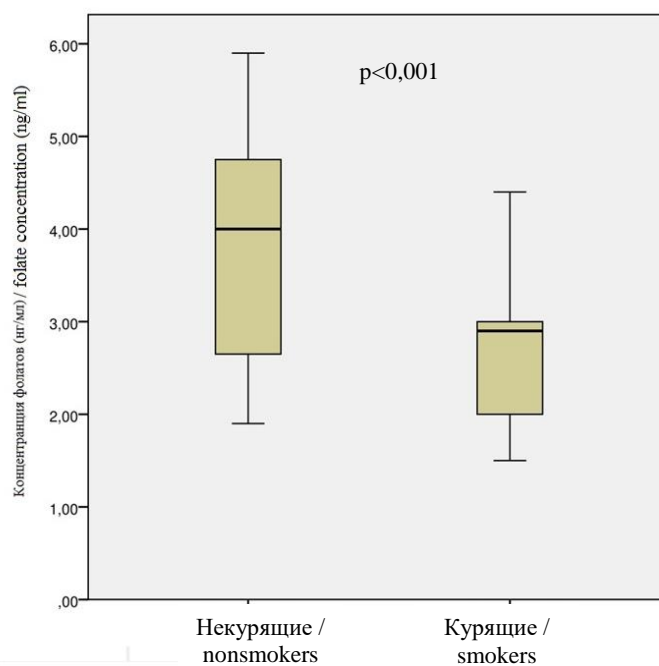


Рис. 2. Взаимосвязь уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови и курения

Fig. 2. Correlation between serum folate level and smoking

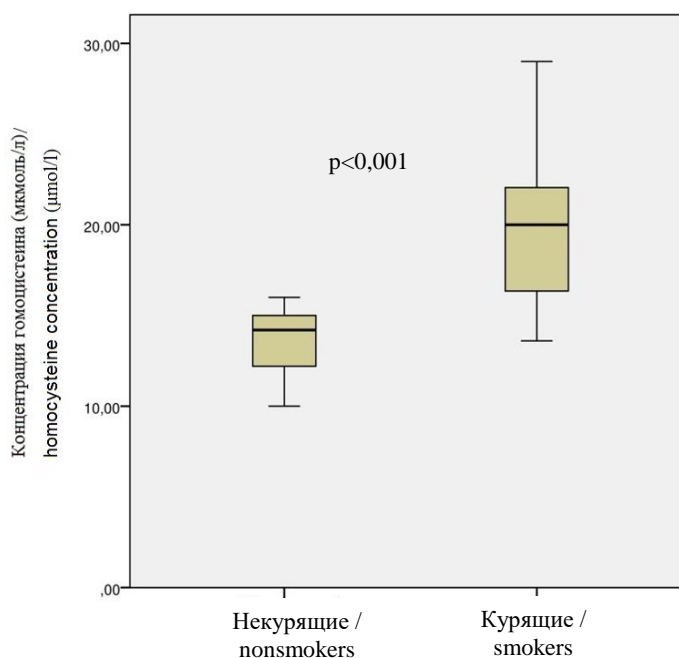


Рис. 3. Взаимосвязь уровня гомоцистеина в сыворотке крови и курения

Fig. 3. Correlation between serum homocysteine level and smoking

Обсуждение. Рациональное питание является одним из важнейших факторов здоровья человека. Однако суровый климат Крайнего Севера и промышленное освоение территорий Арктического региона негативно влияют на особенности питания ненцев. Коренное население ограниченно потребляет овощи, фрукты и ягоды, являющиеся источником фолиевой кислоты. В ненецкой популяции отмечается изменение традиционного уклада жизни, переход с белково-липидного на углеводно-липидный характер питания. По данным ряда авторов, у ненцев наблюдается выраженный дефицит фолиевой кислоты и других витаминов и минеральных веществ [7–9]. Нами также показан дефицит фолатов у 75 % участников исследования. Нарушение фолатного обмена вследствие дефицита фолиевой кислоты может приводить к развитию гипергомоцистеинемии, являющейся независимым предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы [10, 11]. В данном исследовании показана взаимосвязь между концентрацией фолиевой кислоты и уровнем гомоцистеина в сыворотке крови. В работе Н.И. Беловой и соавт. уровень гомоцистеина в выборке коренного населения материковой части Ненецкого автономного округа составил 11,7 [1, 9, 12, 13] мкмоль/мл, при реко-

мендуемом до 10,5 мкмоль/л [9], что согласуется с данными, полученными нами (состояние гипергомоцистеинемии наблюдалось у всех ненцев острова Вайгач, принимающих участие в исследовании). Ранее было показано, что при концентрации гомоцистеина, превышающей 10,5 мкмоль/л в 2–5 раз, значимо возрастает риск тромбообразования [12, 14–17]. Многоочередные исследования выявили влияние табакокурения на развитие гипергомоцистеинемии в различных этнических популяциях [13, 18, 19]. В данном исследовании выявлена статистически значимая связь табакокурения и уровня гомоцистеина в сыворотке крови у коренного населения острова Вайгач.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что у большей части коренного населения острова Вайгач отмечаются выраженный дефицит фолатов и состояние гипергомоцистеинемии, доказано влияние табакокурения на обмен фолатов и гомоцистеина. В связи с этим актуальной является разработка научно обоснованной программы фортификации рациона при фактическом дефиците нутриентов (фолиевой кислоты) в условиях изолированного островного проживания человека в Арктике, ориентация населения на отказ от табакокурения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Воробьева Н.А., Воронцова А.С.

Анкетирование, сбор клинического материала: Воробьева Н.А., Воробьева А.И.

Проведение лабораторных исследований: Воронцова А.С.

Подбор литературы, написание и редактирование текста: Воронцова А.С., Воробьева А.И.

Статистическая обработка материала: Абрамов А.А.

Литература

1. *Вязьмин А.М., Санников А.Л., Мордовский Э.А.* Социально-медицинские проблемы народонаселения циркумполярных стран – вызовы современному развитию Арктики. *АиС.* 2012; 8: 1–17.
2. *Давыдов А.Н., Михайлова Г.В.* Изменение климата и условия жизни в Арктике в восприятии ненцев острова Вайгач. *Экология человека.* 2013; 2: 29–34.
3. *Богданов И.В., Соколова М.В.* Влияние световой аперодичности в Арктике на психофизическое здоровье молодежи и направления реабилитации. *Вестник Медицинского института непрерывного образования.* 2022; 2: 22–24.
4. *Воробьева Н.А., Кунавина К.А., Голубович А.В., Воробьева А.И.* Стоматологическое здоровье коренного этноса острова вайгач арктической зоны российской федерации. *Экология человека.* 2021; 4: 25–29.
5. *Светличная Т.Г., Воробьева Н.А.* Образ жизни и здоровье ненцев в условиях постоянного островного проживания в Арктике. *Экология человека.* 2019; 12: 20–25.

6. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири. Сибирский научный медицинский журнал. 2010; 3: 24–32.
7. Белова Н.И., Лавринов П.А., Воробьева Н.А., Зуева Т.Н., Айвазова Е.А. Алиментарный статус коренного населения Ненецкого автономного округа. Экология человека. 2013; 7: 10–14.
8. Леханова Е.Н., Буганов А.А. Влияние элементного статуса на процессы метаболизма у жителей Ямало-Ненецкого автономного округа. ЗНиСО. 2008; 9: 18–21.
9. Белова Н.И., Лавринов П.А., Воробьева Н.А. Новые маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ненцев Ненецкого автономного округа. Журнал медико-биологических исследований. 2014; 2: 12–20.
10. You Y., Zeng N., Wu W., Liu B., Rong S., Xu D. Association of Serum Homocysteine With Peripheral Arterial Disease in Patients Without Diabetes: A Study Based on National Health and Nutrition Examination Survey Database. *Am J Cardiol.* 2024; 218: 16–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.03.002>.
11. Habib S.S., Al-Khlaiwi T., Almushawah A., Alsomali A., Habib S.A. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (18): 8598–8608. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202309_33784.
12. Akhter M.S., Biswas A., Iqbal J., Hamali H.A., Mobarki A.A., Abdullah S.M., Dobie G., Saxena R. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms Increase Risk of Deep Vein Thrombosis by Altering Homocysteine Levels. *Clin Lab.* 2022; 68 (3). DOI: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210642>.
13. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. КВТиП. 2018; 5: 11–16.
14. Hensen A.D.O., Lijfering W.M., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., van Hylckama Vlieg A. Hyperhomocysteinaemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Br J Haematol.* 2019; 187 (2): 219–226. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16075>.
15. Cao Y., Yao T., Chen H., Liu H., Li C., Wang D., Wang Y., Qiu F., Huang H. The association of serum folate and homocysteine on venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: a cross-sectional study. *Transl Cancer Res.* 2023; 12 (1): 125–134. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2839>.
16. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Салтыкова Н.Б. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией (медицинская технология). СПб.: СПб МАПО; 2008. 34.
17. Шмелева В.М., Капустин С.И., Блинов М.Н., Полякова А.П., Салтыкова Н.Б., Папаян Л.П. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоэмболических осложнений. Медицина экстремальных ситуаций. 2012; 1 (39): 106–117.
18. Yang Y., Zeng Y., Yuan S., Xie M., Dong Y., Li J., He Q., Ye X., Lv Y., Hocher C.F., Kraemer B.K., Hong X., Hocher B. Prevalence and risk factors for hyperhomocysteinemia: a population-based cross-sectional study from Hunan, China. *BMJ Open.* 2021; 11 (12): e048575. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048575>.
19. Абдувахопова Н.Р. Нарушения в системе гемостаза при гипергомоцистеинемии. Экономика и социум. 2022; 1-1 (92): 266–269.

