

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 1

2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор	— главный редактор (Курск)	Т.А. Ишунина, П.В. Калущий,	д.м.н., профессор (Курск) д.м.н., профессор (Курск)
П.В. Ткаченко, д.м.н., доцент	— зам. главного редактора (Курск)	А.В. Караулов,	академик РАН (Москва)
И.И. Бобынцев, д.м.н., профессор	— ответственный секретарь (Курск)	Т.Л. Киселева,	д.ф.н., профессор (Москва)
А.И. Бежин,	д.м.н., профессор (Курск)	Т.В. Кудрявцева,	д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Гайворонский,	д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	В.Г. Кукес,	академик РАН (Москва)
А.П. Гесасе,	профессор (Танзания)	В.Б. Ласков,	д.м.н., профессор (Курск)
В.К. Гостищев,	академик РАН (Москва)	Н.Н. Маслова,	д.м.н., профессор (Смоленск)
В.В. Гриневич,	профессор (Германия)	В.П. Михин,	д.м.н., профессор (Курск)
К.Г. Гуревич,	профессор РАН (Москва)	А.Ю. Миронов,	д.м.н., профессор (Москва)
М.М. Гурова,	д.м.н., доцент (Белгород)	М.З. Нариманян,	профессор (Армения)
Р.К. Гутierrez,	профессор (Бразилия)	С.В. Поветкин,	д.м.н., профессор (Курск)
И.И. Долгушин,	академик РАН (Челябинск)	А.В. Полоников,	д.м.н., профессор (Курск)
А.А. Должилов,	д.м.н., профессор (Белгород)	Г.В. Порядин,	член-корр. РАН (Москва)
И.Л. Дроздова,	д.ф.н., доцент (Курск)	А.А. Савин,	д.м.н., профессор (Москва)
А.В. Иванов,	д.м.н., профессор (Курск)	Б.С. Суковатых,	д.м.н., профессор (Курск)
В.П. Иванов,	д.м.н., профессор (Курск)	И.Г. Хмелевская,	д.м.н., профессор (Курск)
А.К. Иорданишвили,	д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	О.Л. Чугунова,	д.м.н., профессор (Москва)
		В.К. Шорманов,	д.ф.н., профессор (Курск)

Учредитель и издатель: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Редакция:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»
Тел. (4712) 58-81-48
Факс (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
<http://www.kursk-vestnik.ru>

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473.
Цена – свободная.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

Знаком информационной продукции не маркируется.

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (Свидетельство о регистрации: ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г. – печатное издание).

Периодичность: 4 раза в год

Оригинал-макет: Издательство Курского государственного медицинского университета

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 12,5.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 23.03.2020.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Заказ № 262(Г).

Дата выхода в свет 27.03.2020.

Индексация: ПИНЦ (Science Index), Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, ВИНТИ РАН, Соционет, OCLC WorldCat, Dimensions, ROAD, Lens.Org, Research4Life, Российская книжная палата.

© Редколлегия Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье» (составитель), 2020 г.

KURSK SCIENTIFIC AND PRACTICAL BULLETIN

“MAN AND HIS HEALTH”

A quarterly reviewed journal

Established in 1998

№ 1

2020

EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Editor-in-chief (Kursk)	P.V. Kalutsky, A.V. Karaulov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk) Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
P.V. Tkachenko, <i>PhD, MD, Associate Professor</i>	– Deputy Editor-in-chief (Kursk)	T.L. Kiseleva,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor (Moscow)
I.I. Bobyntsev, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Executive secretary (Kursk)	T.V. Kudryavtseva,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)
A.I. Bezhin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	V.G. Kukes,	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
I.V. Gayvoronsky,	Professor (St. Petersburg)	V.B. Laskov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.P. Gesase,	Professor (Tanzania)	N.N. Maslova,	PhD, MD, Full Professor (Smolensk)
M.M. Gurova,	PhD, MD, Associate Professor (Belgorod)	V.P. Mikhin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
V.K. Gostishchev,	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)	A.Yu. Mironov,	Professor (Moscow)
V. Grinevich,	Professor (Germany)	M.Z. Narimanyan,	Professor (Armenia)
K.G. Gurevich,	Professor of Russian Academy of Sciences (Moscow)	S.V. Povetkin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
R.C. Gutierre,	Professor (Brazil)	A.V. Polonikov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
I.I. Dolgushin,	Academician of Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)	G.V. Poryadin,	Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
A.A. Dolzhikov,	PhD, MD, Full Professor (Belgorod)	A.A. Savin,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
I.L. Drozdova,	PhD, Doctor of Pharmacy (Kursk)	B.S. Sukovatykh,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	I.G. Khmelevskaya,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
V.P. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	O.L. Chugunova,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
A. K. Iordanishvili,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)	V.K. Shormanov,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor (Kursk)
T.A. Ishunina,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)		

Founder and publisher: Kursk State Medical University, the Ministry for Healthcare of Russian Federation

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific journals, recommended by the Higher Attestation Commission of Russian Federation to publish original research results for Doctoral and PhD theses

Editorial Board Office:

3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Editorial office of the journal "Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health»"
Tel. (4712) 58-81-48
Fax (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
<http://www.kursk-vestnik.ru>

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473.
The price – free.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

Registered by the Ministry for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communication of Russian Federation (Certificate of registration: PI No 77-3066 of 10.04.2000)

Publication Frequency: Quarterly

Publisher:

Kursk State Medical University,
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
License: LR No 020862 dated to 30.04.99.

Signed to print 23.03.2020.
Format 60x84/8. C.p.l. 12.5.
1000 copies.

Printed in the Printing House of Kursk State Medical University
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Order no 262(G).
Date of publication 27.03.2020.

The journal is indexed: Science Index, Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, All Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI) of Russian Academy of Sciences, Socionet, OCLC WorldCat, Dimensions, ROAD, Research4Life, Lens.Org, Russian Book Chamber.

© Editorial board of Kursk Scientific and Practical Bulletin
«Man and his health» (compiler), 2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Груздева А.А., Ильин М.В.

Комплаентность, социально-психологический профиль и удовлетворенность пациентов пожилого и старческого возраста оказанием кардиологической помощи в условиях стационара 4

Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Мурадян В.Ф., Азаров А.М., Суковатых М.Б., Лапинас А.А., Хачатрян А.Р.

Эффективность эндоваскулярных способов лечения проксимальных тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания 13

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Иорданишвили А.К., Орлов А.К., Сафронов С.В., Смольнякова А.В.

Морфологическое строение твердых тканей зубов у взрослых людей разных возрастных групп с чувствительным дентином 21

Тарасова А.П., Покровский М.В., Даниленко Л.М.

Инкретиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда.. 29

Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., Данькова И.В., Михельсон А.А.

Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия 37

Должиков А.А., Бобынцев И.И., Бельх А.Е., Шевченко О.А., Победа А.С., Должикова И.Н., Бибики П.И.

Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза 43

Смирнова В.О., Чирский В.С., Гайворонский И.В., Кушнарев В.А., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.Ф.

Морфологические характеристики резидуальной опухоли молочной железы 58

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Чувашова Д.П., Губайдуллин А.Т., Егорова С.Н.

Исследование структуры и технологических характеристик фармацевтических субстанций рабепразола натрия 67

Новикова В.В.

Поиск новых антимикотических средств: основные тенденции и проблемы 75

Имачуева Д.Р., Серебряная Ф.К.

Результаты сравнительного аминокислотного анализа видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа 82

Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С.

Исследования в области спектрофотометрического анализа нового лекарственного препарата «Метроклотримазоль», приготовленного на титансодержащей основе..... 89

CLINICAL MEDICINE

Gruzdeva A.A., Ilyin M.V.

Compliance, social and psychological profile and satisfaction with cardiological care during in-patient hospitalization in elderly and senile patients 4

Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Muradyan V.F., Azarov A.M., Sukovatykh M.B., Lapinas A.A., Khachatryan A.R.

Efficiency of endovascular methods in managing late proximal deep vein thrombosis..... 13

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

Iordanishvili A.K., Orlov A.K., Safronov S.V., Smolnyakova A.V.

Morphological structure of hard dental tissues with sensitive dentin in adults of different age..... 21

Tarasova A.P., Pokrovsky M.V., Danilenko L.M.

Incretin peptides: new targets in correction of ischemic-reperfusion myocardial damages..... 29

Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I., Dankova I.V., Mikhelson A.A.

Immunohistochemical and morphometric analysis of thin endometrium 37

Dolzhikov A.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Shevchenko O.A., Pobeda A.S., Dolzhikova I.N., Bibik P.I.

Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye 43

Smirnova V.O., Chirsky V.S., Gaivoronsky I.V., Kushnarev V.A., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.F.

Morphological characteristics of residual tumor of breast..... 58

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chuvashova D.P., Gubaidullin A.T., Egorova S.N.

Research of structure and technological characteristics of pharmaceutical substances of rabeprazole sodium..... 67

Novikova V.V.

Search for new antimycotic agents: main trends and problems 75

Imachueva D.R., Serebryanaya F.K.

The results of the comparative amino acid analysis of species of hedysarum growing in the North Caucasus 82

Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S.

Research in the field of spectrophotometric analysis of a new titaniferous drug "Metroclotrimazole" 89

КОМПЛАЕНТНОСТЬ, СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ОКАЗАНИЕМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

© Груздева А.А.¹, Ильин М.В.²

¹ Окружная больница Костромского округа № 1 (ОБ КО № 1)

Россия, 156002, Костромская область, г. Кострома, ул. Спасокукоцкого, д. 29/62

² Ярославский государственный медицинский университет (ЯГМУ)

Россия, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Цель исследования – изучение комплаентности, социально-психологического профиля и удовлетворенности пациентов пожилого и старческого возраста оказанием кардиологической помощи в условиях круглосуточного стационара.

Материалы и методы. В исследование включены 400 пациентов пожилого и старческого возраста, находившихся на стационарном лечении в ОГБУЗ Окружная больница Костромского округа № 1. Оценивали комплаентность пациентов, их социально-психологический профиль. Определяли тип темперамента пациентов, ценностные ориентации, уровень коммуникативности. Исследовали индивидуальную стратегию и тактику поведения пациентов в конфликтной ситуации, уровень мотивации пациентов к успеху в лечении.

Результаты. Пациенты старческого возраста более критично, чем люди пожилого возраста, оценивают оказанную помощь, у них чаще отмечаются крайние уровни комплаентности, что может выражаться либо «в слепом» выполнении рекомендаций врачей, либо в их частичном или полном игнорировании и недоверии к врачебным назначениям. Социально-психологическими факторами, негативно влияющими на формирование удовлетворенности пациентов пожилого и старческого возраста оказанной помощью кардиологического профиля в условиях стационара, являются меланхолический тип темперамента, крайние уровни коммуникативности, противоборствующий стиль поведения в конфликте, подозрительный стиль межличностных отношений, высокий уровень мотивации к успеху в лечении.

Заключение. При работе с пациентами следует учитывать их личностные особенности, проводить этапное психологическое консультирование с формированием психологического портфолио пациента.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст; комплаентность; удовлетворенность медицинской помощью; психологический профиль.

Груздева Анна Андреевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением, ОБ КО № 1, г. Кострома. ORCID iD: 0000-0002-0779-7003. E-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

Ильин Михаил Витальевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD: 0000-0001-6278-374X. E-mail: dekanat-2011@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Одной из серьезных проблем организации помощи пациентам пожилого и старческого возраста является повышение их участия в выполнении врачебных рекомендаций (комплаентности) и обеспечение адекватной оценки ими оказанной помощи (удовлетворенности), что особенно актуально для больных кардиологического профиля, поскольку она, с одной стороны, связана с массой субъективно переживаемых страданий (боль, слабость, перебои в сердце, чувство страха, одышка), а с другой – необходимостью непосредственного участия пациента в самоконтроле и выполнении рекомендаций врачей [1, 3, 4, 11].

Многочисленные исследования зарубежных авторов, проводимые на протяжении последних 30 лет, продемонстрировали медико-экономическую и медико-социальную значимость комплаенса пациентов в обеспечении результативности медицинской помощи [12-19]. Следует отметить, что исследования по изучению удовлетворенности пациентов оказанной помощью

не отражают особенности мнения лиц пожилого и старческого возраста относительно кардиологической помощи в условиях стационара, а исследования по вопросам комплаенса пациентов в этой возрастной группе не отражают роль психологических факторов в его реализации.

В современной медицинской науке широкое распространение получил пациенториентированный подход, основанный на гуманистическом принципе, который провозглашает право каждого человека быть самим собой, сохранять свою целостность и уникальность, быть свободным в выборе решений, творить свою жизнь и нести за нее ответственность [2, 9]. В процессе старения большинство сенсорных функций у человека существенно ухудшается. Для людей пожилого и старческого возраста характерны специфические изменения в личностно-эмоциональной сфере, которые могут отражаться на их восприятии медицинских вмешательств [5].

У большинства пожилых людей появляются тенденции к эксцентричности, уменьшению чуткости, погружению в себя и снижению способности справляться с трудными ситуациями. Пожилые мужчины становятся более пассивными и позволяют себе проявлять черты характера, более свойственные женщинам, в то время как пожилые женщины становятся более агрессивными, практичными и властными. Для пациентов старческого возраста характерны изменения в эмоциональной сфере – неконтролируемое усиление аффективных реакций (сильное нервное возбуждение) со склонностью к беспричинной грусти, слезливости [10].

Количество научных работ, затрагивающих роль социально-психологических факторов в вопросах комплаентности пациентов и удовлетворенности их помощью кардиологического профиля, недостаточно. В связи с этим предпринято исследование с целью изучения социально-психологических аспектов комплаентности и удовлетворенности пациентов пожилого и старческого возраста оказанием кардиологической помощи в условиях круглосуточного стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 400 пациентов в возрасте 61-79 лет (в среднем $67,4 \pm 4,1$ года), находившихся на стационарном лечении в ОГБУЗ Окружная больница Костромского округа № 1. В группе наблюдения было 104 (26,0%) мужчины и 296 (74,0%) женщин. Для определения необходимого числа наблюдений использована методика В.И. Паниотто. Формирование групп исследования проводилось путем направленного отбора по возрастному (пожилой и старческий возраст) и клиническому (код МКБ: I11.0) критериям. Использовалась возрастная классификация ВОЗ, определяющая пожилой возраст (60-75 лет) и старческий возраст (75-90 лет). В исследование включены 277 (69,3%) больных пожилого возраста (61-74, в среднем $68,2 \pm 3,9$ года) и 123 (30,7%) пациента старческого возраста (76-79, в среднем $77,8 \pm 1,4$ года). Большинство пациентов 380 (95,0%) имели среднее и средне-специальное образование, 20 (5,0%) имели высшее образование. Поскольку другие социальные характеристики пациентов существенно не влияют на успешность лечения в условиях круглосуточного стационара, постольку они не анализировались.

Все пациенты находились в состоянии средней степени тяжести и проходили лечение в кардиологическом отделении ОГБУЗ Окружная больница Костромского округа № 1 по поводу

обострения артериальной гипертонии (код МКБ: I11.0 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью). Средний срок стационарного лечения составил $10,8 \pm 0,6$ дней. Расчеты показали, что необходимым и достаточным будет объем выборки, составляющей 400 единиц.

Общую комплаентность пациентов оценивали с помощью опросника «Уровень комплаентности» (Р.В. Кадыров, О.Б. Асриян, С.А. Ковальчук, 2014 год). Для изучения удовлетворенности пациентов оказанной помощью использована анкета, рекомендованная медицинским организациям Костромской области ТФОМС, включающая 12 вопросов закрытого типа.