Поступила в редакцию 15.05.2024; принята 02.11.2024.

Авторский коллектив

Воронцова Александра Сергеевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: baklab1gkb@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>.

Воробьева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: nadejdav0@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>.

Воробьева Алена Ивановна – научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: greenhamster@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>.

Абрамов Артем Александрович – ассистент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: art21541610@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3862-6565>.

Образец цитирования

Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Абрамов А.А. Особенности обмена фолатов и гомоцистеина у коренного этноса Крайнего Севера России. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 169–178. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-169-178.

CHARACTERISTICS OF FOLATE AND HOMOCYSTEINE METABOLISM IN THE INDIGENOUS ETHNIC GROUPS OF THE RUSSIAN FAR NORTH

A.S. Vorontsova, N.A. Vorobyeva, A.I. Vorobyeva, A.A. Abramov

Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Arkhangelsk, Russia

Rapidly increasing industrial activities in the Arctic and changes in the climate and environmental conditions in the Far North negatively impact the traditional way of life and health of the indigenous peoples of the North – the Nenets.

The aim of the study is to assess the influence of nutritional status and smoking on folate and homocysteine metabolism in ethnic Nenets permanently residing on Vaygach Island.

Materials and Methods. The study includes 48 healthy ethnic Nenets at the age of 18 years and older. The participants were surveyed and enzyme immunoassays were used to determine serum folate and homocysteine levels. To assess the effect of smoking on folate and homocysteine levels, the trial participants were divided into two groups: smokers and nonsmokers. Statistical data processing was performed using R 4.2.3 and Rstudio 1.2.5019.

Results. According to the questionnaire, all trial subjects rarely ate fruit and vegetables, 62.5 % of the respondents drank alcohol, 73 % were tobacco smokers. Significant folate deficiency was noted in 75 % of the participants, and hyperhomocysteinemia was observed in all trial subjects. It was noted, that folate and homocysteine levels smokers were statistically significantly higher than in nonsmokers.

Conclusion. The majority of the indigenous population of Vaygach Island demonstrated a pronounced folate deficiency and hyperhomocysteinemia. The effect of tobacco smoking on folate and homocysteine metabolism was proved.

Key words: Far North, Nenets, homocysteine, tobacco smoking, folates.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Vorobyeva N.A., Vorontsova A.S.

Conducting a survey, collecting clinical material: Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I.

Conducting laboratory research: Vorontsova A.S.

Literature search, text writing and editing: Vorontsova A.S., Vorobyeva A.I.

Statistical data processing: Abramov A.A.

References

1. Vyaz'min A.M., Sannikov A.L., Mordovskiy E.A. Sotsial'no-meditsinskie problemy narodonaseleniya tsirkumpolyarnykh stran – vyzovy sovremennomu razvitiyu Arktiki [Social and medical problems of the population of circumpolar countries - challenges to the modern development of the Arctic]. *AiS*. 2012; 8: 1–17 (in Russian).

2. Davydov A.N., Mikhaylova G.V. Izmenenie klimata i usloviya zhizni v Arktike v vospriyatii nentsev ostrova Vaygach [Climate change and living conditions in the Arctic in perception of the Nenets of Vaygach Island]. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 2: 29–34 (in Russian).
3. Bogdanov I.V., Sokolova M.V. Vliyanie svetovoy aperiodichnosti v Arktike na psikhofizicheskoe zdorov'e molodezhi i napravleniya reabilitatsii [Influence of light aperiodicity in the Arctic on the psychophysical health of youth and directions of rehabilitation]. *Vestnik Meditsinskogo instituta nepreryvnogo obrazovaniya*. 2022; 2: 22–24 (in Russian).
4. Vorobyeva N.A., Kunavina K.A., Golubovich A.V., Vorobyeva A.I. Stomatologicheskoe zdorov'e korennoy etnosa ostrova vaygach arkticheskoy zony rossiyskoy federatsii [Oral health of the indigenous people of Vaygach Island, Arctic Russia]. *Ekologiya cheloveka*. 2021; 4: 25–29 (in Russian).
5. Svetlichnaya T.G., Vorobyeva N.A. Obraz zhizni i zdorov'e nentsev v usloviyakh postoyannogo ostrovnogo prozhivaniya v Arktike [Lifestyle and self-perceived health of the Nenets population living on the Arctic island of Vaygach]. *Ekologiya cheloveka*. 2019; 12: 20–25 (in Russian).
6. Manchuk V.T., Nadtochiy L.A. Sostoyanie i tendentsii formirovaniya zdorov'ya korennoy naseleniya Severa i Sibiri [The state and tendencies in the formation health in native people of the North and Siberia]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 3: 24–32 (in Russian).
7. Belova N.I., Lavrinov P.A., Vorobyeva N.A., Zueva T.N., Ayvazova E.A. Alimentarnyy status korennoy naseleniya Nenetskogo avtonomnogo okruga [Alimentary status of native population of the Nenets Autonomous Okrug]. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 7: 10–14 (in Russian).
8. Lekhanova E.N., Buganov A.A. Vliyanie elementnogo statusa na protsessy metabolizma u zhiteley Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga [Influence of the element status on metabolic processes in residents of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug]. *ZNiSO*. 2008; 9: 18–21 (in Russian).
9. Belova N.I., Lavrinov P.A., Vorobyeva N.A. Novye markery riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v populyatsii nentsev Nenetskogo avtonomnogo okruga [New risk markers for cardiovascular pathology in the Nenets population of the Nenets Autonomous Okrug]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2014; 2: 12–20 (in Russian).
10. You Y., Zeng N., Wu W., Liu B., Rong S., Xu D. Association of Serum Homocysteine With Peripheral Arterial Disease in Patients Without Diabetes: A Study Based on National Health and Nutrition Examination Survey Database. *Am J Cardiol*. 2024; 218: 16–23. DOI: <https://doi:10.1016/j.amjcard.2024.03.002>.
11. Habib S.S., Al-Khlaiwi T., Almushawah A., Alsomali A., Habib S.A. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27 (18): 8598–8608. DOI: https://doi:10.26355/eurrev_202309_33784.
12. Akhter M.S., Biswas A., Iqbal J., Hamali H.A., Mobarki A.A., Abdullah S.M., Dobie G., Saxena R. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms Increase Risk of Deep Vein Thrombosis by Altering Homocysteine Levels. *Clin Lab*. 2022; 68 (3). DOI: <https://doi:10.7754/Clin.Lab.2021.210642>.
13. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A. Vzaimosvyaz' kureniya i urovnya markerov endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu [Correlation between smoking and the level of endothelial dysfunction markers in patients with hypertension]. *KVTiP*. 2018; 5: 11–16 (in Russian).
14. Hensen A.D.O., Lijfering W.M., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., van Hylckama Vlieg A. Hyperhomocysteinaemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Br J Haematol*. 2019; 187 (2): 219–226. DOI: <https://doi:10.1111/bjh.16075>.
15. Cao Y., Yao T., Chen H., Liu H., Li C., Wang D., Wang Y., Qiu F., Huang H. The association of serum folate and homocysteine on venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: a cross-sectional study. *Transl Cancer Res*. 2023; 12 (1): 125–134. DOI: <https://doi:10.21037/tcr-22-2839>.
16. Shmeleva V.M., Papayan L.P., Saltykova N.B. *Kliniko-laboratornaya diagnostika i lechenie trombofilii, obuslovlennoy giperhomotsisteinemiyei (meditsinskaya tekhnologiya)* [Clinical and laboratory diagnostics and treatment of thrombophilia caused by hyperhomocysteinemia (medical technology)]. St. Petersburg: SPb MAPO; 2008. 34 (in Russian).
17. Shmeleva V.M., Kapustin S.I., Blinov M.N., Polyakova A.P., Saltykova N.B., Papayan L.P. Rol' giperhomotsisteinemii v razvitiy tromboembolicheskikh oslozhneniy [The role of hyperhomocysteinemia in the development of thromboembolic complications]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2012; 1 (39): 106–117 (in Russian).

18. Yang Y., Zeng Y., Yuan S., Xie M., Dong Y., Li J., He Q., Ye X., Lv Y., Hoher C.F., Kraemer B.K., Hong X., Hoher B. Prevalence and risk factors for hyperhomocysteinemia: a population-based cross-sectional study from Hunan, China. *BMJ Open*. 2021; 11 (12): e048575. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048575>.
19. Abdvakhopova N.R. Narusheniya v sisteme gemostaza pri gipergomotsisteinonii [Disorders in the hemostasis system in hyperhomocysteinemia]. *Ekonomika i sotsium*. 2022; 1-1 (92): 266–269 (in Russian).

Received May 15, 2024; accepted November 02, 2024.

Information about the authors

Vorontsova Aleksandra Sergeevna, Teaching Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: baklab1gkb@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>.

Vorobyeva Nadezhda Aleksandrova, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: nadejdav0@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>.

Vorobyeva Alena Ivanovna, Researcher, Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: greenhamster@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>.

Abramov Artem Aleksandrovich, Teaching Assistant, Chair of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: art21541610@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3862-6565>.

For citation

Vorontsova A.S., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Abramov A.A. Osobennosti obmena folatov i gomotsisteina u korennoogo etnosa Kraynego Severa Rossii [Characteristics of folate and homocysteine metabolism in the indigenous ethnic groups of the Russian Far North]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 4: 169–178. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-169-178 (in Russian).