Оценка социально-психологического профиля пациентов проводилась совместно с психологами медицинской организации по типовым стандартизированным психологическим методикам [8]: для получения характеристики типа темперамента пациентов – опросник Г. Айзенка – Eysenck Personality Inventory (EPI), включающий 48 вопросов; для характеристики ценностных ориентаций – опросник М. Рокича, включающий 20 вопросов; для оценки личностного профиля (тип межличностных отношений, представление о себе (реальное “Я”) и идеальное “Я”) – тестовая методика Т. Лири, Г. Лефоржа, Р. Сазека (1954 г.), включающая 128 оценочных суждений; для оценки уровня коммуникабельности – опросник В.Ф. Ряховского, который включает 16 вопросов; для определения индивидуальной стратегии и тактики поведения пациентов в конфликтной ситуации – опросник К.Н. Томаса (1973 г.); для изучения уровня мотивации пациентов к успеху в лечении – тестовая методика Т. Элерс, включающая в себя 41 вопрос.

Все респонденты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. По результатам опросов сформированы группы сравнения с высоким и низким уровнями удовлетворенности пациентов медицинской помощью, а также высоким, средним и низким уровнями комплаентности.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллифорса и Шапиро-Уилка. При сравнении двух независимых групп по одному признаку был использован классический критерий χ^2 по Пирсону с применением поправки Йетса.

Для изучения ассоциации показателей социально-психологического профиля, комплаентности и удовлетворенности оказанием медицинской помощи использовался логистиче-

ский регрессионный анализ. С этой целью рассчитывались показатели отношения шансов (OR) и 95% доверительные интервалы. Для оценки значимости психологических факторов проведен последовательный анализ Вальда. Для оценки информативности градаций рассчитывался коэффициент информативности (J) по методу С. Кульбака по формуле:

$$KI (J) = PK \times (P_1 - P_2),$$

где PK = частота фактора/частота по всем факторам. Информативность всего признака определялась по сумме коэффициентов информативности его градаций. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительного исследования больные были разделены на группы пациентов, которые удовлетворены (группа 1) и не удовлетворены (группа 2) оказанной медицинской помощью. Результаты опроса больных пожилого и старческого возраста на предмет их удовлетворенности оказанной медицинской помощью в условиях стационара кардиологического профиля представлены в таблице 1.

Таблица 1

Table 1

Удовлетворенность больных пожилого и старческого возраста оказанной медицинской помощью в условиях стационара кардиологического профиля

Satisfaction with the medical care provided during the in-patient hospitalization of a cardiological profile in elderly and senile patients

Параметр Parameter	Пожилой возраст Elderly age (n=277)		Старческий возраст Senile age (n=123)	
	Группа 1 Group 1 n (%)	Группа 2 Group 2 n (%)	Группа 1 Group 1 n (%)	Группа 2 Group 2 n (%)
Условия оказания помощи Medical care conditions	249 (89.9)	28 (10.1)	107 (87.0)	16 (13.0)
Доступность медицинской среды Availability of the medical environment	222 (80.1)	55 (19.9)	80 (65.0)	43 (35.0)*
Медицинское информирование Medical informing	229 (82.7)	48 (17.3)	100 (81.3)	23 (18.7)
Объем лечебных мероприятий Volume of treatment	252 (91.0)	25 (9.0)	111 (90.2)	12 (9.8)
Объем диагностических исследований Volume of diagnostic testing	267 (96.4)	10 (3.6)	117 (95.1)	6 (4.9)
Уход, сестринская помощь Nursing	224 (80.7)	53 (19.3)	80 (65.0)	43 (35.0)*
Соблюдение прав пациента Guarantee of patient's rights	271 (97.8)	6 (2.2)	120 (97.6)	3 (2.4)
Деонтологические, этические аспекты общения, внимание медицинских работников Deontological, ethical aspects of communication, attention of health workers	247 (89.2)	30 (10.8)	75 (61.0)	48 (39.0)*
Организация помощи, слаженность работы врачей и медсестер Organization of medical care, coordination of doctors and nurses activity	269 (97.1)	8 (2.9)	118 (95.9)	5 (4.1)
Результат медицинской помощи Result of the medical care	263 (94.9)	14 (5.1)	112 (91.1)	11 (8.9)
Обеспечение принципа «бесплатности» медицинской помощи Ensuring "the free medical care" principle	266 (96.0)	11 (4.0)	113 (91.9)	10 (8.1)*
Индивидуальный подход Individual approach	233 (84.1)	44 (15.9)	101 (82.1)	22 (17.9)
Общая удовлетворенность General satisfaction	249 (89.9)	28 (10.1)	103 (83.7)	20 (16.3)*

Примечание: * – $p < 0,05$ (пожилой и старческий возраст).

Note: * – $p < 0.05$ (elderly and senile patients).

Таблица 2

Table 2

Распределение больных пожилого и старческого возраста кардиологического профиля по уровню комплаентности

Allocation of elderly and senile age patients of cardiological profile by the level of compliance

Возраст Age	Комплаентность (абс.(%)) Compliance (abs (%))			Всего Total (n=400)
	Высокая High (n=71)	Средняя Average (n=260)	Низкая Low (n=69)	
Пожилой возраст Elderly age (n=277)	42 (15.2)	193 (69.6)	42 (15.2)	277 (100.0)
Старческий возраст Senile age (n=123)	29 (23.6)*	67 (54.5)	27 (21.9)	123 (100.0)
Относительный риск Relative risk	1.6	1.3	1.4	

Примечание: * – $p < 0,05$ (пожилой и старческий возраст).

Note: * – $p < 0.05$ (elderly and senile patients).

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о статистически значимом ($p < 0,05$) снижении удовлетворенности пациентов оказанной медицинской помощью кардиологического профиля в условиях стационара, в большей мере выраженном у лиц старческого возраста 20 (16,3%), в меньшей степени у пожилых 28 (10,1%) больных. Первое ранговое место по снижению удовлетворенности пациентов занимают деонтологические, этические аспекты общения, внимание медицинских работников, на втором месте – удовлетворенность доступностью медицинской среды, третье место – удовлетворенность уходом, сестринской помощью, что отличается от структуры удовлетворенности стационарной помощью пациентов трудоспособного возраста, где на первые ранговые места, по данным исследований [3, 4], выходят результативно-технологические и правовые аспекты удовлетворенности.

Установлено, что пациенты старческого возраста более критично оценивают оказанную помощь, чем люди пожилого возраста. Так, среди пациентов старческого возраста более низкие оценки удовлетворенности оказанной помощью отмечены по таким параметрам как удовлетворенность уходом, сестринской помощью 43 (35,0%) против 53 (19,3%); удовлетворенность деонтологическими, этическими аспектами общения, вниманием медицинских работников 48 (39,0%) против 30 (10,8%); удовлетворенность доступностью медицинской среды 43 (35,0%) против 55 (19,9%); удовлетворенность обеспечением принципа «бесплатности» медицинской помощи 10 (8,1%) против 11 (4,0%).

Статистически значимых ($p < 0,05$) различий по полу по данным характеристикам не установлено. На вопрос «Что бы вы пожелали медицинским работникам?» пациенты рекомендовали больше общаться с больными 314 (78,5%), быть более внимательными с больными 270 (67,5%), лучше знать проблемы пациента 226 (56,5%), проявлять больше уважения 129 (32,3%).

Результаты исследования распределения больных пожилого и старческого возраста кардиологического профиля по уровню комплаентности представлены в таблице 2.

Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение количества пациентов с высокой комплаентностью среди больных старческого возраста в сравнении с пациентами пожилого возраста (23,6>15,2). Статистически значимых различий ($p < 0,05$) в уровнях комплаентности в зависимости от пола не установлено. Таким образом, у пациентов старческого возраста, в отличие от пациентов пожилого возраста, чаще отмечаются крайние уровни комплаентности, что может выражаться либо «в слепом» выполнении рекомендаций врачей, либо в их частичном или полном игнорировании и недоверии к врачебным назначениям. Это, в свою очередь, ставит вопрос о роли социально-психологических факторов в реализации удовлетворенности пациентов оказанной помощью в условиях стационара и их комплаентности.

Поскольку знание психологических особенностей пациентов пожилого и старческого возраста позволяет медицинскому работнику строить правильную тактику поведения в процессе работы с пациентами [11], постольку изучен со-

циально-психологический профиль пациентов пожилого и старческого возраста.

Среди пациентов пожилого возраста темперамент типа «холерик» имели 47 (16,9%) пациентов, «меланхолик» – 28 (10,1%) пациентов, «флегматик» – 55 (19,9%) пациентов, «сангвиник» – 147 (53,1) пациентов; среди пациентов старческого возраста соответственно 22 (17,9%), 11 (8,9%), 27 (22,0%), 63 (51,2%).

Среди пациентов пожилого возраста уровень коммуникабельности оценен, как «очень высокий» у 22 (7,9%) больных, «высокий» – 42 (15,2%) пациента, «повышенный» – у 14 (5,1%) пациентов, «нормальный» – у 194 (70,0%) пациентов, «низкий» – у 6 пациентов (2,1%); среди пациентов старческого возраста – 9 (7,3%), 17 (13,8%), 10 (8,1%), 84 (68,3%), 4 (3,3%) соответственно.

Таким образом, каждый десятый пациент пожилого и старческого возраста имел крайние уровни коммуникабельности, а каждый третий – уровень коммуникабельности, отличный от нормального.

Среди пациентов пожилого возраста оптимальный стиль разрешения конфликтных ситуаций («сотрудничество») используют только 49 (17,7%) пациентов, тогда как другие используют стили – «противоборство» 44 (15,9%) пациента, «компромисс» 149 (53,8%) пациентов, «избегание» 31 (11,2%) пациент, «уступка» 3 (1,1%) пациента; среди пациентов старческого возраста соответственно 21 (17,1%), 20 (16,3%), 69 (56,1%), 12 (9,8%), 1 (0,81%).

У пациентов пожилого возраста стиль межличностных отношений определен как «авторитарный» у 8 (2,9%) пациентов, «эгоистичный» – у 14 (5,1%) пациентов, «подозрительный» – у 53 (19,1%) пациентов, «подчиняемый» – у 8 (2,9%) пациентов, «дружелюбный» – у 191 (69,0%) пациента; у пациентов старческого возраста соответственно 5 (4,1%), 5 (4,1%), 25 (20,3%), 4 (3,3%), 85 (69,2%). Таким образом, у каждого третьего пациента пожилого и старческого возраста стиль межличностных отношений имел конфликтный потенциал.

У пациентов пожилого возраста уровень мотивации к успеху лечения оценен у 177 (63,9%) пациентов как «средний», у 78 (28,2%) пациентов «умеренно высокий», у 22 (7,9%) пациентов как «высокий»; среди пациентов старческого возраста соответственно 77 (62,6%), 36 (29,3%), 10 (8,1%). Следовательно, для каждого десятого пациента пожилого и старческого возраста лечение и его успех является центральным мотивом, который определяет всю деятельность и мысли.

Показательно, что среди ценностных ориентаций 268 (96,8%) больных пожилого и 122 (99,2%) пациента старческого возраста отметили

«здоровье» и только 8 (2,9%) и 1 (0,81%) ориентированы на интересы семьи и другие ценности. Сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в психологическом профиле пациентов пожилого и старческого профиля, что позволяет рассматривать данные характеристики как типовые для обеих возрастных групп.

По результатам анализа, представленным в таблицах 3 и 4, установлены статистически значимые социально-психологические факторы, ассоциированные с высокой (группа 1) и низкой (группа 2) комплаентностью и удовлетворенностью пациентов пожилого и старческого возраста оказанной помощью.

Наибольшую значимость в обеспечении комплаентности пациентов пожилого возраста имеют меланхолический тип темперамента (OR=3,6; 95% CI 3,29-4,01; J=0,302), низкий уровень коммуникабельности (OR=5,0; 95% CI 4,65-5,48; J=0,456), противоборствующий стиль поведения в конфликте (OR=3,0; 95% CI 2,39-3,71; J=0,444); подозрительный тип межличностных отношений (OR=6,6; 95% CI 5,76-7,54; J=0,498); высокий уровень мотивации к успеху (OR=2,2; 95% CI 1,97-2,53; J=0,399).

Для пациентов старческого возраста низкий уровень комплаентности был ассоциирован с низким уровнем коммуникабельности (OR=5,0; 95% CI 4,33-5,76; J=0,367), противоборствующим стилем поведения в конфликте (OR=3,0; 95% CI 2,73-3,36; J=0,466); подозрительным типом межличностных отношений (OR=5,3; 95% CI 4,54-6,18; J=0,470).

Установлено, что на обеспечение удовлетворенности пациентов пожилого возраста помощью кардиологического профиля оказывают влияние холерический тип темперамента (OR=3,7; 95% CI 3,0-4,5; J=0,398), высокий уровень коммуникабельности (OR=4,2; 95% CI 3,39-5,11; J=0,390), противоборствующий стиль поведения в конфликте (OR=3,4; 95% CI 2,86-3,92; J=0,448); подозрительный тип межличностных отношений (OR=4,3; 95% CI 2,99-4,65; J=0,477); высокий уровень мотивации к успеху (OR=3,4; 95% CI 3,19-3,72; J=0,402).

Для пациентов старческого возраста значимость для обеспечения удовлетворенности медицинской помощью имеют холерический тип темперамента (OR=3,4; 95% CI 3,01-3,89; J=0,334), противоборствующий стиль поведения в конфликте (OR=4,0; 95% CI 3,09-4,92; J=0,407); подозрительный тип межличностных отношений (OR=5,2; 95% CI 4,58-5,91; J=0,480).

Таблица 3

Table 3

Социально-психологические факторы в обеспечении комплаентности у больных пожилого и старческого возраста

Social and psychological factors in ensuring compliance in elderly and senile patients

Факторы Factors	Комплаентность, % Compliance, %			
	Группа 1 Group 1 n (%)	Группа 2 Group 2 n (%)	OR (95% CI)	J
Пожилой возраст Elderly age (n=277)				
Меланхолический тип темперамента Melancholic type of temperament	6 (2.2)	22 (7.9)	3.6 (3.29-4.01)	0.302
Низкий уровень коммуникативности Low level of skill to communicate	1 (0.36)	5 (1.8)	5.0 (4.65-5.48)	0.456
Противоборствующий стиль поведения в конфликте Opposing behavior in conflict	11 (4.0)	33 (11.9)	3.0 (2.39-3.71)	0.444
Подозрительный стиль межличностных отношений Suspicious interpersonal relationship style	7 (2.5)	46 (16.6)	6.6 (5.76-7.54)	0.498
Высокий уровень мотивации к успеху High level of motivation for success	7 (2.5)	15 (5.4)	2.2 (1.97-2.53)	0.399
Старческий возраст Senile age (n=123)				
Низкий уровень коммуникативности Low level of skill to communicate	1 (0.81)	5 (4.1)	5.0 (4.33-5.76)	0.367
Противоборствующий стиль поведения в конфликте Opposing behavior in conflict	5 (4.1)	15 (12.2)	3.0 (2.73-3.36)	0.466
Подозрительный стиль межличностных отношений Suspicious interpersonal relationship style	4 (3.2)	21 (17.1)	5.3 (4.54-6.18)	0.470

Таким образом, пациенты старческого возраста более критично, чем больные пожилого возраста, оценивают оказанную помощь, в том числе по таким параметрам как «удовлетворенность уходом, сестринской помощью», «удовлетворенность деонтологическими, этическими аспектами общения, вниманием медицинских работников», удовлетворенность «доступностью медицинской среды», «удовлетворенность обеспечением принципа «бесплатности» медицинской помощи». Пациенты хотят, чтобы медицинские работники больше общались с больными, были более внимательными, лучше знали проблемы пациента, проявляли к ним уважение.

У пациентов старческого возраста, в отличие от пациентов пожилого возраста, чаще отмечаются крайние уровни комплаентности, что может выражаться либо «в слепом» выполнении рекомендаций врачей, либо в их частичном или полном игнорировании и недоверии к врачебным назначениям. Это, в свою очередь, ставит вопрос о роли социально-психологических фак-

торов в реализации удовлетворенности пациентов оказанной помощью в условиях стационара и их комплаентности.

Индивидуально-личностные характеристики пациентов имеют высокую степень значимости в обеспечении комплаентности пациентов пожилого и старческого возраста и удовлетворенности их оказанной помощью. Социально-психологическими факторами, негативно влияющими на формирование удовлетворенности пациентов пожилого и старческого возраста оказанной помощью кардиологического профиля в условиях стационара, являются меланхолический тип темперамента, крайние уровни коммуникативности (очень высокий и низкий), противоборствующий стиль поведения в конфликте, подозрительный стиль межличностных отношений, высокий уровень мотивации к успеху в лечении.

Негативное влияние на комплаентность пациентов пожилого и старческого возраста в условиях стационарного лечения оказывают холерический тип темперамента, низкий уровень

Социально-психологические факторы в обеспечении удовлетворенности оказанной медицинской помощью у больных пожилого и старческого возраста

Social and psychological factors in ensuring satisfaction with medical care in elderly and senile patients

Факторы Factors	Удовлетворенность оказанной помощью Satisfaction with medical care			
	Группа 1 Group 1 n (%)	Группа 2 Group 2 n (%)	OR (95% CI)	J
Пожилой возраст Elderly age (n=277)				
Холерический тип темперамента Choleric type of temperament	10 (3.6)	37 (13.4)	3.7 (3.0-4.5)	0.398
Высокий уровень коммуникативности High level of skill to communicate	34 (12.3)	8 (2.9)	4.2 (3.39-5.11)	0.390
Противоборствующий стиль поведения в конфликте Opposing behavior in conflict	10 (3.6)	34 (12.3)	3.4 (2.86-3.92)	0.448
Подозрительный стиль межличностных отношений Suspicious interpersonal relationship style	10 (3.6)	43 (15.5)	4.3 (2.99-4.65)	0.477
Высокий уровень мотивации к успеху High level of motivation for success	5 (1.8)	17 (6.1)	3.4 (3.19-3.72)	0.402
Старческий возраст Senile age (n=123)				
Холерический тип темперамента Choleric type of temperament	5 (4.1)	17 (13.8)	3.4 (3.01-3.89)	0.334
Противоборствующий стиль поведения в конфликте Opposing behavior in conflict	4 (3.3)	16 (13.0)	4.0 (3.09-4.92)	0.407
Подозрительный стиль межличностных отношений Suspicious interpersonal relationship style	4 (3.3)	21 (17.1)	5.2 (4.58-5.91)	0.480

коммуникативности, противоборствующий стиль поведения в конфликте, авторитарный и подозрительный стиль межличностных отношений.

При работе с пациентами следует учитывать их личностные особенности, проводить этапное психологическое консультирование с формированием психологического портфолио пациента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено Этическим ко-

митетом Ярославского государственного медицинского университета (Протокол № 21 от 08 февраля 2018 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Берсенева Е.А., Мендель С.А., Савостина Е.А., Таирова Р.Т. Результаты анкетирования пациентов с целью оценки организации процессов в медицинском учреждении. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(2):59-65 [Berseneva E.A., Mendel S.A., Savostina E.A., Tairova R.T. Results of patient survey on the subject of process organization evaluation in medical setting. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2018;11(2):59-65 (in Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(2).59-65
- Волнухин А.В. Анализ приверженности пациентов сети негосударственных поликлиник врачебным назначениям. *Научный журнал*. 2017;1(14):77-80 [Volnukhin A.V. Analysis of the commitment of patients of the network of non-state polyclinics to medical appointments. *Nauchnyy zhurnal*. 2017;1(14):77-80 (in Russ.)]
- Головина Н.А. Удовлетворенность населения качеством и доступностью медицинской помощи

- (по материалам республики Коми). *Научные вестн.* 2018;5:73-78 [Golovina N.A. Population satisfaction with the quality and availability of medical care (on materials of the Republic of Komi). *Nauchnye vestni.* 2018;5:73-78 (in Russ.)]
4. Данилов А.В., Исаенкова Е.А. Методические подходы к измерению удовлетворенности качеством медицинских услуг пациентами для целей формирования управленческих решений на региональном уровне. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии.* 2017;3(18):1 [Danilov A.V., Isayenkova E.A. Methodical approaches to measurement of satisfaction with quality of medical services by patients for formation of administrative decisions at the regional level. *Modeling, optimization and information technology.* 2017;3(18):1 (in Russ.)]
 5. Ермак Н.А. Личность человека пожилого возраста. *Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. Общественные науки.* 2007;2:103-105 [Ermak N.A. The identity of an elderly person. *Bulletin of higher education institutes. North-east-caucasus region. Social sciences.* 2007;2:103-105 (in Russ.)]
 6. Жуковская М.С. Оценка степени удовлетворенности пациента качеством оказания медицинской помощи. *Главврач.* 2018;2:56-59 [Zhuikovskaya M.S. Assessment of patient satisfaction with quality of health care. *Glavvrach.* 2018;2:56-59 (in Russ.)]
 7. Кирюхин О.Л., Бузынин В.И. Проблема оценки качества медицинской помощи: ориентация на пациента (аналитический обзор анкет и опросников 1979-2017 годов). *Центральный научный вестник.* 2017;2(21-38):7-10 [Kiryukhin O.L., Buzynin V.I. The problem of assessing the quality of medical care: patient orientation (analytical review of questionnaires and questionnaires 1979-2017). *Central'nyj nauchnyj vestnik.* 2017;2(21-38):7-10 (in Russ.)]
 8. Литвинцева Н.А. *Психологическое тестирование в медицинской практике.* Иваново: Ивановский издательский дом, 2018. 324 с. [Litvintseva N.A. *Psychological testing in medical practice.* Ivanovo: Ivanovo publishing house, 2018. 324 p. (in Russ.)]
 9. Ломакин С.А., Щетинина И.С. Проблемы повышения доступности и качества медицинской помощи в Российской Федерации. *Вестник магистратуры.* 2018;12-3(87):12-13 [Lomakin S.A., Shchetinina I.S. Problems of improving the availability and quality of medical care in the Russian Federation. *Vestnik Magistratury.* 2018;12-3(87):12-13 (in Russ.)]
 10. Реан А.А., под ред. *Психология человека от рождения до смерти.* Санкт-Петербург: Прайм-Еврознак, 2016. 651 с. [Rean A.A., editor. *Human psychology from birth to death.* Saint-Petersburg: Praym-Evroznak, 2016. 651 p. (in Russ.)]
 11. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л. Особенности качества жизни и психологические характеристики больных пожилого и старческого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и пути коррекции последних. *Российский кардиологический журнал.* 2010;15(3):53-57 [Khar'kov E.I., Davydov E.L. Quality of life, psychological characteristics, and cardiovascular disease treatment in elderly patients. *Russian journal of cardiology.* 2010;15(3):53-57 (in Russ.)]
 12. Haynes R.B. *Compliance in Health Care.* Haynes R.B., Sackett D.L., Taylor D.W., editors. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979. 516 p.
 13. Hill M.N., Miller N.H. Compliance enhancement. A call for multidisciplinary team approaches. *Circulation.* 1996;93(1):4-6. DOI: 10.1161/01.cir.93.1.4.
 14. Hogan T.P., Award A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenia: reliability and discriminative validity. *Psychol Med.* 1983;13(1):177-183. DOI: 10.1017/s0033291700050182
 15. Horne R., Weinman J., Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of treatment: reliability a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health.* 1999;14(1):1-24. DOI: 10.1080/08870449908407311
 16. Montalto M., Dunt D., Vafiadis R. Disease prevention and health promotion activity during consultation by private and community health centre general practitioners. *Australian Journal of Primary Health.* 1996;2(1):41-47. DOI: 10.1071/PY96006
 17. Neutel J.M., Smith D.H.G. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(2):127-132. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2003.00495.x
 18. Ostberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497. DOI: 10.1056/NEJMr050100.
 19. Peabody J.W. An Organizational Analysis of the World Health Organization: Narrowing the Gap between Promise and Performance. *Soc Sci Med.* 1995;40(6):731-742. DOI: 10.1016/0277-9536(94)00300-i

Поступила в редакцию 09.01.2020

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Груздева А.А., Ильин М.В. Комплаентность, социально-психологический профиль и удовлетворенность пациентов пожилого и старческого возраста оказанием кардиологической помощи в условиях стационара. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(1):4–12. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/01.

COMPLIANCE, SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL PROFILE AND SATISFACTION WITH CARDIOLOGICAL CARE DURING IN-PATIENT HOSPITALIZATION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

© Gruzdeva A.A.¹, Ilyin M.V.²

¹ **District Hospital of Kostroma District No 1 (DHKD No 1)**
29/62, Spasokukotskaya St., Kostroma, Kostroma region, 156002, Russian Federation
² **Yaroslavl State Medical University (YSMU)**
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Yaroslavl region, 150000, Russian Federation

Objective. The aim of the study was to investigate the compliance, social and psychological profile and satisfaction of elderly and senile patients with cardiological care in a 24-hour in-patient hospitalization.

Materials and methods. 400 elderly and senile patients were hospitalized in the District Hospital of Kostroma District No 1 and randomized in the study. Compliance of patients and social and psychological profiles were evaluated. The types of temperament of patients, valuable orientations and skills to communicate were determined. The individual strategy and tactics of patients' behavior in a conflict situation and the level of motivation of patients for success in treatment were investigated.

Results. Senile patients are more critical than elderly people in assessing the medical care provided and are more likely to have extreme levels of compliance, which can be expressed either in the "blind" implementation of doctors recommendations, or in their partial or complete disregard for and lack of confidence in medical appointments. Social and psychological factors that negatively affect the formation of satisfaction of patients of elderly and senile age with the cardiological care in hospital conditions are melancholic type of temperament, extreme levels of communicability, opposing style of behavior in conflict, suspicious style of interpersonal relations, and high level of motivation for success in treatment.

Conclusion. When working with patients, their personal characteristics should be taken into account, stage-by-stage psychological counseling should be carried out with the formation of the psychological portfolio of the patient.

Keywords: elderly and senile age; compliance; satisfaction with medical care; psychological profile.

Gruzdeva Anna A. – PhD in Medicine, Head of Cardiology Department, DHKD No 1, Kostroma, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0779-7003. E-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

Ilyin Mikhail V. – DM, Head of Department of Therapeutics named after Professor E.N. Dormidontov, YSMU, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6278-374X. E-mail: dekanat-2011@mail.ru (correspondence author)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was carried out in compliance with the principles of humanity set forth in the EU Directive 86/609/EEC and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Committee under Yaroslavl State Medical University (Protocol № 21 of February 8, 2018).

Received 09.01.2020

Accepted 23.03.2020

For citation: Gruzdeva A.A., Ilyin M.V. Compliance, social and psychological profile and satisfaction with cardiological care during in-patient hospitalization in elderly and senile patients. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):4–12. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/01.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НА ПОЗДНИХ СРОКАХ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Суковатых Б.С.¹, Середицкий А.В.², Мурадян В.Ф.², Азаров А.М.², Суковатых М.Б.¹,
Лапинас А.А.², Хачатрян А.Р.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Орловская областная клиническая больница (ООКБ)

Россия, 302028, Орловская область, г. Орел, бульвар Победы, д. 10г

Цель: сравнить эффективность различных эндоваскулярных способов лечения тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности лечения 45 больных с проксимальными тромбозами глубоких вен, разделенных на 3 статистически однородные группы по 15 человек в каждой. Пациентам первой группы проводили чрескожную механическую тромбэктомия, второй – регионарный катетер-управляемый тромболизис урокиназой, третьей – сочетание тромболизиса и тромбэкстракции. До, во время и в течение 6 месяцев после операции больные получали ривароксабан. Во время лечения регистрировали осложнения эндоваскулярной и антикоагулянтной терапии. Через 12 месяцев проводили контрольное ультразвуковое и клиническое обследование больных для выявления степени восстановления просвета глубоких вен и степени выраженности нарушения венозного оттока. Восстановление просвета вен оценивали следующим образом: менее 50% – минимальное, 50-99% – частичное, 100% – полное.

Результаты. Ретромбоз глубоких вен обнаружен у 3 (6,7%): у 2 в первой группе и у 1 во второй группе больных. Наружные кровотечения после пункции подколенной вены и введения урокиназы развились по 1 случаю во второй и третьей группах, а геморрагические осложнения после приема ривароксабана – у 6 (13,3%) больных, поровну во всех группах. В первой группе полное восстановление просвета вен обнаружено у 6,7%, частичное – у 53,3%, минимальное – у 40%; во второй группе соответственно – у 20%, 53,3% и 26,7%; в третьей группе – у 40%, 46,6% и 13,3% пациентов. Сильная степень выраженности нарушения венозного оттока развилась у 40% в первой группе, у 20% – во второй и у 6,7% пациентов третьей группы, средняя степень соответственно у 33%, 26,6% и 13,3%, а слабая – у 20%, 33,4% и 40% пациентов.

Заключение. На поздних сроках развития проксимальных тромбозов глубоких вен целесообразно сочетанное применение регионарного тромболизиса и чрескожной механической тромбэкстракции на фоне длительного применения ривароксабана.

Ключевые слова: проксимальный тромбоз; глубокие вены; нижние конечности; чрескожная эндоваскулярная тромбэкстракция; регионарный тромболизис урокиназой; ривароксабан.

Суковатых Борис Семенович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2197-8756. E-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку)

Середицкий Алексей Викторович – канд. мед. наук, заведующий отделением эндоваскулярной хирургии, ООКБ, г. Орел. ORCID iD: 0000-0003-3303-1308. E-mail: dralex979@gmail.com

Мурадян Вадим Феликсович – главный врач, ООКБ, г. Орел. E-mail: clinic@orel.ru

Азаров Андрей Михайлович – врач отделения эндоваскулярной хирургии, ООКБ, г. Орел. ORCID iD: 0000-0001-5470-5688. E-mail: andrey.azaroff2018@yandex.ru

Суковатых Михаил Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1907-4395. E-mail: sukovatykhmb@kursksmu.net

Лапинас Андрей Аркадьевич – врач отделения эндоваскулярной хирургии, ООКБ, г. Орел. ORCID iD: 0000-0001-7185-0430. E-mail: darkydock@yandex.ru

Хачатрян Артак Рудольфович – врач отделения эндоваскулярной хирургии, ООКБ, г. Орел. ORCID iD: 0000-0003-2082-1589. E-mail: artakmed@inbox.ru

Внедрение за последние годы в широкую клиническую практику новых высокоэффективных пероральных и оральных антикоагулянтов позволило улучшить результаты лечения больных с дистальными формами тромбозов глубоких вен (ТГВ) [4,8]. Проблемой остается лечение проксимальных тромбозов: илиофemorального и бедренно-подколенного. При этих тромбозах наиболее часто развивается тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА), а в отдаленном периоде

реканализации подвздошной и бедренной вены происходит лишь у 50% больных [3,7,9].