УДК 574.24:615.322

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-179-195

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНАХ РАСТЕНИЙ УРБАНОФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ НА ПРИМЕРЕ КОРНЕЙ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Н.А. Дьякова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

Цель. Изучение закономерностей аккумуляции радиоизотопов природного и техногенного происхождения в подземных органах растений на примере корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.), заготовленных на различных с точки зрения антропогенного воздействия территориях Воронежской области.

Материалы и методы. В условиях эксперимента в образцах верхних слоев почв и корнях одуванчика лекарственного определяли удельную активность основных долгоживущих искусственных радиоизотопов (цезий-137, стронций-90,) и часто встречаемых в природе естественных радионуклидов (торий-232, калий-40, радий-226) на спектрометре-радиомере МКГБ-01 «РАДЭК».

Результаты. Все изученные образцы корней одуванчика лекарственного соответствуют существующим требованиям радиационной безопасности (первая группа). При увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве возрастала их удельная активность в корнях растений. Корреляционный анализ удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве и корнях показал наличие весьма заметной взаимосвязи, что подтвердило преимущественное транспочвенное загрязнение последних. Рассчитанные коэффициенты накопления радионуклидов в корнях одуванчика лекарственного показали активную аккумуляцию из почв стронция-90 и радия-226. Удельная активность данных радиоизотопов в лекарственном растительном сырье была значительно выше их активности в почве. Детальный анализ зависимости рассчитанных коэффициентов накопления природных и техногенных радиоизотопов в корнях одуванчика лекарственного позволил отметить тенденции к их снижению при увеличении удельной активности радионуклида в почве, что говорит о наличии физиологических механизмов регуляции поступления их в корни растения. Закономерности перехода определяемых природных и техногенных радионуклидов описаны математическими зависимостями с максимальным коэффициентом достоверности аппроксимации.

Ключевые слова: Воронежская область, одуванчик лекарственный, стронций-90, цезий-137, торий-232, калий-40, радий-226.

Введение. Освоение минеральных ресурсов, использование в сельском хозяйстве технологий, связанных с применением пестицидов, последствия Чернобыльской трагедии – все эти факторы резко обострили проблему обеспечения медицинской и фармацевтической промышленности растительным сырьем в полном объеме и ассортименте [1, 2]. Известно, что источником поступления в окружающую среду искусственных радионуклидов являются, как правило, атомные электростанции, хранилища радиоактивных отходов, а также предприятия по их переработке, так

как все они преимущественно являются продуктом распада урановых ядер. Естественные радионуклиды присутствуют в том или ином количестве во всех объектах природы, не связаны с деятельностью человека и техногенными катастрофами и распределены на планете относительно равномерно [3, 4].

Одним из районов радиоактивного загрязнения более чем 30-летней давности является Воронежская область – традиционный район земледелия и растениеводства. Радионуклиды активно переходят из почвы в растения и далее по трофическим цепям. Загрязненное рас-

тительное сырье, а также продукты, производимые на его основе, являются значимыми источниками поступления различных ксенобиотиков в организм человека, в т.ч. и радионуклидов [5, 6]. В Центральном Черноземье сосредоточена большая часть заготовок лекарственного растительного сырья России. Почвы данного региона представлены в основном черноземами, которые отличаются высоким содержанием гумуса, глины, ила и других органических веществ, что обуславливает большую емкость поглощения радионуклидов и их прочную сорбцию [7, 8].

Одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg. (syn. *Taraxacum vulgare* Schrank, *Taraxacum dens-leonis* Desf., *Leontodon taraxacum* L.)) – многолетнее травянистое растение высотой от 5 до 35–50 см с толстым маловетвистым стержневым корнем (до 2,5 см в диаметре, длиной до 60 см), который сверху переходит в многоглавое короткое корневище. Этот рудеральный синантропный полиморфный вид с многочисленными апомиктическими формами распространен по всей территории России. Одуванчик лекарственный легко приспосабливается к самым разнообразным условиям, хорошо заселяет нарушенные фитоценозы, слабодренированные почвы, благоприятно реагирует на растительную дигрессию [9–11].

Одуванчик лекарственный обладает высокой чувствительностью к экотоксикантам, в силу чего неоднократно использовался в качестве биоиндикатора для определения степени антропогенной загрязненности среды обитания [12–17]. Так, Т.Н. Васильевой и Ю.А. Брудастовым на основе сравнительного анализа 8 растений Оренбуржья показаны высокие ремедиаторные свойства одуванчика лекарственного в отношении свинца и кадмия [13]. Комплексные исследования эколого-гигиенического состояния растений агрофитоценозов Минской области Республики Беларусь, проводимые С.С. Поздняк, показали, что корни одуванчика лекарственного способны в токсичных для растения концентрациях накапливать олово (до 2,72 мг/кг), хром (более 5 мг/кг), кобальт (до 4,24 мг/кг) и цирконий [14].

Эколого-гигиенические исследования А.И. Попова и И.Н. Егоровой, посвященные оценке качества растительных ресурсов Кемеровской области на примере одуванчика лекарственного, показали, что главный вклад в удельную радиоактивность корней данного растения вносит калий-40 (более 90 % от общей радиоактивности). Удельные активности цезия-137 и стронция-90 соответствуют фармакопейным требованиям, и их вклад в общую радиоактивность сырья составляет менее 8 %, что свидетельствует о незначительном загрязнении искусственными радионуклидами растительных ресурсов Кузбасса [15]. Б.К. Калдыбаев, изучая накопление цезия-137 и стронция-90 в естественных фитоценозах Прииссыкулья, показал низкий уровень аккумуляции стронция-90 травой одуванчика лекарственного относительно других растений (коэффициенты накопления составили 0,48–0,62) и еще более низкий уровень аккумуляции цезия-137 (коэффициенты накопления варьировали в пределах 0,20–0,27) [16].

Цель исследования. Изучение закономерностей аккумуляции радиоизотопов природного и техногенного происхождения в подземных органах растений на примере корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.), заготовленных на различных с точки зрения антропогенного воздействия территориях Воронежской области.

Материалы и методы. Выбор территорий для сбора образцов обусловлен особенностями воздействия человека (рис. 1): химические промышленные предприятия (рис. 1: 23, 24, 28); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (рис. 1: 27); атомная электростанция (АЭС) в г. Нововоронеже (рис. 1: 8); международный аэропорт им. Петра I (рис. 1: 30); улица г. Воронежа (ул. Димитрова) (рис. 1: 31); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (рис. 1: 9); Воронежское водохранилище (рис. 1: 29); малые города (г. Борисоглебск (рис. 1: 25), г. Калач (рис. 1: 26)); зона значительного месторождения никелевых руд (рис. 1: 4); районы, находящиеся в зоне радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС (рис. 1: 5–7); районы активного ведения сель-

ского хозяйства (рис. 1: 10–22); фон (для сравнения) – заповедные территории (рис. 1: 1–3)). Также проводили отбор проб вдоль дорог разной степени загруженности: лесная зона – трасса М4 «Дон» (рис. 1: 32), лесостепная зона – трасса А144 «Курск – Саратов» (рис. 1: 33), степная зона – трасса М4 «Дон» (рис. 1: 34), проселочная автомобильная дорога малой загруженности (рис. 1: 35) и железная дорога (рис. 1: 36). Известно, что при сгорании топлива происходит концентрирование и выброс содержащихся в нем минеральных компонентов, в т.ч. естественных радионуклидов.

В условиях эксперимента в образцах верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья определяли удельную активность основных долгоживущих искусственных радионуклидов (цезий-137, стронций-90,) и часто встречаемых в природе естественных радионуклидов (торий-232, калий-40, радий-226). Пробы почвы на исследуемой пробной площадке отбирали в соответствии с ГОСТ Р 58595-2019 «Почвы. Отбор проб» методом конверта или по диагонали так, чтобы проба представляла собой часть почвы, типичной для ее изучаемых слоев (в данном случае – верхних слоев (0–10 см от поверхности)).



Рис. 1. Карта отбора образцов: 1–3 – заповедные территории; 4 – зона значительного месторождения никелевых руд; 5–7 – районы, находящиеся в зоне радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС; 8 – АЭС в г. Нововоронеже; 9 – ВЛЭ; 10–22 – районы активного ведения сельского хозяйства; 23, 24, 28 – химические промышленные предприятия; 25 – г. Борисоглебск; 26 – г. Калач; 27 – ТЭЦ; 29 – Воронежское водохранилище; 30 – международный аэропорт им. Петра I; 31 – ул. Димитрова г. Воронежа; 32 – лесная зона – трасса М4 «Дон»; 33 – лесостепная зона – трасса А144 «Курск – Саратов»; 34 – степная зона – трасса М4 «Дон»; 35 – проселочная автомобильная дорога малой загруженности; 36 – железная дорога

Fig. 1. Sample map: 1–3 – conservation areas; 4 – large nickel ore deposits; 5–7 – areas contaminated by the Chernobyl accident; 8 – Novovoronezh nuclear power plant; 9 – overhead power line; 10–22 – productive agricultural regions; 23, 24, 28 – chemical industrial companies; 25 – Borisoglebsk (town); 26 – Kalach (town); 27 – thermal power plant; 29 – Voronezh Reservoir; 30 – Voronezh Peter the Great Airport; 31 – Dimitrov Street, Voronezh; 32 – forest zone – M4 highway; 33 – forest-steppe zone – A144 Kursk-Saratov highway; 34 – steppe zone – M4 highway; 35 – low traffic country road; 36 – railway

Корни одуванчика лекарственного выкапывали, очищали от корневой шейки, отмывали от земли и заготавливали в соответствии с требованиями ФС.2.5.0086.18 «Одуванчика лекарственного корни» в начале сентября 2015 г. [18]. Сушили растительное сырье естественным теневым способом тонким слоем, периодически переворачивая, при хорошей вентиляции.