В мировой флебологической практике для лечения проксимальных тромбозов глубоких вен применяют эндоваскулярные технологии лечения: чрескожную механическую тромбэктомию (ЧМТ), катетер-управляемый тромболизис (КУТ) с введением тромболитика в просвет тромба. Отечественными и зарубежными исследователями представлены позитивные результаты применения этих технологий на ранних

сроках (до 5 суток) развития тромботического процесса [1, 12]. Эффективность эндоваскулярного лечения ТГВ на поздних сроках от начала заболевания (5 и более суток) до настоящего времени плохо изучена. Вторым малоизученным вопросом является влияние длительной антикоагулянтной терапии на течение заболевания до, во время и после эндоваскулярного лечения. Большинство флебологов придерживаются стандартных подходов: в первые 5 суток назначают пациенту нефракционный гепарин, а затем в течение 6 месяцев антагонист витамина К варфарин. Работами отечественных авторов убедительно доказано преимущество прямого орального антикоагулянта, блокатора Ха фактора свертывания крови ривароксабана при лечении ТГВ [2]. Результаты его применения до, во время и после эндоваскулярного лечения проксимальных тромбозов глубоких вен не изучены.

Цель работы – сравнить эффективность различных эндоваскулярных способов лечения тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов обследования и лечения 45 пациентов обоего пола, пожилого и среднего возраста с проксимальным тромбозом глубоких вен, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии областной больницы г. Орла за 2017-2019 гг.

Все пациенты давали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование включались больные молодого, пожилого и старческого возраста, обоего пола, с длительностью заболевания 5 и более суток, с тромбозом проксимальных отделов глубоких вен нижних конечностей без или в сочетании с ТЭЛА без развития острого легочного сердца. Из исследования исключались пациенты у которых ТЭЛА привела к развитию острого легочного сердца, с декомпенсированным течением соматических заболеваний, препятствующих проведению антикоагулянтной терапии.

Пациентам выполняли обычные клинические и биохимические анализы крови и мочи, коагулограмму, ультразвуковое ангиосканирование венозной системы, флебографию, спиральную компьютерную томографию легких, эхокардиографию.

При поступлении в стационар больные получали стандартную консервативную терапию: антикоагулянты (ривароксабан в суточной дозе 30 мг), флеботоники (детралекс 1000 мг в сутки), нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак 3,0 в/м, 1 раз).

По способу эндоваскулярного лечения пациенты были разделены на 3 статистически однородные группы по 15 человек в каждой. В первой группе выполняли ЧМТ следующим образом. В положении лежа на животе под ультразвуковым контролем производили пункцию подколенной вены по методике Сельдингера. Выполняли стандартную восходящую рентгеноконтрастную флебографию для уточнения распространенности тромботического процесса. Для ЧМТ использовали устройство, состоящее из генератора электрического тока, проводника и металлической спирали с атравматической головкой на конце, в которой имеется два отверстия по бокам для аспирации тромбов. По проводнику в просвет вены вводили металлическую спираль – эндоваскулярный катетер-тромбоэкстрактор ротационного типа AspirexStraub диаметром 6-8F. При подключении катетера к генератору электрического тока спираль вращалась со скоростью 40000 оборотов в минуту. Катетер продвигался хирургом в просвете тромбированного сосуда со скоростью 1 см каждые 5 секунд. После выполнения контрольной флебографии катетер удаляли из вены и на место пункции накладывали асептическую повязку.

Во второй группе проводили региональный КУТ. После пункции подколенной вены и флебографии в просвет вены вводили гидрофильный проводник, а по нему катетер Cragg-McNamara или Fontain диаметром 4-5 F с микроперфорационными отверстиями. Под рентген-контролем катетер продвигали в просвет вены с погружением рабочей части катетера с микроперфорационными отверстиями в толщу тромба с выходом его дистальной части на уровне головки тромба. При помощи инфузионного насоса равномерно по всей длине катетера вводили препарат «Урокиназа» со скоростью 82-84 тыс МЕ/час. Общий суточный объем урокиназы составлял 1850-2100 тыс МЕ. Тромболизис проводили в течение 24-48 часов. Выполняли контрастную флебографию и после восстановления кровотока в вене удаляли катетер.

В третьей группе проводили комбинированное эндоваскулярное лечение. На первом этапе выполнялся КУТ, на втором этапе – механическая ЧМТ, при наличии остаточного тромбоза сосудов более 70% диаметра после проведения КУТ.

После эндоваскулярного лечения в стационаре и после выписки в течение 6 месяцев пациентам проводили антикоагулянтную терапию ривароксабаном по 20 мг ежедневно. Через 1 год после эндоваскулярного лечения выполняли контрольное клиническое и ультразвуковое исследование венозной системы для определения

степени восстановления просвета глубоких вен и выраженности нарушения венозного оттока. Восстановление просвета глубоких вен оценивалось следующим образом: менее 50% – минимальное, 50-99% – частичное, 100% – полное.

Динамику отеочного синдрома регистрировали по разнице окружности голени и бедра до и через 12 месяцев после лечения пораженной и здоровой конечности. Легометрию осуществляли в стандартных точках. Окружность голени измеряли сантиметровой лентой на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости, а окружность бедра – на 15 см выше коленного сустава.

Степень выраженности нарушения венозного оттока после перенесенного тромбоза оценивали по общепринятой шкале Villaty.

Количественные результаты исследования обрабатывали статистически с использованием аналитического пакета приложения Excel Office 2010. Проверку на нормальность распределения проводили по способу Шапиро-Уилка. При нормальном распределении статистическую значимость различий осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Вычисляли средние величины количественных показателей, стандартные ошибки и критерий согласия χ^2 Пирсона. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Гендерные различия у больных с проксимальными тромбозами глубоких вен были минимальны: преобладали на 6,7% лица мужского пола. Преимущественно лица были среднего и пожилого возраста. Средний возраст составил $57,5 \pm 1,3$ года. На 5-6-е сутки (начальные сроки позднего тромбоза) с момента развития заболевания эндоваскулярное лечение выполнено у 14 (31,1%), на 7-8-е сутки (среднепоздние сроки) – у 25 (55,6%) и на 9-11-е сутки (очень поздние сроки) – у 6 (13,3%) больных. Преимущественно лечение проводилось через неделю от начала развития тромбоза. Бедренно-подколенный сегмент глубоких вен был на 11% чаще тромбирован, чем подвздошно-бедренный. По данным компьютерной спиральной томографии, ТЭЛА обнаружена у 6 (13,3%) больных, при этом асимптомное течение заболевания встречалось в 2 раза чаще, чем симптомное.

Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения представлена в таблице 2.

Различные осложнения эндоваскулярного лечения (ретромбоз глубоких вен и наружные кровотечения из места пункции подколенной вены) развились у 5 (11,1%) больных. Ретромбоз глубоких вен возник в единичных случаях после проведения ЧМТ и КУТ. При проведении комбинированного лечения ретромбоз не развивался. Новых эпизодов ТЭЛА не выявлено ни в одном случае, а имевший место до лечения тромбоз легочной артерии у 6 (13,3%) подвергся регрессии. Фатальных исходов не зарегистрировано. Наружные кровотечения возникли из места пункции подколенной вены и были связаны с применением урокиназы. Они не носили массивный характер и легко останавливались давящей повязкой. Геморрагические осложнения (носовое кровотечение и субконъюнктивальное кровоизлияние), связанные с приемом ривароксабана, развились у 2 (4,4%) больных. Они проявлялись малыми кровотечениями, не требовали прекращения лечения и корректировались снижением в 2 раза дозы антикоагулянта в течение 3-4 дней.

Результаты изучения восстановления просвета глубоких вен через 12 месяцев после лечения представлены в таблице 3.

У больных первой группы после ЧМТ отек голени уменьшился на $2,1 \pm 1,4$ см (на 45,6%), а бедра – на $3,5 \pm 0,6$ см (на 53,8%), у больных второй группы после КУТ соответственно – на $2,9 \pm 1,3$ см (на 61,7%) и $3,8 \pm 1,5$ см (на 63,3%), у больных третьей группы после комбинированного лечения – на $3,5 \pm 1,2$ см (на 76,1%) и $4,6 \pm 2,0$ см (на 75,4%). Наибольшая положительная динамика отеочного синдрома зарегистрирована у больных третьей группы. У больных третьей группы отек голени уменьшился по сравнению с первой группой 26,1%, а по сравнению со второй группой – на 14,4%, а отек бедра соответственно 21,6% и 12,1% ($p < 0,05$).

Результаты клинического определения степени выраженности нарушения венозного оттока через 1 год после эндоваскулярного лечения представлены в таблице 5.

Тяжесть нарушения венозного оттока зависела от степени восстановления просвета глубоких вен. Во всех группах при полном восстановлении она отсутствовала у 10 (22,2%) больных. При частичном восстановлении просвета слабая и средняя степень выраженности нарушения венозного оттока обнаружена у 55,5% больных, а при минимальном просвете – сильная степень развилась у 10 (22,2%) пациентов. У пациентов третьей группы после комбинированного лечения сильная степень выраженности нарушения венозного оттока развилась на 33,3% меньше, чем у пациентов первой группы после ЧМТ, и на 13,7% – чем у больных во второй группе

Таблица 1

Table 1

Характеристика больных

Characteristics of patients

Показатели Indicator	1 группа 1 group (n=15)		2 группа 2 group (n=15)		3 группа 3 group (n=15)		Всего Total	
	абс abs	%	абс abs	%	абс abs	%	абс abs	%
Пол Sex								
Мужской Male	9	60	8	53.3	7	46.6	24	53.3
Женский Female	6	40	7	46.6	8	53.3	21	46.6
Возраст, годы Age, years								
Молодой (до 44 лет) Young (up to 44 years old)	4	26.6	2	13.3	5	33.3	11	24.4
Средний (45-59 лет) Middle-aged (45-59 years)	7	46.6	8	53.3	4	26.6	19	42.2
Пожилой (60-74 года) Elderly (60-74 years)	3	20	4	26.6	4	26.6	11	24.4
Старческий (75 и выше) Senile (75 and above)	1	6.7	1	6.7	2	13.3	4	8.8
Средний возраст (лет) Average age (years)	56.8±1.3		57.7±1.2		58.4±1.5		57.5±1.3	
Сроки проведения эндоваскулярного лечения от момента начала заболевания, сутки Dates of endovascular treatment from the onset of the disease, day								
5 6	5	33.3	3	20	6	40	14	31.1
7 8	8	53.3	10	10	7	46.6	25	55.6
9 10 11	2	13.4 0	2	13.4	2	13.3	6	13.3
Вид тромбоза Type of thrombosis								
Илиофemorальный Iliofemoral	8	53.3	9	60	8	53.3	25	55.5
Бедренно-подколенный Thigh-popliteal	7	46.6	6	40	7	46.6	20	44.5
ТЭЛА Pulmonary embolism								
Асимптомная Asymptomatic	1	6.7	2	13.3	1	6.7	4	8.9
Симптомная Symptomatic	1	6.7	1	6.7	0	0	2	4.4

Примечание: $p > 0.05$ по сравнению первой со второй и третьей группами больных.

Note: $p > 0.05$ compared with the first group of patients in the second and third groups.

Таблица 2

Table 2

Частота осложнений эндоваскулярного и антикоагулянтного лечения

Frequency of complications of endovascular and anticoagulant treatment

Осложнения Complications	1 группа 1 group (n=15)		2 группа 2 group (n=15)		3 группа 3 group (n=15)		Всего Total (n=45)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Ретромбоз глубоких вен Deep vein rethrombosis	2	13.3	1	6.7	0	0	3	6.7
Кровотечение наружное External bleeding	0	0	1	6.7	1	6.7	2	4.4
Носовое кровотечение Nasal hemorrhage	1	6.7	1	6.7	1	6.7	1	2.2
Субконъюнктивальное кровоизлияние Subconjunctival hemorrhage	1	6.7	1	6.7	1	6.7	1	2.2

Таблица 3

Table 3

Степени восстановления просвета глубоких вен

The degree of the deep vein lumen recovery

Степень восстановления просвета The degree of recovery of the lumen	1 группа 1 group (n=15)		2 группа 2 group (n=15)		3 группа 3 group (n=15)		Всего Total (n=45)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Полная Complete	1	6.7	3	20 [*]	6	40 ^{*,**}	10	22.2
Частичная Partial	8	53.3	8	53.3	7	46.6	23	51.1
Минимальная Minimum	6	40	4	26.7 [*]	2	13.3 ^{*,**}	12	26.7

Примечание: здесь и в таблицах 4-5: * – $p < 0,05$ в сравнении с первой группой через 12 мес. по критерию χ^2 Пирсона; ** – $p < 0,05$ в сравнении со второй группой через 12 мес. по критерию χ^2 Пирсона.

Note: here and in tables 4-5: * – $p < 0.05$ in comparison with the first group after 12 months according to Pearson's criterion χ^2 ; ** – $p < 0.05$ in comparison with the second group after 12 months according to Pearson's criterion χ^2 .

Таблица 4

Table 4

Динамика отеочного синдрома

Dynamics of edematous syndrome

Разница в диаметре пораженной и здоровой конечности Difference in diameter of the affected and healthy limbs	1 группа 1 group (n=15)		2 группа 2 group (n=15)		3 группа 3 group (n=15)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Окружности голени Circumference of tibia	4.6±2.2	2.5±0.8	4.7±2.1	1.8±0.8 [*]	4.6±2.2	1.1±1.0 ^{*,**}
Окружности бедра Circumference of hip	6.5±2.6	3.0±2.0	6.0±2.5	2.2±1.0 [*]	6.1±2.5	1.5±0.5 ^{*,**}

Таблица 5

Table 5

Степени выраженности нарушения венозного оттока

Degrees of manifestation of venous return

Степень выраженности Degree of manifestation	1 группа 1 group (n=15)		2 группа 2 group (n=15)		3 группа 3 group (n=15)		Всего Total (n=45)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Отсутствует Absent	1	6.7	3	20 [*]	6	40 ^{*,**}	10	22.2
Слабая Mild	3	20	5	33.4 [*]	6	40 ^{*,**}	14	31.1
Средняя Medium	5	33.3	4	26.6 [*]	2	13.3 ^{*,**}	11	24.4
Сильная Severe	6	40	3	20 [*]	1	6.7 ^{*,**}	10	22.2

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с первой группой через 12 мес. по критерию χ^2 Пирсона;
 ** – $p < 0,05$ в сравнении со второй группой через 12 мес. по критерию χ^2 Пирсона.

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with the first group after 12 months according to Pearson's chi-squared test (χ^2);
 ** – $p < 0.05$ in comparison with the second group after 12 months according to Pearson's chi-squared test (χ^2).

после КУТ, средняя степень соответственно – на 20% и 13,3%, а слабая степень – на 20% и 6,4%.

Анализ литературных данных показал, что эффективность эндоваскулярного лечения тромбоза глубоких вен прямо пропорциональна срокам их проведения от начала заболевания – чем раньше начато миниинвазивное лечение, тем эффективнее исход [5, 6, 11]. В силу менталитета российских граждан подавляющее число пациентов поступает в клинику на поздних сроках от начала заболевания, что отрицательно сказывается на результатах лечения. Через 2-5 суток от начала заболевания возникает переход воспалительной реакции со стенки вены на паравасальную клетчатку, что приводит на ранних сроках к плотной фиксации тромба к стенке вены, а на поздних сроках – к прорастанию тромба элементами соединительной ткани с развитием фиброза и закрытием просвета вены. ЧМТ, произведенная на поздних сроках от начала тромбоза, была малоэффективной. В просвете тромба образуется туннель, диаметр которого равен диаметру тромбоэкстрактора. Тромботические массы, прикрепленные к стенке вены, не удаляются. В последующем это приводит к ретромбозу с развитием посттромбофлебитической болезни.