Анализ образцов почв и растительного сырья проводили на спектрометре-радиометре МКГБ-01 «РАДЭК» с программным обеспечением ASW. Определение удельной активности радионуклидов проводили в соответствии с первым вариантом измерений ОФС.1.5.3.0001.15 «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [18]. Каждое определение проводили троекратно. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel при доверительной вероятности 95 %.

Чтобы оценить возможность накопления из почвы различных радионуклидов корнями одуванчика лекарственного, использовали ко-

эффициент накопления (КН), рассчитанный по формуле

$$КН = \frac{С_{ЛРС} * 100}{С_{ВСП}},$$

где $C_{ЛРС}$ – удельная активность радионуклида в корнях растения; Бк/кг; $C_{ВСП}$ – удельная активность радионуклида в верхних слоях почв; Бк/кг [19–21].

Результаты и обсуждение. Удельная активность стронция-90 в отобранных образцах корней одуванчика лекарственного (табл. 1) варьировала от 8,0 до 16,8 Бк/кг. Среднее значение удельной активности данного радионуклида для всех анализируемых образцов составило 12,0 Бк/кг, что в 16 раз меньше его предельно допустимой удельной активности (200 Бк/кг). Удельная активность цезия-137 в образцах изучаемого лекарственного растительного сырья колебалась от 20,1 до 78,1 Бк/кг при среднем значении 43,6 Бк/кг, что почти в 10 раз меньше предельно допустимых значений (400 Бк/кг). Полученные результаты позволяют признать все изученные образцы данного растительного сырья соответствующими критерию радиационной безопасности (первая группа).

Таблица 1
Table 1

Результаты определений удельной активности радионуклидов в образцах корней одуванчика лекарственного, Бк/кг

Results of determination of specific activity of radioisotopes in dandelion root samples, Bq/kg

№ п/п	Район заготовки Herbal harvesting area	Sr-90	Cs-137	Th-232	K-40	Ra-226
<i>Контрольные территории Control areas</i>						
1	Воронежский биосферный заповедник Voronezh State Nature Biosphere Reserve	10,6±2,1	50,4±6,9	10,2±1,9	329±36	5,9±1,3
2	Хоперский заповедник Khopyor Nature Reserve	9,8±1,9	20,1±2,9	10,4±2,8	460±51	6,7±1,9
3	Борисоглебский район Borisoglebsky District	9,3±1,6	20,2±7,1	10,7±3,1	412±48	5,3±0,8
<i>Зона разработки медно-никелевых месторождений Copper-nickel deposit development area</i>						
4	С. Елань-Колено Elan-Koleno settlement	8,2±1,8	26,1±5,5	11,2±2,6	472±31	7,8±2,1
<i>Зона фоновых выпадений после аварии на Чернобыльской АЭС Background fallout zone after the Chernobyl accident</i>						
5	С. Нижнедевицк Nizhnedevitsk rural locality	16,4±2,3	46,5±7,9	9,9±3,8	476±58	10,4±2,0

6	Г. Острогожск Ostrogozhsk (town)	14,0±1,9	49,9±2,5	12,8±4,0	611±44	11,2±0,9
7	Г. Семилуки Semiluki (town)	14,7±2,5	57,6±8,0	11,3±1,9	493±24	13,6±1,5
<i>Зоны влияния Нововоронежской АЭС Zones influenced by Novovoronezh NPP</i>						
8	Г. Нововоронеж Novovoronezh (town)	8,0±1,5	58,4±6,5	12,4±4,5	489±41	12,3±2,4
9	ВЛЭ (Нововоронежский городской округ) Overhead power line (Novovoronezhsky urban district)	11,6±2,3	57,4±5,1	10,6±2,6	493±38	12,7±3,2
<i>Агроценозы Воронежской области Agrocenoses of the Voronezh region</i>						
10	Лискинский р-н Liskinskiy district	8,2±2,0	44,6±4,8	9,8±3,1	361±51	9,3±3,7
11	Ольховатский р-н Ol'khovatskiy district	11,0±2,3	40,2±3,6	13,3±2,2	513±19	9,6±2,5
12	Подгоренский р-н Podgorenskiy district	11,4±1,9	43,1±6,1	13,2±4,2	611±59	9,9±1,8
13	Петропавловский р-н Petrovavlovskiy district	11,0±2,6	29,3±3,8	12,4±3,7	527±61	10,7±2,6
14	Грибановский р-н Gribanovskiy district	11,4±3,1	22,1±5,3	14,7±2,9	503±47	10,9±2,1
15	Хохольский р-н Khokhol'skiy district	13,7±2,9	54,3±2,9	15,2±4,1	684±31	10,7±3,4
16	Новохоперский р-н Novokhoperskiy district	11,7±1,6	22,7±3,8	14,1±3,0	522±39	12,4±3,0
17	Репьевский р-н Rep'evskiy district	14,6±3,0	57,4±6,8	12,4±2,8	516±45	10,8±1,8
18	Воробьевский р-н Vorob'evskiy district	10,1±2,1	23,1±4,0	13,3±4,4	491±31	12,9±3,2
19	Панинский р-н Paninskiy district	13,9±1,9	40,2±4,3	13,4±4,2	462±39	13,1±3,7
20	Верхнехавский р-н Verkhnekhavskiy district	15,8±1,5	55,7±5,8	14,7±3,7	439±52	11,3±1,9
21	Эртильский р-н Ertil'skiy district	16,8±3,3	30,4±6,1	15,6±2,5	497±40	12,4±2,5
22	Россошанский район Rossoshanskiy district	11,9±2,0	48,8±2,7	16,1±3,1	563±25	12,6±2,9
<i>Урбоценозы Воронежской области Urbocenoses of the Voronezh Region</i>						
23	Вблизи ОАО «Минудобрения» (г. Россошь) Near Minudobriya JSC (Rossoch)	12,4±2,8	41,3±6,6	17,6±4,0	590±39	12,1±1,8
24	Вблизи ООО «Бормаш» (г. Поворино) Near Bormash LLC (Povorino)	10,0±2,4	24,3±3,0	11,1±2,9	427±43	9,9±0,9
25	Г. Борисоглебск Borisoglebsk (town)	10,2±1,9	25,1±5,1	12,8±4,6	435±50	10,6±1,5
26	Г. Калач Kalach (town)	12,3±3,2	23,8±5,8	12,6±3,1	528±37	11,2±2,8

27	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж) Near Vogres Thermal Power Plant (city of Voronezh)	11,9±1,6	76,3±4,4	26,4±1,7	876±67	14,9±2,0
28	Вблизи ООО «Сибур» (г. Воронеж) Near Sibur LLC (city of Voronezh)	13,4±2,5	78,1±5,5	25,7±3,3	853±51	14,2±2,9
29	Вдоль водохранилища (г. Воронеж) Along the reservoir (city of Voronezh)	13,6±2,2	75,1±7,2	22,1±4,9	866±36	13,6±3,9
30	Вблизи аэропорта Near the airport	10,2±3,0	49,9±3,6	16,4±3,5	457±41	9,1±2,1
31	Улица г. Воронежа (ул. Ленинградская) Leningradskaya St. (city of Voronezh)	15,4±1,8	69,8±4,5	21,1±5,0	767±59	13,8±1,9
32	Вдоль трассы М4 (Рамонский р-н) Along M4 highway (Ramonskiy district)	12,1±2,6	54,3±6,2	12,3±3,8	497±44	10,1±3,3
33	Вдоль трассы А144 (Аннинский р-н) Along A144 highway (Anninskiy district)	9,4±1,0	52,7±5,8	13,7±1,9	506±33	6,9±1,6
34	Вдоль трассы М4 (Павловский р-н) Along M4 highway (Pavlovskiy district)	9,8±1,7	44,3±6,1	10,8±3,9	418±37	10,2±2,2
35	Вдоль нескоростной дороги (Богучарский р-н) Along a low traffic country road (Bogucharskiy district)	9,9±2,1	18,8±3,5	14,1±2,6	452±48	12,6±2,4
36	Вдоль железной дороги Along the railroad	13,8±2,7	37,1±5,0	14,7±3,9	397±38	10,6±2,5
Допустимая удельная активность радионуклидов Permissible specific activity of radionuclides		200	400	-	-	-

Содержание тория-232 в заготовленных корнях одуванчика лекарственного характеризуется значениями удельной активности от 9,8 до 26,4 Бк/кг. Среднее значение удельной активности данного радионуклида для всех анализируемых образцов составило 14,1 Бк/кг. Удельная активность калия-40 варьировала от 329 до 876 Бк/кг при среднем значении 528 Бк/кг. Среднее значение удельной активности радия-226 составило 10,9 Бк/кг, варьируя от 5,3 до 14,9 Бк/кг. При этом значения предельно допустимой удельной активности естественных радиоизотопов (тория-232, калия-40 и радия-226) для растительного сырья в настоящее время не нормируются.

Полученные результаты определения удельной активности природных и естественных радионуклидов в данном растительном сырье отвечают закону непрерывного равномерного распределения. Несколько более высокими значениями удельной активности цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226, а также сумм показателей соответствия и по-

грешностей их определения, эффективной удельной активности природных радиоизотопов выделяются образцы, заготовленные вблизи ТЭЦ-1 «ВОГРЭС», химического предприятия ОАО «Воронежсинтезкаучук», вдоль низовья Воронежского водохранилища, а также на улице Воронежа, относящейся к Левобережному району города. Это можно объяснить тем, что данные территории сбора сырья располагаются в зоне выпадения осадка от выбросов ТЭЦ-1 «ВОГРЭС», более семи десятилетий функционировавшей на каменном угле, при сжигании которого в окружающую среду поступает ряд природных радионуклидов. На примере корней одуванчика лекарственного, заготовленных на указанных территориях, заметно увеличение удельных активностей тория-232, калия-40, цезия-137, радия-226 относительно среднерегиональных значений в 1,5–2 раза [22, 23].

Корреляционный анализ удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве и корнях одуванчика

лекарственного (табл. 2) показал наличие весьма заметной взаимосвязи, что подтвер-

дило преимущественное транспочвенное их загрязнение.

Таблица 2

Table 2

Коэффициенты корреляции между удельными активностями радионуклидов в почве и корнях одуванчика лекарственного

Correlation coefficients between specific activities of radionuclides in soil and dandelion roots

Радиоизотоп Radioisotope	Sr-90	Cs-137	Th-232	K-40	Ra-226
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	0,96	0,99	0,90	0,96	0,88

Показано (рис. 2–6), что при увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве возраст-

тала их удельная активность в корнях одуванчика лекарственного. Закономерности перехода описаны математическими зависимостями.

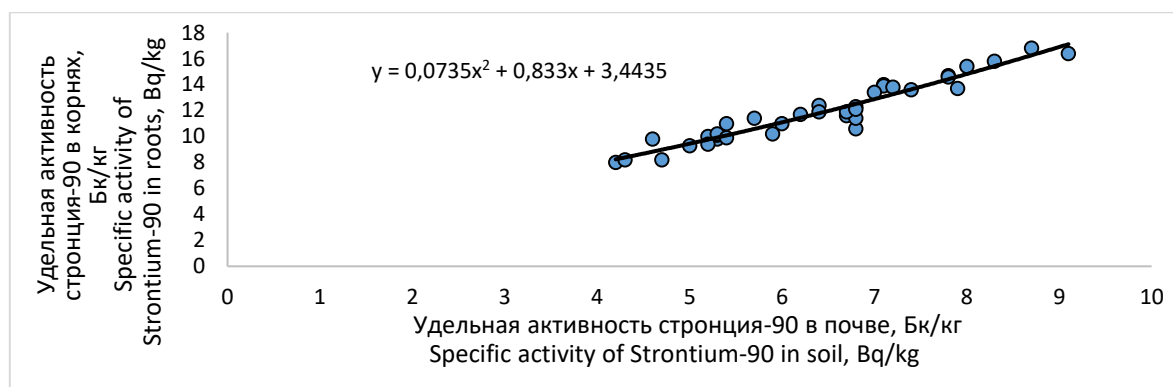


Рис. 2. Зависимость удельной активности стронция-90 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 2. Dependence of specific activity of Strontium-90 in dandelion roots on its specific activity in soil

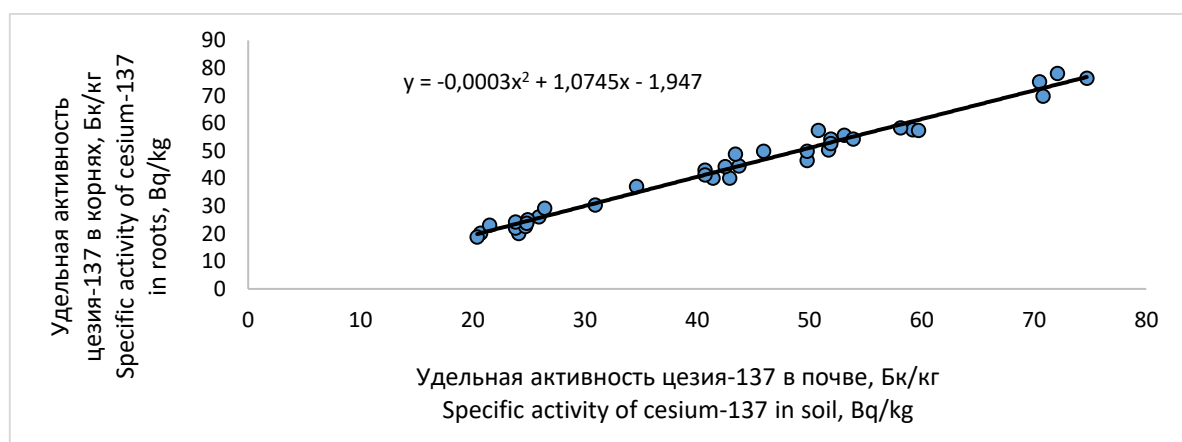


Рис. 3. Зависимость удельной активности цезия-137 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 3. Dependence of specific activity of Cesium-137 in dandelion roots on its specific activity in soil

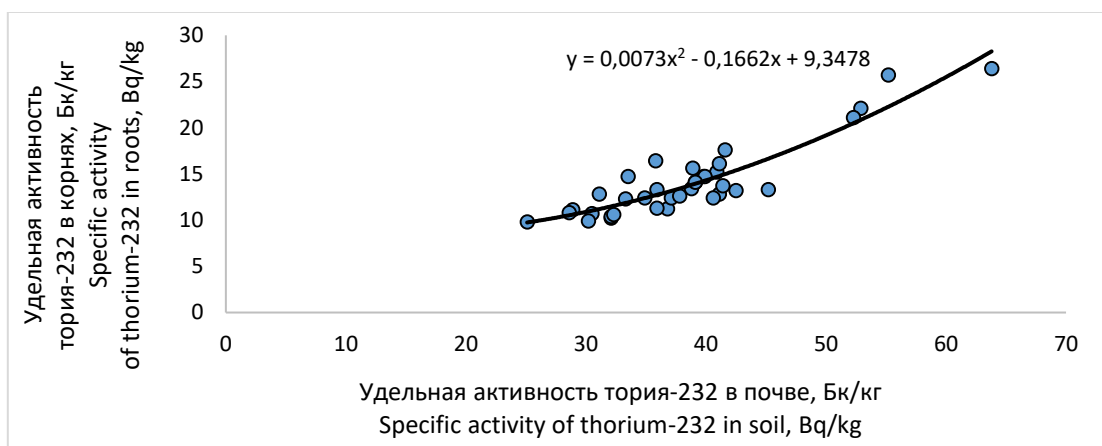


Рис. 4. Зависимость удельной активности тория-232 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 4. Dependence of specific activity of Thorium-232 in dandelion roots on its specific activity in soil

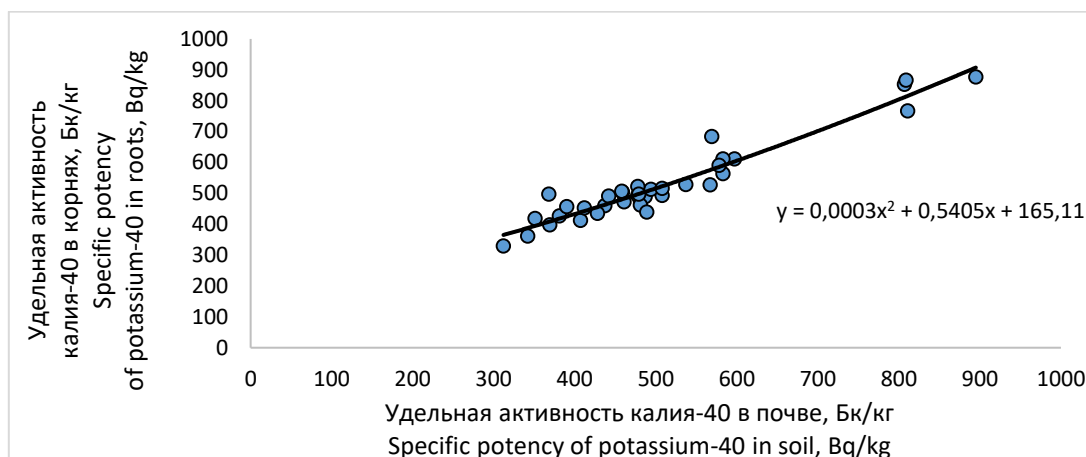


Рис. 5. Зависимость удельной активности калия-40 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 5. Dependence of specific activity of Potassium-40 in dandelion roots on its specific activity in soil



Рис. 6. Зависимость удельной активности радия-226 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 6. Dependence of specific activity of Radium-226 in dandelion roots on its specific activity in soil

Корни одуванчика лекарственного более склонны к аккумуляции из верхних слоев почв стронция-90 и радия-226: удельная активность данных радиоизотопов в растительном сырье значительно выше их активности в почве. Так, коэффициенты накопления стронция-90 варьируют от 1,56 до 2,13, а радия-226 – от 1,02 до 1,47 (табл. 3). На близком к 1,0 уровне в кор-

нях одуванчика лекарственного аккумулируются радиоизотопы калия и цезия. Коэффициенты накопления цезия-137 варьировали от 0,83 до 1,12, а калия-40 – от 0,90 до 1,35. Коэффициенты накопления тория-232 в корнях одуванчика лекарственного колебались на относительно невысоком уровне – от 0,29 до 0,51.