Эффективность КУТ оказалась на 13,3% выше, чем ЧМТ, т.к. у большинства больных на позднем сроке удается частично или полностью лизировать тромб. Наилучшие результаты получены при комбинированном применении КУТ и ЧМТ. Ее эффективность превышала ЧМТ на 26,7% и КУТ – на 13,4%. Разрыхление тромбо-

тических масс путем тромболиза значительно повышает эффективность ЧМТ и позволяет в 86,7% случаев добиться хорошего результата лечения.

Согласно шкале Villaty прогноза возникновения посттромботической болезни после перенесенного тромбоза глубоких вен она развивается при средней и сильной степени выраженности нарушений венозного оттока [10]. Прогнозировать ее развитие можно после комбинированного лечения у 20%, после КУТ – у 46,6% и после ЧМТ – у 73,3% больных.

Применение ривароксабана в лечебной дозе сразу после поступления больного в стационар позволяет прервать прогрессирование тромботического процесса. Во время эндоваскулярного лечения не было зарегистрировано тромбоемболических, а геморрагические осложнения были обусловлены применением урокиназы и проявлялись наружным кровотечением в месте пункции подколенной вены. При длительном шестимесячном применении ривароксабана в послеоперационном периоде частота геморрагических осложнений не превышала таковых у больных с проксимальными тромбозами глубоких вен, которым не проводилось эндоваскулярное лечение.

Таким образом, на позднем сроке развития проксимального тромбоза глубоких вен эффективность ЧМТ составила 60%, КУТ – 73,3%, комбинированного применения КУТ и ЧМТ – 86,7%. Антикоагулянтная терапия ривароксабаном до, во время и после эндоваскулярных методов ле-

чения проксимальных тромбозов глубоких вен эффективна и безопасна.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (Протокол № 3 от 12.03.2018 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Суковатых Б.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; Середицкий А.В. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Мурадян В.Ф. – разработка концепции и дизайна исследования; Азаров А.М. – сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Суковатых М.Б. – анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста; Лапинас А.А. – сбор материала, подготовка текста; Хачатрян А.Р. – сбор материала, подготовка текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Володюхин М.Ю., Кулов З.М., Бредихин Р.А. Катетерно-управляемый тромболитизис в лечении острого илюофеморального тромбоза. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2019;13(2):39-44 [Volodyukhin M.Yu., Kulov Z.M., Bredikhin R.A. Catheter-directed thrombolysis in treatment of acute iliofemoral thrombosis. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya*. 2019;13(2):39-44 (in Russ.)] DOI: 10.25512/DIR.2019.13.2.04
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б. Эффективность различных антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. *Флебология*. 2017;11(1):21-27 [Kalinin R.E. Suchkov I.A., Agapov A.B. The effectiveness of various anticoagulants in deep vein thrombosis of the lower extremities. *Flebologiya*. 2017;11(1):21-27 (in Russ.)] DOI: 10.17116/flebo201711121-27
3. Кузнецов М.Р., Сапелкин С.В., Болдин Б.В., Леонтьев С.Г. Несходимов Л.А. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эф-

4. фективности лечения острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):82-87 [Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Boldin B.V., Leontiev S.G., Neskhoodimov L.A. Recanalization of lower-limb deep veins as an index of efficacy of treatment for acute venous thrombosis. *Angiology and vascular surgery*. 2016;22(3):82-87]
5. Ageno W., Mantovani L.G., Haas S., Kreutz R., Monje D., Schneider J., Bugge J.P., Gebel M., et al. Patient management strategies and long-term outcomes in isolated distal deep-vein thrombosis versus proximal deep-vein thrombosis: findings from XALIA. *TH Open*. 2019;3(1):e85-e93. DOI: 10.1055/s-0039-1683968
6. Cooray C., Mazya M., Mikulik R., Jurak L., Brozman M., Ringleb P., Dixit A., Toni D., et al. Safety and outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients on prophylactic doses of low molecular weight heparins at stroke onset. *Stroke*. 2019;50(5):1149-1155. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024575
7. Crowner J.R., Marston W. Percutaneous thrombectomy using a novel single-session device for acute ilio-caval deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2019;5(3):302-304. DOI: 10.1016/j.jvscit.2019.03.010
8. Donnally C.J., Vakharia A.M., Sheu J.I., Vakharia R.M., Damodar D., Shenoy K., Gjolaj J.P. High altitude is an independent risk factor for developing a pulmonary embolism, but not a deep vein thrombosis following a 1- to 2-level lumbar fusion. *Global Spine J*. 2019;9(7):729-734. DOI: 10.1177/2192568219828349
9. Jiang C., Zhao Y., Wang X., Liu H., Tan T.W., Li F. Midterm outcome of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis combined with stenting for treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(1):24-30. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.03.020
10. Samuel S., Patel N., McGuire M.F., Salazar M., Nguyen T. Analysis of venous thromboembolism in neurosurgical patients undergoing standard versus routine ultrasonography. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):209-215. DOI: 10.1007/s11239-018-1761-8
11. Strijkers R.H., Arnoldussen C.W., Wittens C.H. Validation of the LET classification. *Phlebology*. 2015;30(S1):14-19. DOI: 10.1177/0268355515569133
12. Taha M.A., Busuttil A., Bootun R., Davies A.H. A systematic review of paediatric deep venous thrombolysis. *Phlebology*. 2019;34(3):179-190. DOI: 10.1177/0268355518778660
13. Wong P.C., Chan Y.C., Law Y., Cheng S.W.K. Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis: a systematic review. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):48-57. DOI: 10.12809/hkmj187491

Поступила в редакцию 18.12.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Мурадян В.Ф., Азаров А.М., Суковатых М.Б., Лапинас А.А., Хачатрян А.Р. Эффективность эндоваскулярных способов лечения проксимальных тромбозов глубоких вен на поздних сроках развития заболевания. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):13–20. DOI: 10.21626/vestnik/2020/1/02.

EFFICIENCY OF ENDOVASCULAR METHODS IN MANAGING LATE PROXIMAL DEEP VEIN THROMBOSIS

© Sukovatykh B.S.¹, Sereditsky A.V.², Muradyan V.F.², Azarov A.M.², Sukovatykh M.B.¹,
Lapinas A.A.², Khachatryan A.R.²

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² **Orel Regional Clinical Hospital (ORCH)**

10g, Pobedy Blvd., Orel, Orel region, 302028, Russian Federation

Objective. To compare the effectiveness of managing late proximal deep vein thrombosis with different endovascular methods.

Materials and methods. The treatment efficacy of 45 patients with proximal DVT was analyzed. The patients were split into three statistically valid groups, each consisting of 15 patients. The first group patients were treated with mechanical transcatheter thrombectomy. The second group had catheter-guided thrombolysis therapy using Urokinase. In the third group the thrombolysis therapy and the thrombectomy were combined. Patients were given Rivaroxabane before, during, and after the therapy continuously for 6 months. The complications of thrombectomy and thrombolysis therapy were monitored during the treatment. After 12 months in order to reveal deep vein patency and the degree of venous outflow disturbance, the ultrasonography and clinical assessment were done. Venous lumen recanalization was scored in the following way. The minimal recanalization was considered as less than 50% of the lumen. The partial one was 50 to 99%. The restoration of 100% lumen patency was referred to as the complete one.

Results. Recurrent DVT was found in 3 (6.7%) patients, 2 of whom belonged to the first and 1 - to the second group. External hemorrhage after popliteal vein puncture and Urokinase injection developed in 1 patient from the second and 1 from the third group. Hemorrhagic complications after Rivaroxabane intake occurred equally in 6 (13.3%) patients from each groups. The complete restoration of the lumen patency is detected in 6.7%, the partial one – in 53.3%, and the minimal one – in 40% of first group patients, 20%, 53.3% and 26.7% in the second and 40%, 46.6% and 13.3% of the third group patients respectively. Severe venous congestion developed in 40% of first group patients, 20% in the second, and 6.7% of the third group patients respectively. Moderate venous congestion developed in 33%, 26.6 % and 13.6% of patients respectively. Mild congestion was in 20%, 33.4% and 40% of patients.

Conclusion. The combined treatment of late DVT with transcatheter thrombectomy and catheter-guided thrombolysis therapy accompanied by long-lasting anticoagulation therapy with Rivaroxabane is an option of choice.

Keywords: proximal thrombosis; deep veins; lower extremities; transcatheter endovascular thrombectomy; regional Urokinase thrombolysis; Rivaroxabane.

Sukovatykh Boris S. – DM, Professor, Head of Department of General Surgery, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2197-8756 E-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net (correspondence author)

Sereditsky Alexey V. – PhD in Medicine, Head of Endovascular Surgery Department, ORCH, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3303-1308. E-mail: dralex979@gmail.com

Muradyan Vadim F. – Doctor-in-Chief, ORCH, Orel, Russian Federation. E-mail: clinic@orel.ru

Azarov Andrey M. – Doctor of Endovascular Surgery Department, ORCH, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5470-5688. E-mail: andrey.azaroff2018@yandex.ru

Sukovatykh Mikhail B. – PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General Surgery, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1907-4395. E-mail: sukovatykhmb@kursksmu.net

Lapinas Andrey A. – Doctor of Endovascular Surgery Department, ORCH, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7185-0430. E-mail: darkydock@yandex.ru

Khachatryan Artak R. – Doctor of Endovascular Surgery Department, ORCH, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2082-1589. E-mail: artakmed@inbox.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the ethical committee of Kursk State Medical University (Protocol N 3 (18.03.2016)).

AUTHORS CONTRIBUTION

Sukovatykh B.S. – developing the concept and design of the study, data analysis, editing; Sereditsky A.V. – developing the research design, analysis of the obtained data, statistical data processing; Muradyan V.F. – developing the concept and design of the study; Azarov A.M. – collection of material, analysis of the obtained data, statistical data processing; Sukovatykh M.B. – analysis of the received data, statistical data processing, text preparation; Lapinas A.A. – collection of material, text preparation; Khachatryan A.R. – collection of material, text preparation.

Received 18.12.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Muradyan V.F., Azarov A.M., Sukovatykh M.B., Lapinas A.A., Khachatryan A.R. Efficiency of endovascular methods in managing late proximal deep vein thrombosis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):13–20. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/02.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ДЕНТИНОМ

© Иорданишвили А.К.^{1,2}, Орлов А.К.³, Сафронов С.В.⁴, Смольнякова А.В.⁴

¹Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы (МАНЭБ)

Россия, 199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр., д. 74

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМедА)

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³Поликлиника № 1 Министерства внутренних дел по Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Поликлиника № 1 МВД по СПб и Лен. области)

Россия, 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Малая Морская, д. 10

⁴Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель: в ходе экспериментальной работы исследовать морфологическое строение твердых тканей зубов у взрослых людей разных возрастных групп, страдающих гиперестезией твердых тканей зубов.

Материалы и методы. Морфологическое строение изучалось методом растровой электронной микроскопии. Изучено 57 зубов, которые были удалены по медицинским показаниям у 45 взрослых людей. С помощью микроскопии изучались твердые ткани (эмаль, дентин и цемент) зубов. В исследовании участвовали интактные и патологически измененные зубы. Интактные зубы были удалены по ортодонтическим показаниям. У пожилых людей удаление производилось по причине обострения хронического периодонтита и пародонтита.

Результаты. Выявленные морфологические изменения в дентине обусловлены основной патологией: связана ли гиперестезия с потерей твердых тканей зуба или развивалась без таковой. Некариозные поражения твердых тканей зубов (эрозии и клиновидные дефекты) при морфологическом исследовании обусловлены нарушением целостности цемента, трещинами и сколами эмали. Установлено, что у пациентов повышение чувствительности зубов, морфологические изменения заключаются в наличии кариозных и некариозных процессов в дентине и не зависят от пола и возраста.

Заключение. Как при кариозном процессе, так и некариозных поражениях зубов не установлена зависимость между выраженностью (тяжестью течения) гиперестезии зубов и степенью облитерации дентинных канальцев.

Ключевые слова: морфологическое строение эмали зуба; взрослые люди; эмаль; дентин; цемент; гиперестезия твердых тканей зубов; повышенная чувствительность дентина.

Иорданишвили Андрей Константинович – д-р мед. наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ВМедА, г. Санкт-Петербург; главный Ученый секретарь, МАНЭБ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-0052-3277. E-mail: professoraki@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Орлов Алексей Константинович – канд. мед. наук, врач-стоматолог, Поликлиника № 1 МВД по СПб и Лен. области, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-7585-1019. E-mail: dok_1974@mail.ru

Сафронов Сергей Витальевич – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7929-3808. E-mail: titovatus@gmail.com

Смольнякова Анастасия Владимировна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0662-5605. E-mail: smolnyakova97@bk.ru

В мире каждый пятый взрослых человек страдает от проявлений гиперестезии зубов (чувствительный дентин). Среди причин возникновения гиперестезии зубов чаще выделяют кариозные изменения (множественный кариес зубов, травмы зубов, сопровождающиеся отколом части коронки зуба), при которых происходит оголение дентина, некариозные поражения твердых тканей: повышенная стираемость, клиновидные дефекты, трещины и эрозии эмали, а также воспалительную и дистрофическую патологию пародонта. В настоящее время изучена возрастная встречаемость, особенности клинического течения и лечения гиперестезии зубов, в том числе с использованием различных средств по уходу за полостью рта. Однако до сих пор не полностью изучены особенности морфологического строения и химического состава твердых

тканей зубов у пациентов, страдающих гиперестезией зубов. Гиперестезия твердых тканей зубов (ГТТЗ, согласно МКБ-10 «чувствительный дентин», код заболевания – K03.80) является одним из стоматологических заболеваний, неблагоприятно влияющих на психоэмоциональное состояние пациента [2, 8]. Эта патология имеет широкое распространение среди взрослых людей [11]. В настоящее время установлено, что каждый пятый взрослый человек страдает от проявлений ГТТЗ [1]. В России ГТТЗ чаще встречается в возрасте от 30 до 59 лет, а распространенность достигает 62% [1]. Практикующие врачи часто испытывают трудности при проведении рациональной стоматологической реабилитации взрослых людей, страдающих ГТТЗ [5]. Причем ГТТЗ у взрослых людей может проявляться в любом возрасте, плохо поддается лече-

нию и часто рецидивирует [3, 9]. Среди причин возникновения гиперестезии зубов чаще выделяют кариозные изменения (множественный кариес зубов, травмы зубов, сопровождающиеся отколом части коронки зуба), при которых происходит оголение дентина, некариозные поражения твердых тканей: повышенная стираемость, клиновидные дефекты, трещины и эрозии эмали, а также воспалительную и дистрофическую патологию пародонта [4, 6, 10]. Воздействие кислот и щелочей, повышенная влажность и другие факторы внешней среды имеют большое значение в возникновении ГТТЗ [10]. Поэтому многие и исследователи и клиницисты склонны считать ГТТЗ симптомом заболеваний, в том числе стоматологических, которые проявляются повышенной чувствительностью (гиперчувствительностью, сенситивностью) твердых тканей зубов [3]. В настоящее время изучены возрастная встречаемость, особенности клинического течения и лечения ГТТЗ [7], в том числе с использованием различных средств по уходу за полостью рта [11]. Однако особенности морфологического строения и химического состава твердых тканей зубов у пациентов, страдающих ГТТЗ, раскрыты не полностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальном исследовании учитывались возрастные изменения структуры твердых тканей зубов взрослых людей. Изучено морфологическое строение 57 зубов, удаленных по медицинским показаниям у 45 взрослых человек (21 мужчин и 24 женщин), относящихся к разным возрастным группам (табл. 1) и постоянно проживающих в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Морфологически изучены твердые ткани (эмаль, дентин и цемент) постоянных зубов взрослых людей разного возраста. В исследование включены как интактные зубы, так и зубы с патологическими изменениями твердых тканей зуба кариозного и некариозного характера (табл. 2). Интактные зубы были удалены по ортодонтическим показаниям. У пожилых людей удаление производилось по причине обострения хронического периодонтита и пародонтита. Большинство зубов у пациентов пожилого и старческого возраста удалены вследствие обострения хронического периодонтита, III степени подвижности и обострения хронического пародонтита.

Таблица 1
Table 1

Объект исследования
Object of the study

Группа Group	Возраст пациентов, лет Age of patients, years	Количество зубов Number of teeth	Количество пациентов Number of patients		
			Всего Total	Мужчин Men	Женщин Women
I	молодой, young, 18-39	12	10	6	4
II	средний, middle-aged, 40-59	15	12	6	6
III	пожилой, elderly, 60-74	16	12	5	5
IV	старческий, senile, 75-87	14	11	4	7
Всего Total		57	45	21	24

Таблица 2
Table 2

Количество зубов, использованных для экспериментального исследования твердых тканей зуба, в зависимости от стоматологических заболеваний, обусловивших их удаление, n (%)
The number of teeth used for the experimental study of hard dental tissues, depending on the dental diseases that caused their removal, n (%)

Количество зубов Number of teeth	Стоматологические заболевания Dental diseases		
	Периодонтит Periodontitis	Пародонтит и пародонтоз Periodontitis and periodontal disease	Ортодонтические показания Orthodontic indications
	20 (35.09%)	22 (38.60%)	15 (26.31%)
Всего Total	57 зубов (100%) 57 teeth (100%)		



Рис. 1. Образцы твердых тканей зуба, подготовленные для исследования методом растровой электронной микроскопии.

Fig. 1. Samples of hard dental tissues prepared for scanning by electron microscopy.

В исследовании использован метод растровой электронной микроскопии, позволяющий изучать объекты с различной геометрией и получать большее разрешение, чем при использовании оптической микроскопии. Растровая электронная микроскопия дает возможность изучать рельеф поверхности образца в достаточно широком диапазоне увеличений (от единиц до нескольких сотен тысяч крат) с большой глубиной фокуса [7]. Образцы твердых тканей зуба, подготовленные для исследования методом растровой электронной микроскопии, показаны на рисунке 1.

В данном исследовании использовался электронный микроскоп «АВТ-55» (Япония). Изучались поверхность эмали, дентина и цемента зуба, сколы и распилы зубов. При разном увеличении (от 10-кратного до 2500-кратного). Оценивалось морфологическое строение и его изменение как на поверхности тканей, так и в более глубоких слоях эмали и дентина, а также продольных и поперечных сколов и распилов при необходимости послойного изучения твердых тканей зубов.

Элементы электронного микроскопа включают следующие основные компоненты: электронно-оптическая система, камера образцов, детектор электронов, видеоконтрольное устройство.

Работа растрового электронного микроскопа основана на последовательной передаче изображений элементов во времени. Тонкий пучок электронов – зонд пробегает исследуемую поверхность от одной точки к другой синхронно с лучом на экране электронно-лучевой трубки. От каждой точки регистрируется сигнал отраженных или вторичных электронов, на величину которого влияют рельеф, состав, электрический потенциал поверхности образца и другие фак-

торы. Регистрируемый сигнал усиливается, а затем используется для модуляции яркости свечения электронно-лучевой трубки, в результате чего на ее экране формируется изображение исследуемой поверхности.

Метод растровой электронной микроскопии особенно удобен при исследовании непрозрачных образцов, какими и являются твердые ткани зуба. Неоднородные части поверхности обладают различным коэффициентом вторичной эмиссии и, следовательно, излучают различное число вторичных электронов, что и формирует изображение различной контрастности на кинескопе [7].

С целью регистрации вещественного контраста, определяемого изменением среднего атомного номера, использовали методику напыления образцов. Напыление образцов проводили золотом, так как оно хорошо подходит для биологических объектов, точно повторяет сложный микрорельеф поверхности твердых тканей зуба и обеспечивает высокую вторичную электронную эмиссию. Большое фокусное расстояние растрового электронного микроскопа обуславливает объемность изображения.

Анализ и интерпретация данных, полученных с помощью электронно-микроскопических снимков разного увеличения, производились на персональном компьютере с использованием специальной программы «Videotest».

Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.7.0). Оценка результатов проводилась с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения в дентине при наличии ГТТЗ были обусловлены основными причинами патологии зубов: связана ли гиперестезия с потерей твердых тканей зуба или развивалась без таковой. При ГТТЗ, не связанной с утратой твердых тканей зуба (рис. 2А) и возникшей в интактных зубах (функциональная гиперестезия) или вследствие обнажения шеек и корней зубов при патологии тканей пародонта, наблюдались многочисленные хорошо выраженные дентинные каналцы. Диаметр дентинных каналцев составлял в среднем $\sim 2,0-3,0$ мкм, ближе к полости зуба он был больше, чем у эмалево-дентинной границы (рис. 2Б-2Е).

При ГТТЗ, связанной с утратой твердых тканей зуба вследствие развития кариеса и некариозных поражений, развивающихся после прорезывания, в виде эрозий, клиновидных дефектов, а также повышенной стираемости, морфологическая картина строения твердых тканей зубов различалась. На электронно-микроскопических снимках дентина при развитии кариеса на начальных этапах дентинные каналцы образуют достаточно густую сеть и были хорошо выражены (диаметр дентинных каналцев составлял $\sim 1,0-2,0$ мкм); при среднем и глубоком кариесе дентин превращался в бесструктурную массу и терял свои морфологические признаки (рис. 3А, 3Б).

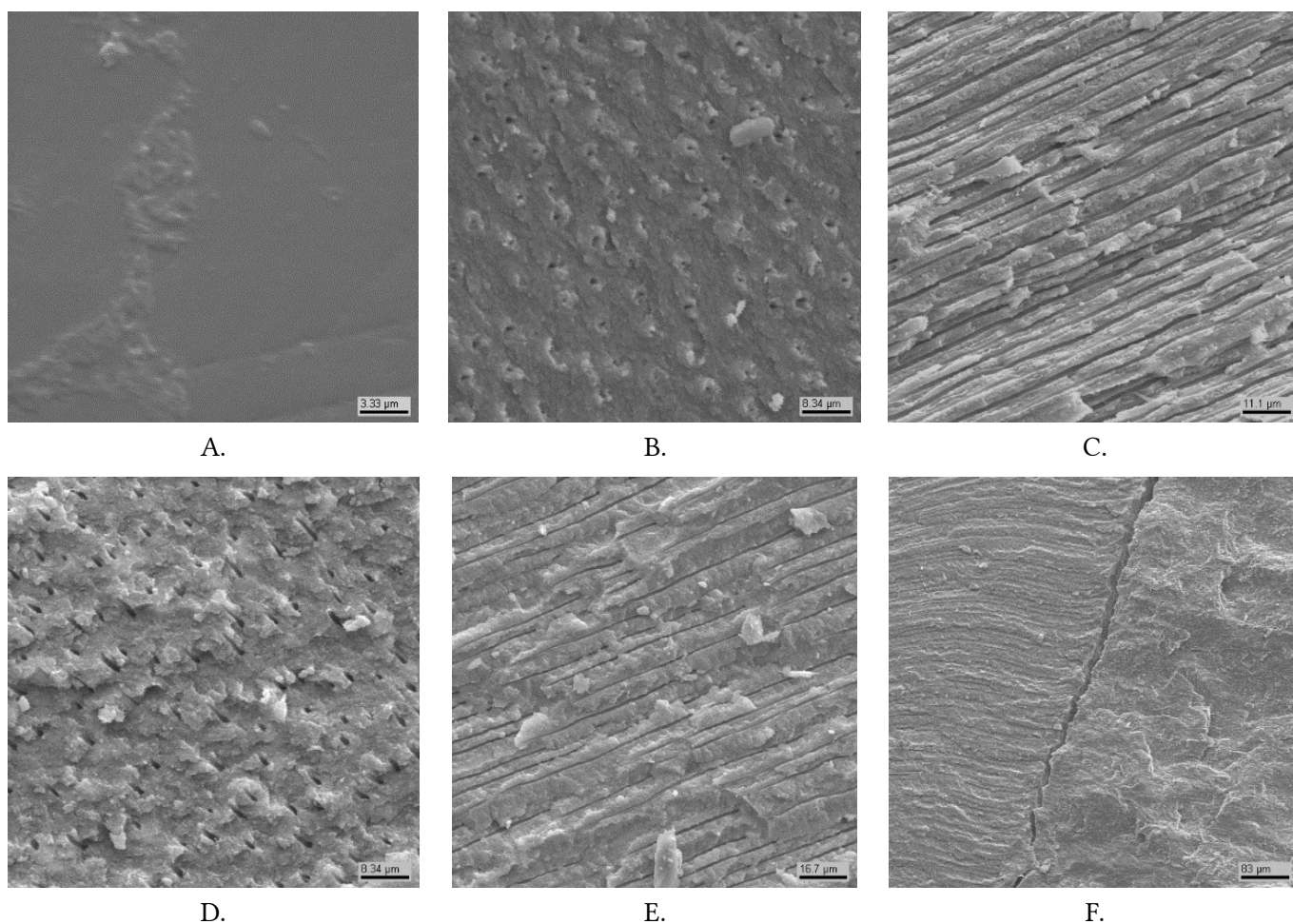
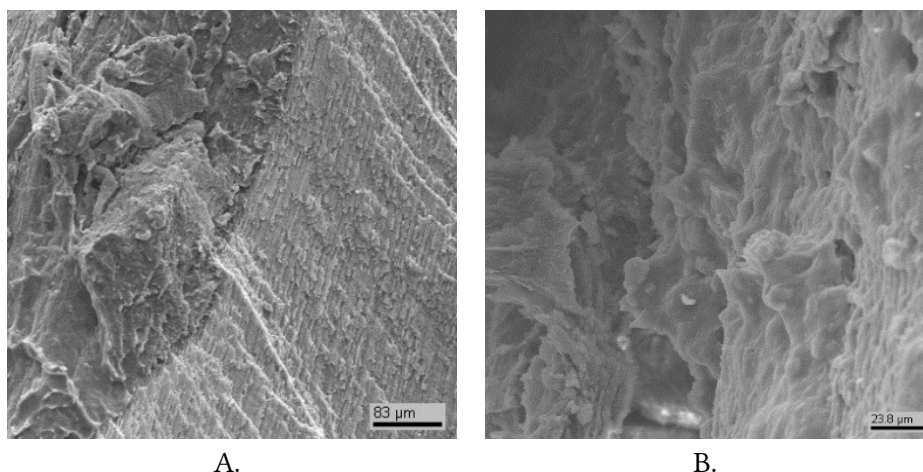


Рис. 2. Морфологическое строение и изменения твердых тканей зуба: А – поверхность интактной эмали (x2500); В – дентинные каналцы у пациента молодого возраста, поперечный срез (x1000); С – дентин в области ближе к пульпарной камере у пациента молодого возраста, продольный срез (x750); D – дентинные каналцы у пациента пожилого возраста, поперечный срез (x500); Е – дентинные каналцы у пациента пожилого возраста, продольный срез (x1000); F – граница «эмаль-дентин», пациент пожилого возраста (x100).

Fig. 2. Morphological structure and changes in hard dental tissues: A – intact enamel surface (x2500), B – dentinal tubules in a young patient, cross section (x1000); C – dentin in the area closer to the pulp chamber of a young patient, longitudinal section (x750); D – dentinal tubules in an elderly patient, cross section (x500); E – dentinal tubules in an elderly patient, longitudinal section (x1000); F – border "enamel-dentin", an elderly patient age (x100).

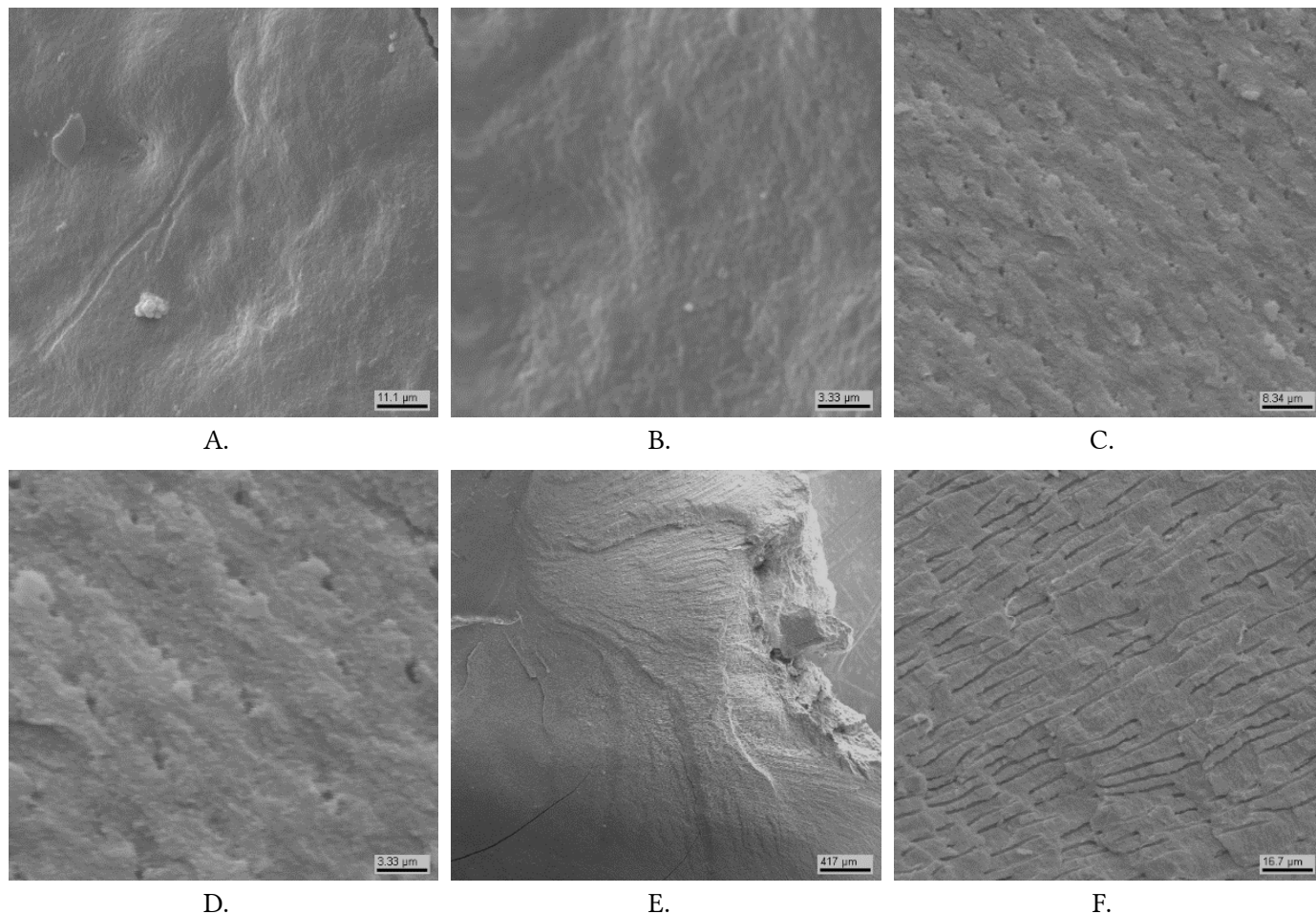


A.

B.

Рис. 3. Твердые ткани при гиперестезии и основной патологии зубов: А – граница кариозной полости и дентина (x100); В – дно кариозной полости (x350).

Fig. 3. Hard tissues with hyperesthesia and the main pathology of the teeth: А – carious cavity and dentin border (x100); В – the bottom of the cavity (x350).