Таблица 3
Table 3

Коэффициенты накопления радионуклидов в образцах корней одуванчика
Accumulation coefficients of radionuclides in dandelion root samples

№ п/п	Район заготовки Herbal harvesting area	Sr-90	Cs-137	Th-232	K-40	Ra-226
<i>Контрольные территории Control areas</i>						
1	Воронежский биосферный заповедник Voronezh State Nature Biosphere Reserve	1,56	0,97	0,32	1,05	1,09
2	Хоперский заповедник Khopyor Nature Reserve	1,85	0,83	0,32	1,05	1,29
3	Борисоглебский район Borisoglebsky District	1,86	0,98	0,35	1,01	1,29
<i>Зона разработки медно-никелевых месторождений Copper-nickel deposit development area</i>						
4	С. Елань-Колено Elan-Koleno settlement	1,74	1,01	0,30	1,02	1,16
<i>Зона фоновых выпадений после аварии на Чернобыльской АЭС Background fallout zone after the Chernobyl accident</i>						
5	С. Нижнедевицк Nizhnedevitsk rural locality	1,80	0,93	0,33	0,99	1,14
6	Г. Острогжск Ostrogzhsk (town)	1,97	1,00	0,31	1,02	1,14
7	Г. Семилуки Semiluki (town)	1,88	0,97	0,31	0,97	1,24
<i>Зоны влияния Нововоронежской АЭС Zones influenced by Novovoronezh NPP</i>						
8	Г. Нововоронеж Novovoronezh (town)	1,90	1,01	0,31	1,00	1,35
9	ВЛЭ (Нововоронежский городской округ) Overhead power line (Novovoronezhsky urban district)	1,73	0,96	0,33	1,03	1,27
<i>Агроценозы Воронежской области Agrocenoses of the Voronezh region</i>						
10	Лискинский р-н Liskinskiy district	1,91	1,02	0,39	1,06	1,15
11	Ольховатский р-н Ol'khovatskiy district	1,83	0,97	0,29	1,04	1,10

12	Подгоренский р-н Podgorenskiy district	1,68	1,06	0,31	1,05	1,21
13	Петропавловский р-н Petrovavlovskiy district	2,04	1,11	0,33	0,93	1,15
14	Грибановский р-н Gribanovskiy district	2,00	0,93	0,37	1,10	1,11
15	Хохольский р-н Khokhol'skiy district	1,73	1,05	0,37	1,20	1,08
16	Новохоперский р-н Novokhoperskiy district	1,89	0,92	0,33	1,09	1,18
17	Репьевский р-н Rep'evskiy district	1,87	1,13	0,36	1,02	1,23
18	Воробьевский р-н Vorob'evskiy district	1,91	1,07	0,37	1,11	1,54
19	Панинский р-н Paninskiy district	1,96	0,94	0,27	0,96	1,34
20	Верхнехавский р-н Verkhnekhavskiy district	1,90	1,05	0,29	0,90	1,31
21	Эртильский р-н Ertil'skiy district	1,93	0,98	0,40	1,04	1,32
22	Россошанский район Rossoshanskiy district	1,78	1,12	0,37	0,97	1,52
<i>Урбоценозы Воронежской области Urbocenososes of the Voronezh Region</i>						
23	Вблизи ОАО «Минудобрения» (г. Россошь) Near Minudobriya JSC (Rossoch)	1,94	1,01	0,42	1,02	1,38
24	Вблизи ООО «Бормаш» (г. Поворино) Near Bormash LLC (Povorino)	1,92	1,02	0,38	1,12	1,10
25	Г. Борисоглебск Borisoglebsk (town)	1,92	1,01	0,41	1,02	1,26
26	Г. Калач Kalach (town)	1,81	0,96	0,33	0,98	1,38
27	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж) Near Vogres Thermal Power Plant (city of Voronezh)	1,86	1,02	0,49	0,98	1,10
28	Вблизи ООО «Сибур» (г. Воронеж) Near Sibur LLC (city of Voronezh)	1,91	1,08	0,51	1,06	1,05
29	Вдоль водохранилища (г. Воронеж) Along the reservoir (city of Voronezh)	1,84	1,07	0,46	1,07	1,02
30	Вблизи аэропорта Near the airport	1,73	1,09	0,46	1,17	1,14
31	Улица г. Воронежа (ул. Ленинградская) Leningradskaya St. (city of Voronezh)	1,93	0,99	0,45	0,95	1,07
32	Вдоль трассы М4 (Рамонский р-н) Along M4 highway (Ramonskiy district)	1,78	1,01	0,37	1,35	1,31
33	Вдоль трассы А144 (Аннинский р-н) Along A144 highway (Anninskiy district)	1,81	1,02	0,33	1,10	1,47
34	Вдоль трассы М4 (Павловский р-н) Along M4 highway (Pavlovskiy district)	2,13	1,04	0,38	1,19	1,46

35	Вдоль нескоростной дороги (Богучарский р-н) Along a low traffic country road (Bogucharskiy district)	1,83	0,92	0,36	1,10	1,35
36	Вдоль железной дороги Along the railroad	1,92	1,07	0,44	1,17	1,36
Среднее для Воронежской области Average for Voronezh region		1,86	1,01	0,37	1,05	1,24

Отмечена тенденция к снижению коэффициентов накопления цезия-137, стронция-90, калия-40, радия-226 в корнях одуванчика лекарственного при увеличении их удельной активности в почве, что позволило сделать вывод о наличии физиологических механизмов регуляции их поступления в растение.

При этом коэффициенты накопления тория-232, наоборот, возрастали, что свидетельствовало о возможности их высокого накопления в лекарственном растительном сырье (рис. 7–11).

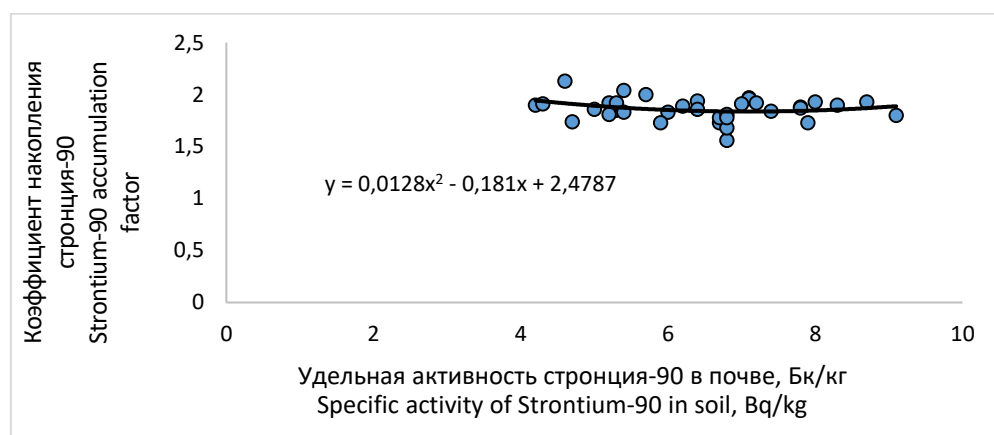


Рис. 7. Зависимость коэффициентов накопления стронция-90 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 7. Dependence of Strontium-90 accumulation factor in dandelion roots on its specific activity in soil

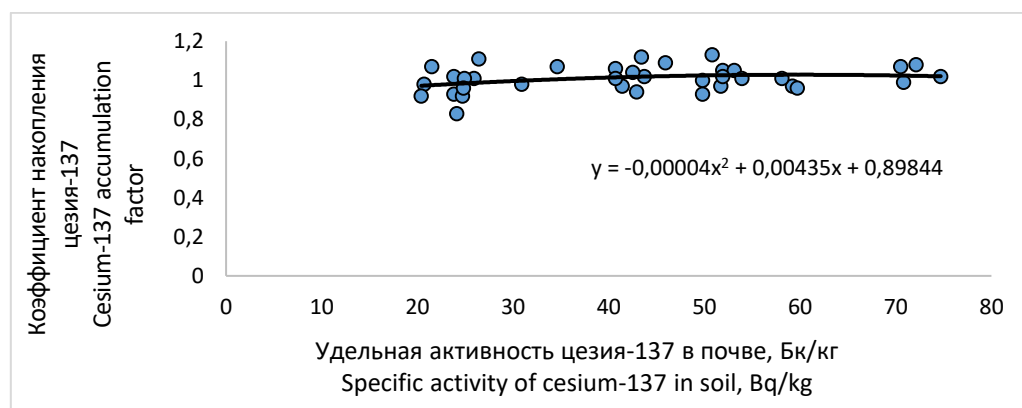


Рис. 8. Зависимость коэффициентов накопления цезия-137 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 8. Dependence of the Cesium-137 accumulation factor in dandelion roots on its specific activity in soil

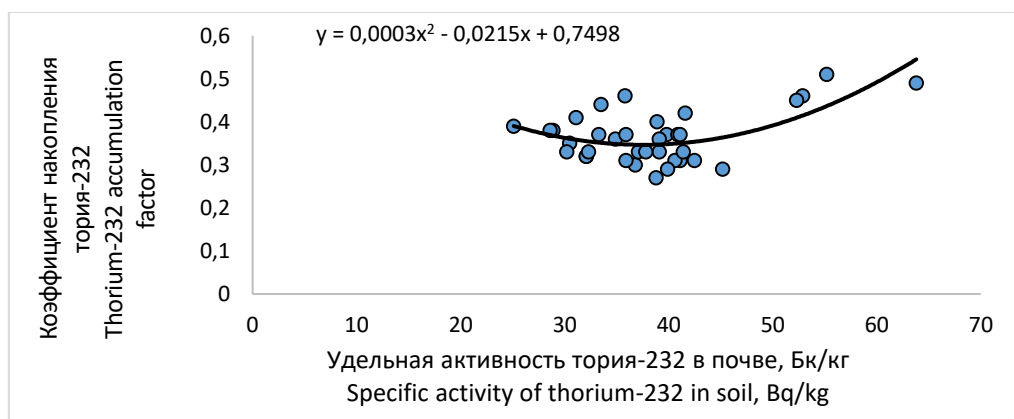


Рис. 9. Зависимость коэффициентов накопления тория-232 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 9. Dependence of Thorium-232 accumulation factor in dandelion roots on its specific activity in the soil