A.

B.

C.

D.

E.

F.

Рис. 4. Морфологическое строение эмали и дентина при гиперестезии и основной патологии зубов: А – дефект на поверхности эмали при повышенной стираемости зубов (x750); В – дефект на поверхности эмали при повышенной стираемости зубов (x1000); С – дентинные каналы, поперечный срез при повышенной стираемости зубов (x1000); D – дентинные каналы, поперечный срез при повышенной стираемости зубов (x2500); E – дефект эмали при развитии эрозии (x20); F – дентинные каналы, продольный срез при повышенной стираемости зубов (x500).

Fig. 4. The morphological structure of enamel and dentin in hyperesthesia and the main pathology of the teeth: А – a defect on the surface of the enamel with increased abrasion of the teeth (x750); В – a defect on the surface of the enamel with increased erasure of the teeth (x1000); С – dentinal tubules, cross section with increased abrasion of teeth (x1000); D – dentinal tubules, cross section with increased abrasion of teeth (x2500); E – enamel defect in the development of erosion (x20); F – dentinal tubules, longitudinal section with increased abrasion of teeth (x500).

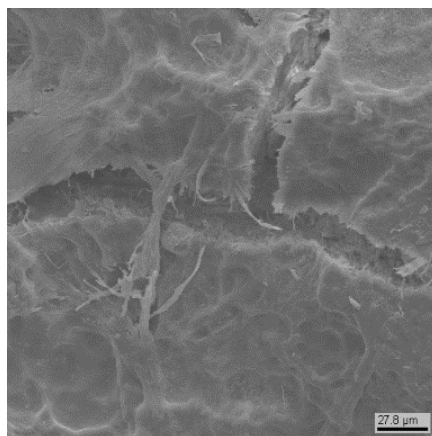


Рис. 5. Трещины на поверхности цемента (x300).

Fig. 5. Cracks on the surface of the cement (x300).

При наличии некариозных поражений зубов в эмали (рис. 4А, 4Б, 4В) наблюдались дефекты (сколы, трещины), а в дентине (рис. 4Г, 4Д, 4Е) определялась частичная или полная облитерация дентинных канальцев, развивающаяся как защитный механизм организма.

Морфологические изменения в эмали и дентине при развитии ГТТЗ в разные возрастные периоды были схожи и определялись причиной ее возникновения (кариес, некариозные поражения зубов, травма).

При гиперестезии интактных тканей зуба, возникшей вследствие обнажения шеек и корней зубов при патологии тканей пародонта, в цементе зуба дефекты практически не наблюдались, или они носили незначительный характер и, вероятно, были связаны с механической травматизацией обнаженной шейки и корня зуба. При развитии некариозных поражений твердых тканей зубов в виде эрозий и клиновидных дефектов зубов отмечалось нарушение целостности цемента, появление трещин и сколов (рис. 5).

В результате морфологического исследования не получено четко установленной зависимости выраженности (тяжести течения) ГТТЗ и степени облитерации дентинных канальцев, как при кариозном процессе, так и некариозных поражениях зубов.

Морфологическая картина дентина, эмали и цемента у взрослых людей, страдающих гиперестезией твердых тканей зубов, независимо от возраста и пола схожа и определяется патологическими изменениями кариозного и некариозного происхождения в тканях зуба. При этом не получено четко установленной зависимости между выраженностью (тяжестью течения) ГТТЗ и степени облитерации дентинных канальцев, как при кариозном процессе, так и некариозных поражениях зубов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Протокол № 29 от 20 ноября 2014 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иорданишвили А.К., Орлов А.К., Зайцев В.В., Сериков А.А. Лечение гиперестезии твердых тканей у взрослых людей разных возрастных групп. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014;13(4-51):61-68 [Iordanishvili A.K., Orlov A.K., Zaytsev V.V., Serikov A.A. Treatment of hyperesthesia of hard tissues in adults of different age groups. *Pediatric dentistry and prophylaxis*. 2014;4(51):61-68 (in Russ.)]
2. Иорданишвили А.К., Орлов А.К., Сериков А.А., Черныш В.Ф. Сравнительная оценка эффективности лечения гиперчувствительности зубов у людей пожилого и старческого возраста. *Институт стоматологии*. 2015;1(66):36-39 [Iordanishvili A.K., Orlov A.K., Serikov A.A., Chernysh V.F. Comparative evaluation treatment effect of teeth hypersensitive in elderly and senile age. *The Dental Institute*. 2015;1(66):36-39 (in Russ.)]
3. Иорданишвили А.К., Пихур О.Л. Кристаллохимические аспекты в этиопатогенезе повышенной чувствительности зубов. *Экология и развитие общества*. 2017;4(23)39-47 [Iordanishvili A.K., Pikhur O.L. Crystal-chemical aspects in the etiopathogenesis of increased tooth sensitivity. *Ekologiya i razvitiye obshchestva*. 2017;4(23)39-47 (in Russ.)]
4. Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Васильева С.В. Фторид олова в профилактике и лечении повышенной чувствительности зубов. *Экология*

- и развитие общества. 2018;2(25):42-45 [Iordanishvili A.K., Muzykin M.I., Vasil'yeva S.V. Tin fluoride in the prevention and treatment of tooth hypersensitivity. *Ekologiya i razvitiye obshchestva*. 2018;2(25):42-45 (in Russ.)]
5. Иорданишвили А.К. Оценка эффективности и удовлетворенности пациентов при лечении гиперестезии зубов с учетом их психического состояния и приверженности лечению. *Стоматология*. 2019;98(2):46-50 [Iordanishvili A. Assessment of efficiency and satisfaction in the treatment of patients with teeth hyperesthesia considering their mental condition and compliance. *Stomatologiya*. 2019;98(2):46-50. (in Russ.)]
DOI: 10.17116/stomat20199802146
 6. Пихур О.Л., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Вариации состава и резистентность твердых тканей зуба при хронических заболеваниях почек. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;2(54):11-14 [Pikhur O.L., Belskikh O.A., Iordanishvili A.K. Variations of composition and resistance of hard tooth tissues in chronic kidney diseases. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2016;2(54):11-14 (in Russ.)]
DOI: 10.17116/stomat20199802146
 7. Франк-Каменецкая О.В., Голубцов В.В., Пихур О.Л., Цимбалистов А.В., Плоткин Ю.В. Нестехиометрический апатит твердых тканей зубов человека. Возрастные изменения. *Записки всероссийского минералогического общества*. 2004;133(5):120-130 [Frank-Kamenetskaya O.V., Golubtsov V.V., Pikhur O.L., Tsimbalistov A.V., Plotkin Yu.V. Non-stoichiometric apatites of hard tissues of human teeth. Age-related changes. *Zapiski vserossiyskogo mineralogicheskogo obshchestva*. 2004;133(5):120-130 (in Russ.)]
 8. Addy M. Dentine hypersensitivity: New perspectives on an old problem. *Int Dent J*. 2002;52(S5P2):367-375. DOI: 10.1002/j.1875-595x.2002.tb00936.x
 9. Trushkowsky R., Oquendo A. Treatment of Dentin Hypersensitivity. *Dent Clin North Am*. 2011;55(3):599-608. DOI: 10.1016/j.cden.2011.02.013
 10. Gillam D. Management of Dentin Hypersensitivity. *Curr Oral Health Rep*. 2015;2(2):87-94. DOI: 10.1007/s40496-015-0047-x
 11. Shiao H. Dentin Hypersensitivity. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2012;12(3):220-228. DOI: 10.1016/s1532-3382(12)70043-x

Поступила в редакцию 01.07.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Иорданишвили А.К., Орлов А.К., Сафронов С.В., Смольнякова А.В. Морфологическое строение твердых тканей зубов у взрослых людей разных возрастных групп с чувствительным дентином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):21–28. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/03.

MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF HARD DENTAL TISSUES WITH SENSITIVE DENTIN IN ADULTS OF DIFFERENT AGE

© Iordanishvili A.K.^{1,2}, Orlov A.K.³, Safronov S.V.⁴, Smolnyakova A.V.⁴

¹ International Academy of Ecology, Human and Nature Safety (IAEHNS)

74, Bolshoy Av., St. Petersburg, 199106, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy (MMedA)

6, Ac. Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

³ Polyclinic No 1 of the Ministry of Internal Affairs for St. Petersburg and Leningrad Region
(Polyclinic No 1 of MIA for SPb and Leningrad Region)

10, Malaya Morskaya St., St. Petersburg, 191186, Russian Federation

⁴ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The objective of the experiment is to investigate the morphological structure of dental tissues in people of different age groups suffering from tissue hyperesthesia.

Materials and methods. The morphological structure was studied by scanning electron microscopy. We studied 57 teeth that had been removed for medical reasons in 45 adults. With the help of microscopy, hard tissues (enamel, dentin and cement) of teeth were studied. The study involved intact and pathologically altered teeth. Intact teeth were removed for orthodontic indications. In older people, removal was performed due to exacerbation of chronic periodontitis and periodontitis.

Results. The revealed morphological changes in dentin are due to the main pathology: whether hyperesthesia is associated with the loss of tooth hard tissues or developed without it. Non-carious lesions of hard dental tissues (erosion and wedge-shaped defects) during morphological examination are caused by a violation of the integrity of the cement, cracks and chips of enamel. It was found that in patients the increased tooth sensitivity and morphological changes develop due to the presence of carious and non-carious processes in the dentin and are independent of gender and age.

Conclusion. Both in the carious process and in non-carious lesions of the teeth, no relationship was established between the severity of hyperesthesia of the teeth and the degree of obliteration of the dentinal tubules.

Keywords: morphological structure; tooth enamels; adults; enamel; dentin; cement; hyperesthesia of dental tissues; dentine hypersensitivity.

Iordanishvili Andrei K. – DM, Professor of Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation; Chief Scientific Secretary, IAEHNS, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0000-9328-2014. E-mail: professoraki@mail.ru (correspondence author)

Orlov Aleksey K. – PhD in Medicine, Dentist, Polyclinic No 1 of MIA for SPb and Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7585-1019. E-mail: dok_1974@mail.ru

Safronov Sergey V. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7929-3808. E-mail: titovatuv@gmail.com

Smolnyakova Anastasiya V. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0662-5605. E-mail: smolnyakova97@bk.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

Research approved by independent Ethics Committee under the Military Medical Academy Minutes (Protocol No. 29 of November 20, 2014).

Received 01.07.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Iordanishvili A.K., Orlov A.K., Safronov S.V., Smolnyakova A.V. Morphological structure of hard dental tissues with sensitive dentin in adults of different age. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):21–28. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/03.

ИНКРЕТИНОВЫЕ ПЕПТИДЫ: НОВЫЕ МИШЕНИ В КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА

© Тарасова А.П.¹, Покровский М.В.², Даниленко Л.М.²

¹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (БОКБ)

Россия, 308007, Белгородская область, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

В настоящее время не существует эффективного клинического лечения ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. Однако рассматривается несколько новых терапевтических стратегий, в том числе применение инкретиномиметиков. Хотя основные физиологические функции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) связаны с гликемическим контролем, все больше данных свидетельствует о том, что ГПП-1 также может играть важную роль в сердечно-сосудистой системе.

В обзоре основное внимание уделено экспериментальным результатам кардиопротекторных эффектов инкретиномиметиков, включая аналоги ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4), а также обсуждаются потенциальные механизмы, лежащие в основе их действия. Есть предположение, что они могут быть связаны с опосредованным влиянием рецептора ГПП-1 на активацию ряда киназ P3K/Akt, p44/42 и PKA, предупреждая апоптоз и гибель кардиомиоцитов. Кроме того, ГПП-1 может защищать миокард от ишемии, являясь миметиком фармакологического preconditionирования, оказывая влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы (K^+ АТФ). Недавние исследования показали, что агонисты ГПП-1 могут снижать степень окислительного стресса, уменьшая уровни активных форм кислорода (АФК) или снижая активность НАДФН-оксидазы. В то же время причина и механизмы наблюдаемого положительного влияния инкретиномиметиков на кардиопротекцию в экспериментальных исследованиях продолжают изучаться.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия; глюкагоноподобный пептид-1; ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа; кардиопротекция.

Тарасова Алла Павловна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2, БОКБ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-7296-0022. E-mail: tarasova_ap@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Покровский Михаил Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-1493-3376. E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

Даниленко Людмила Михайловна – д-р фарм. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-6101-8712. E-mail: danilenko_l@bsu.edu.ru

Впервые об инкретинах заговорили в 1902 г., когда английский физиолог W.M. Bayliss идентифицировал первый гормон кишечника и назвал его «секретин», предположив, что он может участвовать в гомеостазе глюкозы. В 1930 году сырой секрет был успешно разделен на две фракции бельгийским физиологом по имени Жан Ла Барре и было показано, что одна фракция стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы (секретин), а другая снижает уровень глюкозы в плазме (инкретин). В 1932 году La Barre придумал термин «incrétine» [12]. В 1964 г. Elrick и соавт. открыли «инкретиновый эффект», заключающийся в том, что инкретиновые гормоны – глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 регулируют уровень глюкозы в крови в ответ на пероральный прием глюкозы [2]. В настоящее время инкретины представляют собой большое семейство молекул, называемое «суперсемейством глюкагона пептидных гормонов».

ГПП-1 секретируется L-клетками в виде двух биологически активных изоформ: ГПП-1 (7-37) и

доминирующей формы ГПП-1 (6-37) [16]. Выводятся они почками и инактивируется ДПП-4 (мембранная пептидаза II типа) еще до того, как она покидает желудочно-кишечный тракт. Период полураспада циркулирующего природного биологически активного ГПП-1 составляет менее 2 минут. Ингибиторы ДПП-4, например, глиптины повышают концентрацию циркулирующего ГПП-1 в 2 раза. Инкретиномиметики (эксенатид, лираглутид) работают путем стимуляции рецептора ГПП-1, напрямую стимулируя ГПП-1R. ГИП секретируется нейроэндокринными K-клетками, присутствующими в желудке и проксимальном тонком кишечнике, и имеет период полураспада около 7 минут у здоровых людей и 5 минут у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [6].

Инкретиновые гормоны усиливают секрецию инсулина, стимулированную пищеварением из β -клеток поджелудочной железы, на глюкозозависимой манер, что составляет от 20 до 60% общей послепрандиальной секреции инсулина у здоровых людей. Также ГПП-1 снижает секрецию глюкагона в поджелудочной

железе при гипергликемии, что прекращается при уровнях глюкозы <4 ммоль/л [1].

Уровни плазмы ГПП-1 повышаются в течение 10-15 мин от приема пищи и достигают пиковых уровней 15-50 пмоль/л на 40 минуте. Кроме того, ГПП-1, как и инсулин, секретируется пульсирующим образом с частотой, сравнимой с частотой панкреатических гормонов.

Ген для человеческого ГПП-1R локализуется в хромосоме 6p21, а рецептор состоит из функционального рецептора, связанного с G-белком с 463 аминокислотами, с семиспиральным трансмембранным доменом, с которым ГПП-1 и его аналоги связываются [16].

Пути передачи сигнала ГПП-1 и его аналогов в β -клетке поджелудочной железы опосредуются через аденилатциклазу и пути цАМФ/РКА, чтобы потенцировать индуцированное глюкозой закрытие K^+ АТФ-зависимых чувствительных каналов, тем самым создавая клеточную деполяризацию через Ca^{2+} -зависимые каналы и приток Ca^{2+} , который вводит в действие экзотоз инсулина [24]. ГПП-1 также может непосредственно стимулировать проникновение Ca^{2+} в клетку посредством активации дигидропиридиночувствительных рецепторов [36] и мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо [27].

Эндогенный амид GLP-1 (7-36) быстро разлагается на амид GLP-1 (9-36) с помощью фермента дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), имея чрезвычайно короткий период полураспада 1-2 минуты.

Косвенное влияние питательных веществ на высвобождение ГПП-1 опосредуется через вегетативную нервную систему (блуждающий нерв), где афферентные сигналы (блуждающий нерв) переносят импульсы в восходящие центры в головной мозг (гипоталамус, миндалины), чтобы модулировать питание, вызывать насыщение или анорексию. Предполагается также, что парасимпатическая система (блуждающая нервная система) способна влиять на эфферентные сигналы, чтобы непосредственно влиять на высвобождение ГПП-1 [23].

Стимуляция ГПП-1R может приводить к цитопротекции и антиапоптозу во всех типах тканей, имеющих данный рецептор. В связи с тем, что поджелудочная железа, мозг, сердце и другие органы имеют точно такой же тип ГПП-1R, то целесообразно предположить, что цитопротективное действие будет распространяться на все типы тканей, поскольку они имеют один и тот же рецепторный тип [3, 5].

ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Поиск кардиопротективных стратегий для противодействия опасным последствиям ишемически-реперфузионных повреждений все еще продолжается. Растущее понимание механизмов его повреждающего действия способствует выявлению потенциальных целей для фармакологического вмешательства. Продemonстрировано, что огромное количество фармакологических агентов обеспечивает кардиозащиту на различных экспериментальных моделях, включая инкретиномиметики. Многочисленные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на благоприятную роль инкретиномиметиков в кардиопротекции миокарда, в том числе при ишемически-реперфузионном повреждении [4, 7, 9, 20, 33, 38].

В ряде экспериментальных исследований установлено, что активация глюкагоноподобного рецептора с помощью лираглутида до моделирования инфаркта миокарда вызывает кардиопротекцию у мышей дикого типа [15]. Кроме того, лираглутид снижал гипертрофию сердца (отношение массы желудочка к массе тела) и уменьшал размер зоны инфаркта [14].

Доказано, что сниженная экспрессия глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в почечных артериях у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) приводит к более значительным повреждениям при ишемически-реперфузионным повреждениям, однако введение эксенатида улучшает эффекты вазорелаксации при гипертензии [10].

При изучении защитного эффекта эксенатида с использованием модели ишемии/реперфузии в эксперименте *in vitro* на клетках H9c2 выявлен его кардиопротекторный эффект, выражающийся в снижении апоптоза [17, 40].

На крысиной модели ишемии-реперфузии длительное лечение ликсисенатидом уменьшало размер инфаркта и улучшало сократительную способность сердца.

При остром инфаркте миокарда у свиней ингибитор ДПП-4 значительно ограничивал размер инфаркта, уменьшая реперфузионное повреждение, снижая концентрации пирувата и лактата в условиях гипоксии на фоне ишемии и последующей реперфузии [32].

На изолированном перфузированном сердце крысы продемонстрировано, что ГПП-1 работает независимо от изменения уровня инсулина/глюкозы, обеспечивая кардиопротекцию при ишемии/реперфузии, значительно уменьшая размер в зоне риска. В условиях ишемии/реперфузии у кроликов введение ГПП-1 способствовало снижению потери массы

кардиомиоцитов [8]. У собак при коронарной окклюзии в течение суток ГПП-1 снижала зону акинеза [13]. В одном из исследований изучалось защитное действие ситаглиптина, ингибитора дипептидилпептидазы-4, в отношении ишемии/реперфузии почек и сердца. Эффекты ситаглиптина сравнивали с петлевым диуретиком фуросемидом. Кроме того, изучали их комбинированное введение. У анестезированных самцов крыс линии Wistar индуцировали ишемию путем окклюзии обеих почечных ножек в течение 30 минут с последующей реперфузией в течение 24 часов. Ситаглиптин и фуросемид улучшали состояние тканей сердца и почек, подавляя содержание малонового диальдегида, NO и iNOS, и увеличивая активность глутатиона и антиоксидантных ферментов в обеих тканях [37].

Таким образом, в целом можно отметить, что плеiotропное действие разных препаратов ГПП-1 обладает положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему при ишемии миокарда. Тем не менее вполне возможно, что у разных препаратов ГПП-1 существует различная степень эффективности, что прослеживается в ряде экспериментальных работ.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ

Есть предположение, что цитопротекторное действие на миокард у инкретиномиметиков может быть связано с опосредованным влиянием рецептора ГПП-1 на активацию ряда киназ PI3K/Akt, p44/42 и PKA, предупреждая апоптоз и гибель кардиомиоцитов [18, 30]. Так, при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда кардиопротекция может быть опосредована активацией ряда киназ RISK-пути (Reperfusion injury salvage kinase) – протеинкиназы A, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B и экстрацеллюлярных сигнально-регулируемых киназ (ERK1/2). ГПП-1 может защищать миокард от ишемии, являться миметиком фармакологического preconditionирования, снижая проницаемость митохондриальных пор и блокируя перегрузку ионами Ca^{2+} , запускать антиапоптотические пути [32]. Отмечено, что защитный эффект preconditionирования полностью нивелировался при предварительном введении ERK1/2 и PI3K, которые являются ингибиторами RISK киназ [29]. Активация PI3K приводит к фосфорилированию и инаktivации проапоптотического пептида BAD, заставляя его связываться с белками BAD, которые являются проапоптотическим членом семейства Bcl-2, ко-

торый может вытеснять Bax из связывания с Bcl-2 и Bcl-xl, что приводит к гибели клеток [31].

Сообщается, что ГПП-1 и его аналоги ингибируют апоптоз кардиомиоцитов путем регуляции сигнального пути N-концевой протеинкиназы c-Jun (13), пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Ингибитор цАМФ Rp-cAMP отменил защиту ГПП-1, подтвердив возможный путь кардиопротекции ГПП-1. Защита также была отменена ингибитором PI3K LY294002 и митоген-активированным ингибитором протеинкиназы p44/42 UO126, подразумевая, что оба этих пути могут участвовать в кардиопротекции, опосредованной ГПП-1. Каждый из этих путей может действовать параллельно [35].

Предполагается и рецептор-независимый механизм кардиопротекции у агонистов ГПП-1. Считают, что ранее биологически неактивный первичный метаболит ГПП-1, который образуется после взаимодействия с ингибитором ДПП-4, также способен выполнять цитопротективную роль, подавляя процессы клеточной смерти в кардиомиоцитах в условиях ишемически-реперфузионных повреждений посредством PI3 и ERK 1/2-зависимых киназ [19, 39].

Есть предположение, что ГПП-1 активирует антиоксидантный ген гемоксигеназы-1 (HO-1). Повышенная экспрессия HO-1 индуцируется различными факторами, такими как цитокины (интерлейкин-10, фактор некроза опухолей), эндотоксины, ангиотензин II, гипоксия и различными лекарственными средствами, в том числе инкретиномиметиками [21].

Усиление экспрессии гем-оксигеназы-1 в условиях оксидативного стресса, который возникает при ишемически-реперфузионных повреждениях, может играть адаптивную роль в ответ на оксидативное повреждение и уменьшать гибель кардиомиоцитов. Интересно, что антиоксидантные эффекты агонистов ГПП-1 могут быть связаны с индукцией NADPH-хинон-оксидоредуктазы-1 в эндотелиальных клетках [21, 27].

Увеличение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы было выше у животных, получавших эксенатид, что снижало окислительный стресс при ишемии-реперфузии. Также одним из механизмов кардиопротекции может быть непосредственная стимуляция рецепторов ГПП-1 на гладкомышечных клетках сосудов [25]. Лечение лираглутидом снижает TNF- α -индуцированный окислительный стресс и воспаление в эндотелиальных клетках [15].

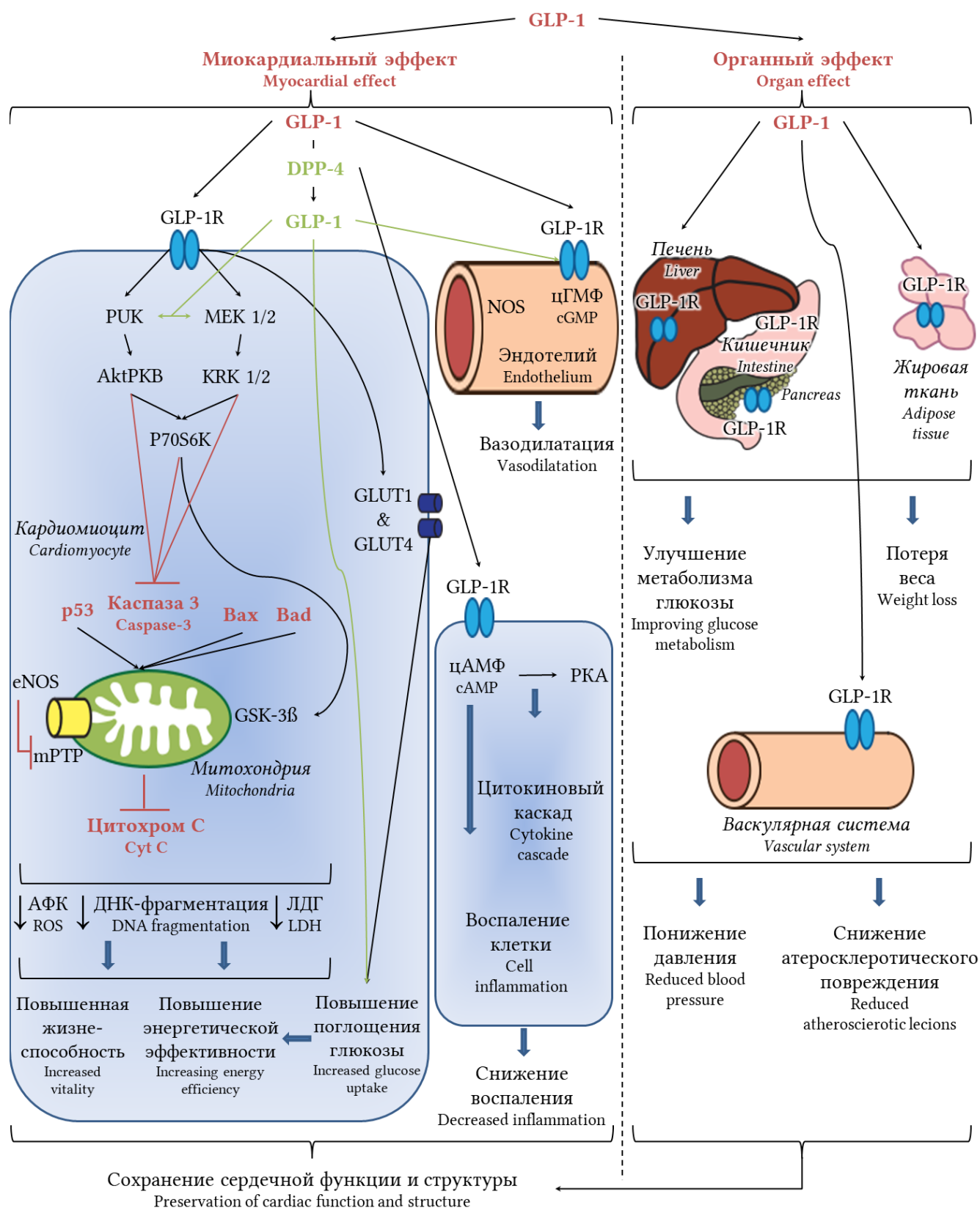


Рис. 1. Схематическое представление предлагаемых путей, с помощью которых ГПП-1 может оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему. Комбинация эффектов ГПП-1 на миокард (то есть предотвращение апоптоза и некроза в кардиомиоцитах путем активации пути RISK, увеличение метаболизма глюкозы, сосудорасширяющее и противовоспалительное действие) с метаболическим и сосудистым эффектом ГПП-1 на системном уровне способствует улучшению сердечной деятельности.

Fig. 1. A schematic representation of the proposed pathways by which GPP-1 can influence the cardiovascular system. The combination of the effects of GPP-1 on the myocardium (that is, preventing apoptosis and necrosis in cardiomyocytes by activating the RISK pathway, increasing glucose metabolism, vasodilating and anti-inflammatory effects) with the metabolic and vascular effect of GPP-1 at the systemic level contributes to improved cardiac activity.

Также доказано, что ингибирование ДПП-4 способствует, кроме увеличения концентрации нативного ГПП-1, расщеплению и инаktivированию ряда кардиоактивных пептидов, таких как нейропептид Y, мозговой натрийуретический пептид, SDF-1 [28, 35].

Схематическое представление предлагаемых путей влияния глюкагоноподобного пептида на сердечно-сосудистую систему представлено на рис. 1.

В течение последних трех десятилетий методы лечения для уменьшения ишемического повреждения, в основном, реперфузионного, широко используются в клинической практике. Значительное снижение показателей смертности, достигнутое с помощью этих методов лечения, привело к смещению акцента с усилий по снижению смертности на акцент устранения последствий выживаемости с постинфарктной сердечной недостаточностью. Размер инфаркта является основным фактором, определяющим хроническую сердечную недостаточность, продолжительность жизни. После большого успеха стратегий по уменьшению ишемических повреждений пришло время сосредоточить усилия на методах лечения для уменьшения реперфузионных повреждений, но в последние несколько лет лишь немногие вмешательства успешно прошли стадию подтверждения концепции. Убедительные доказательства того, что инкретиномиметики обеспечивают высокую кардиопротекцию и улучшают систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в различных моделях ишемически-реперфузионных повреждениях, являются перспективным направлением для дальнейшего изучения. Таким образом, на сегодняшний день система инкретинов может являться потенциальной мишенью в коррекции сердечно-сосудистых повреждений. Тем не менее еще недостаточно доказательств их кардиопротекции при ишемии-реперфузии и мало изучены механизмы, лежащие в их основе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Далимова Г.А. Роль инкретиновой системы в развитии сахарного диабета II типа. Возможности терапии. *Молодой ученый*. 2017;34:12-17 [Dalimova G.A. The role of the incretin system in the development of type II diabetes. Therapy options. *Young scientist*. 2017;34:12-17 (in Russ.)] URL: <https://moluch.ru/archive/168/45447/>
2. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики, профилактики и лечения: пособие для врачей. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Москва: Перспектива, 2007. 24 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. *Ischemic heart disease and diabetes mellitus: an algorithm for diagnosis, prevention and treatment: a guide for doctors*. Moscow: Perspektiva, 2007. 24 p. (in Russ.)]
3. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е., Коновалова Г.Г., Недосугова Л.В., Каминный А.И., Тихазе А.К., Агеев Ф.Т. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;140(7):48-51 [Lankin V.Z., Lisina M.O., Arzamastseva N.E., Konovalova G.G., Nedosugova L.V., Kaminniy A.I., Tikhaze A.K., Ageev F.T., et al. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsini*. 2005;140(7):48-51 (in Russ.)]
4. Малородова Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрат и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе. *Фундаментальные исследования*. 2007;11:25 [Malorodova T.N. Comparative evaluation of the effectiveness of bezafibrat and Metformin in patients with IHD and impaired glucose tolerance. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2007;11:25 (in Russ.)] URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3694>
5. Симаненкова А.В., Жигалова А.А., Шумеева А.Г., Чефу С.Г., Кулакова М.Э., Остроухова Е.Н., Власов Т.Д. Нейропротективное действие агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(5):156-159 [Simonenkova A.V., Zhigalova A.A., Shumeev A.G., Chefu S.G., Kulakova M.E., Ostroukhova E.N., Vlasov T.D. Neuroprotective effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist. *Bashkortostan Medical Journal*. 2014;9(