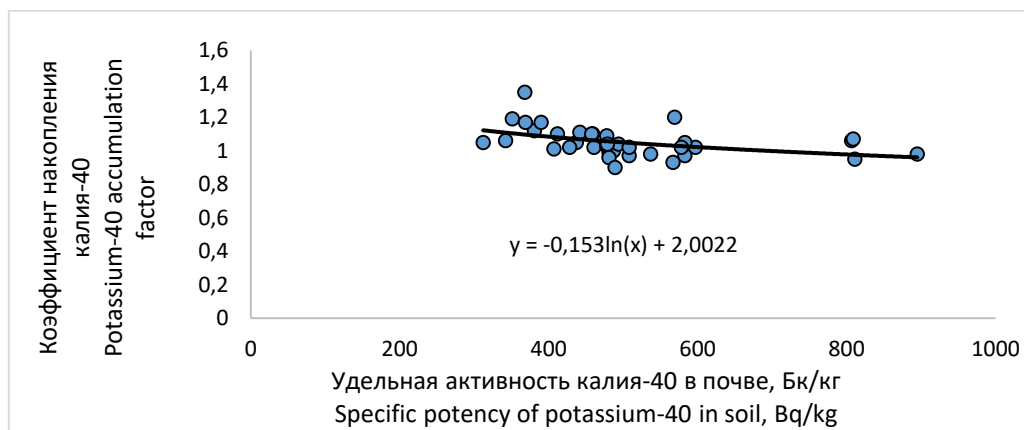


Рис. 10. Зависимость коэффициентов накопления калия-40 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 10. Dependence of Potassium-40 accumulation factor in dandelion roots on its specific activity in soil

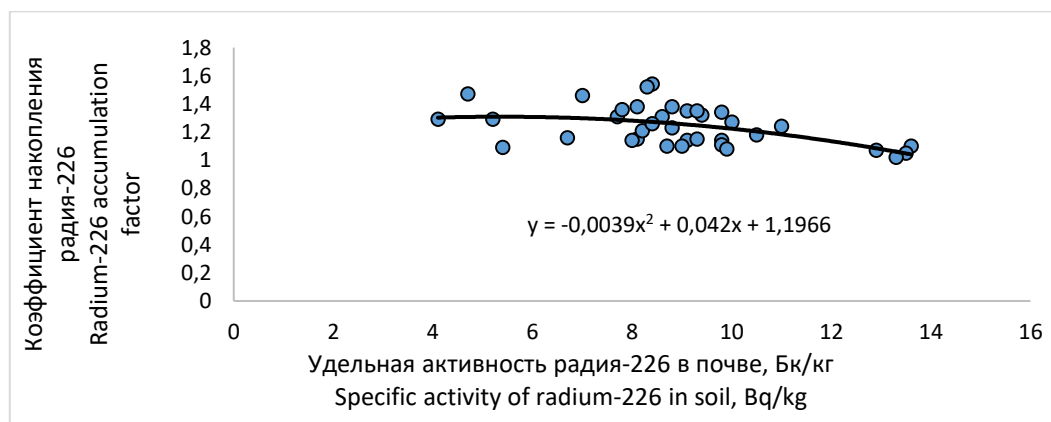


Рис. 11. Зависимость коэффициентов накопления радия-226 в корнях одуванчика лекарственного от его удельной активности в почве

Fig. 11. Dependence of Radium-226 accumulation factor in dandelion roots on its specific activity in soil

Заключение. Все изученные образцы корней одуванчика лекарственного, заготовленные в естественных и искусственных фитocenозах Воронежской области, соответствуют существующим требованиям радиационной безопасности. Полученные результаты определения удельной активности природных и естественных радионуклидов в растительном сырье отвечают закону непрерывного равномерного распределения. Детальный анализ корреляционной зависимости удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве и корнях показал наличие тесной взаимосвязи, что подтверждает преимущественное транспоч-

венное радионуклидное загрязнение изучаемого лекарственного растительного сырья. При увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве возрастала их удельная активность в корнях, однако интенсивность их накопления в растительном сырье преимущественно снижалась. Закономерности перехода описаны математическими зависимостями с максимальным коэффициентом достоверности аппроксимации. Проводимые исследования вносят вклад в природоохранное направление фармации и экологии, связанное с ценными растительными ресурсами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Нечаева Е.Г., Белозерцева И.А., Напрасникова Е.В.* Мониторинг и прогнозирование вещественно-динамического состояния геосистем сибирских регионов. Новосибирск: Наука; 2010. 315.
2. *Дьякова Н.А.* Экологическая оценка сырьевых ресурсов лекарственных растений Воронежской области. Воронеж: Цифровая полиграфия; 2022. 264.
3. *Арзамасцев А.П., Коваленко Л.И., Родионова Г.М., Чумакова З.В., Зрелова Л.В.* Основы экологии и охраны природы. Москва: Медицина; 2008. 416.
4. *Дьякова Н.А.* Изучение накопления радионуклидов лекарственным растительным сырьем Центрального Черноземья. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022; 21 (3): 170–175.
5. *Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П.* Оценка содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье Центрального Черноземья и их влияния на накопление биологически активных веществ. Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54 (6): 68–72.
6. *Терешкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А.* Оценка риска радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья. Фармация. 2011; 7: 3–6.
7. *Jablonskikh L.A.* Content and vertical distribution of heavy metals and radionuclides in hydromorphic Soils of the Forest Steppe. Eurasian Soil science. 1999; 32 (4): 394–403.
8. *Neverova O.A., Egorova I.N.* Assessment of radionuclide pollution of rosa majalis herrm fruits in the circumstances of the anthropologically disordered Kuznetsk basin areas. Advances in Environmental Biology. 2014; 8 (13): 414–418.
9. *Куркин В.А.* Фармакогнозия. Самара: Офорт; 2004. 1180.
10. *Путырский И.Н., Прохоров В.Н.* Универсальная энциклопедия лекарственных растений. Москва: Махаон; 2000. 656.
11. *Клинская Е.О.* Оценка загрязнения окружающей среды Биробиджана по содержанию свинца в одуванчике лекарственном (*Taraxacum officinale*). Региональные проблемы. 2005; 6-7: 73–76.
12. *Krolak E., Marciniuk J., Popijantus K., Wasilczuk P., Kasprzykowski Z.* Environmental Factors Determining the Accumulation of Metals: Cu, Zn, Mn and Fe in Tissues of *Taraxacum* sp. sect. *Taraxacum*. Bull Environ Contam Toxicol. 2018; 101 (1): 68–74.
13. *Васильева Т.Н., Брудастов Ю.А.* Потенциальные фитоаккумуляторы металлов-полютантов урбанизированных почв города Оренбурга. Вестник ОГУ. 2011; 6 (125): 142–146.
14. *Позняк С.С.* Содержание некоторых тяжелых металлов в растительности полевых и луговых агрофитocenозов в условиях техногенного загрязнения почвенного покрова. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2011; 1 (13): 123–137.

15. Попов А.И., Егорова И.Н. Состояние ресурсной базы дикорастущих лекарственных растений Мариинского, Тяжинского и Чебулинского районов Кемеровской области. Химико-фармацевтический журнал. 1992; 26 (3): 71–73.
16. Калдыбаев Б.К. Содержание стронция-90 и цезия-137 в отдельных видах дикорастущих растений Прииссыккуля. Наука и новые технологии. 2010; 1: 59–61.
17. Воробьев Г.В., Алябьев А.Ю., Якушенкова Т.П., Ибрагимова К.К. Особенности метаболизма одуванчика лекарственного в условиях загрязнения атмосферы автомобильным транспортом. Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2013; 2 (78): 39–44.
18. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Т. 2. Москва: ФЭМБ; 2018. 1423.
19. Сливкин А.И., Великанова Н.А., Гапонов С.П. Изучение особенностей накопления радионуклидов из почв лекарственными растениями *Polygonum aviculare* и *Plantago major*, произрастающими в городе Воронеже и его окрестностях. Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: материалы международной научно-практической конференции. Воронеж; 2013: 510–513.
20. Сливкин А.И., Великанова Н.А., Гапонов С.П. Изучение радиационной безопасности лекарственного растительного сырья в городе Воронеже и его окрестностях на примере травы горца птичьего и листьев подорожника большого. Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: материалы международной научно-практической конференции. Воронеж; 2013: 513–515.
21. Dyakova N., Gaponov S., Slivkin Al., Chupandina El. Accumulation of artificial and natural radionuclides in medicinal plant material in the Central Black Soil Region of Russia. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019; 7: 94–96.
22. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П., Самылина И.А. Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья Воронежской области на примере корней лопуха обыкновенного. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016; 3: 110–115.
23. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Изучение радионуклидного загрязнения лекарственного сырья Воронежской области на примере листьев подорожника большого и листьев крапивы двудомной. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017; 2: 118–123.

Поступила в редакцию 27.02.2023; принята 15.10.2024.

Автор

Дьякова Нина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394007, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

Образец цитирования

Дьякова Н.А. Особенности накопления радионуклидов в подземных органах растений урбанофлоры Центрального Черноземья на примере корней одуванчика лекарственного. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 179–195. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-179-195.

CHARACTERISTICS OF RADIONUCLIDE ACCUMULATION IN DANDELION ROOTS IN THE CENTRAL BLACK EARTH REGION

N.A. D'yakova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

*The aim of the study is to examine accumulation patterns of natural and man-made radioactive isotopes in dandelion roots (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.), harvested in different areas of the Voronezh region.*

Materials and Methods. Under experiment, the specific activity of the main long-lived artificial radioisotopes (cesium-137, strontium-90) and naturally occurring radionuclides (thorium-232, potassium-40, radium-226) was determined in the samples of top soil and dandelion roots using a MKGB-01 RADEK spectrometer-radiometer.

Results. All the studied samples of dandelion roots conform to the existing radiation safety requirements (first group). With the increase in the specific activity of strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, and radium-226 in the soil, their specific activity in plant roots also increased. Correlation analysis of the specific activity of man-made and natural radionuclides in the soil and roots demonstrated a very noticeable correlation, which confirmed the predominant trans-soil root contamination. The calculated accumulation factors of radionuclides in dandelion roots showed fast accumulation of strontium-90 and radium-226 from soils. The specific activity of these radioisotopes in medicinal plant raw materials was significantly higher than that in soil. A detailed analysis of the dependence of the calculated accumulation coefficients of natural and man-made radioisotopes in dandelion roots allowed us to note the tendencies towards their decrease with an increase in the specific activity of the radionuclide in soil. This fact indicates the existence of physiological mechanisms regulating their accumulation in plant roots. The transition patterns of the studied natural and man-made radionuclides are described by mathematical dependencies with the maximum coefficient of approximation reliability.

Key words: Voronezh region, dandelion, strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Nechaeva E.G., Belozertseva I.A., Naprasnikova E.V. *Monitoring i prognozirovaniye veshchestvenno-dinamicheskogo sostoyaniya geosistem sibirskikh regionov* [Monitoring and forecasting of the substance-dynamic state of geosystems in the Siberian regions]. Novosibirsk: Nauka; 2010. 315 (in Russian).
2. D'yakova N.A. *Ekologicheskaya otsenka syr'evykh resursov lekarstvennykh rasteniy Voronezhskoy oblasti* [Ecological assessment of raw material resources of medicinal plants in the Voronezh region]. Voronezh: Tsifrovaya poligrafiya; 2022. 264 (in Russian).
3. Arzamastsev A.P., Kovalenko L.I., Rodionova G.M., Chumakova Z.V., Zrelava L.V. *Osnovy ekologii i okhrany prirody* [Fundamentals of Ecology and Nature Conservation]. Moscow: Meditsina; 2008. 416 (in Russian).
4. D'yakova N.A. *Izuchenie nakopleniya radionuklidov lekarstvennym rastitel'nym syr'em Tsentral'nogo Chernozem'ya* [Study of accumulation of radionuclides by medicinal plant materials in the Central Black Earth Region]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2022; 21 (3): 170–175 (in Russian).
5. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Otsenka sodержaniya radionuklidov v lekarstvennom rastitel'nom syr'e Tsentral'nogo Chernozem'ya i ikh vliyaniya na nakoplenie biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Assessment of radionuclide contents in medicinal plant raw materials of the Central Black Earth Region and their impact on accumulation of biologically active compounds]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2020; 54 (6): 68–72 (in Russian).
6. Tereshkina O.I., Rudakova I.P., Samylina I.A. *Otsenka riska radionuklidnogo zagryazneniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya* [Risk assessment of radionuclide contamination of medicinal plant raw materials]. *Farmatsiya*. 2011; 7: 3–6 (in Russian).
7. Jablonskikh L.A. *Content and vertical distribution of heavy metals and radionuclides in hydromorphic Soils of the Forest Steppe*. *Eurasian Soil science*. 1999; 32 (4): 394–403.

8. Neverova O.A., Egorova I.N. Assessment of radionuclide pollution of rosa majalis herrm fruits in the circumstances of the anthropologically disordered Kuznetsk basin areas. *Advances in Environmental Biology*. 2014; 8 (13): 414–418.
9. Kurkin V.A. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Samara: Ofort; 2004. 1180 (in Russian).
10. Putyrskiy I.N., Prokhorov V.N. *Universal'naya entsiklopediya lekarstvennykh rasteniy* [Universal encyclopedia of medicinal plants]. Moscow: Makhaon; 2000. 656 (in Russian).
11. Klinskaya E.O. Otsenka zagryazneniya okruzhayushchey sredy Birobidzhana po sodержaniyu svintsya v oduvanchike lekarstvennom (*Taraxacum officinale*) [Evaluation of Birobidzhan environmental pollution by the lead content in dandelion (*Taraxacum officinale*)]. *Regional'nye problemy*. 2005; 6-7: 73–76 (in Russian).
12. Krolak E., Marciniuk J., Popijantus K., Wasileczuk P., Kasprzykowski Z. Environmental Factors Determining the Accumulation of Metals: Cu, Zn, Mn and Fe in Tissues of *Taraxacum* sp. sect. *Taraxacum*. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2018; 101 (1): 68–74.
13. Vasil'eva T.N., Brudastov Yu.A. Potentsial'nye fitoakkumulyatory metallov-polyutantov urbanizirovannykh pochv goroda Orenburga [Potential phytoaccumulators of pollutant metals in urbanized soils of Orenburg]. *Vestnik OGU*. 2011; 6 (125): 142–146 (in Russian).
14. Poznyak S.S. Soderzhanie nekotorykh tyazhelykh metallov v rastitel'nosti polevykh i lugovykh agrofittotsenozov v usloviyakh tekhnogennoy zagryazneniya pochvennogo pokrova [Heavy metal concentration in plants of field and meadow agrophytocenoses under technogenic contamination of soil cover]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2011; 1 (13): 123–137 (in Russian).
15. Popov A.I., Egorova I.N. Sostoyanie resursnoy bazy dikorastushchikh lekarstvennykh rasteniy Mariinskogo, Tyazhinskogo i Chebulinskogo rayonov Kemerovskoy oblasti [Resource base of wild medicinal plants of the Mariinsky, Tyazhinsky and Chebulinsky districts, Kemerovo region]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 1992; 26 (3): 71–73 (in Russian).
16. Kaldybaev B.K. Soderzhanie strontsiya-90 i tseziya-137 v odel'nykh vidakh dikorastushchikh rasteniy Priissykkul'ya [Concentration of strontium-90 and cesium-137 in some wild plants of the Issyk-Kul region]. *Nauka i novye tekhnologii*. 2010; 1: 59–61 (in Russian).
17. Vorob'ev G.V., Alyab'ev A.Yu., Yakushenkova T.P., Ibragimova K.K. Osobennosti metabolizma oduvanchika lekarstvennogo v usloviyakh zagryazneniya atmosfery avtomobil'nyim transportom [Characteristics of metabolism of *Taraxacum officinale* metabolism under air pollution caused by motor transport]. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva*. 2013; 2 (78): 39–44 (in Russian).
18. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Izdanie XIV. T. 2. Moscow: FEMB; 2018. 1423 (in Russian).
19. Slivkin A.I., Velikanova N.A., Gaponov S.P. Izuchenie osobennostey nakopleniya radionuklidov iz pochv lekarstvennymi rasteniyami *Polygonum aviculare* i *Plantago major*, proizrastayushchimi v gorode Voronezhe i ego okrestnostyakh [Characteristics of radionuclide accumulation from soils by medicinal plants *Polygonum aviculare* and *Plantago major* growing in Voronezh and the Voronezh region]. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya Sozdanie novykh fiziologicheskii aktivnykh veshchestv: materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Ways and forms of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances: Proceedings of the international science-to-practice conference]. Voronezh; 2013: 510–513 (in Russian).
20. Slivkin A.I., Velikanova N.A., Gaponov S.P. Izuchenie radiatsionnoy bezopasnosti lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya v gorode Voronezhe i ego okrestnostyakh na primere travy gortsa ptich'ego i list'ev podorozhnika bol'shogo [Study of radiation safety of medicinal plant raw materials in Voronezh and the Voronezh region (knotgrass herb and plantain leaves)]. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Sozdanie novykh fiziologicheskii aktivnykh veshchestv: materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Ways and forms of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances: Proceedings of the international science-to-practice conference]. Voronezh; 2013: 513–515 (in Russian).
21. Dyakova N., Gaponov S., Slivkin A.I., Chupandina E.I. Accumulation of artificial and natural radionuclides in medicinal plant material in the Central Black Soil Region of Russia. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019; 7: 94–96.

22. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Samylina I.A. Otsenka radionuklidnogo zagryazneniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya Voronezhskoy oblasti na primere korney lopukha obyknovennogo [Assessment of radionuclide contamination of medicinal plant raw materials in the Voronezh region (roots of common burdock)]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 3: 110–115 (in Russian).
23. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Izuchenie radionuklidnogo zagryazneniya lekarstvennogo syr'ya Voronezhskoy oblasti na primere list'ev podorozhnika bol'shogo i list'ev krapivy dvudomnoy [Study of radionuclide contamination of medicinal raw materials of the Voronezh region (plantain and stinging nettle leaves)]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2017; 2: 118–123 (in Russian).

Received February 27, 2023; accepted October 15, 2024.

Information about the author

D'yakova Nina Alekseevna, Doctor of Sciences (Pharmaceutics), Associate Professor, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutics, Voronezh State University. 394007, Russia, Voronezh, Universitetskaya sq., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

For citation

D'yakova N.A. Osobennosti nakopleniya radionuklidov v podzemnykh organakh rasteniy urbanoflory Tsentral'nogo Chernozem'ya na primere korney oduvanchika lekarstvennogo [Characteristics of radionuclide accumulation in dandelion roots in the Central Black Earth Region]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 4: 179–195. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-179-195 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru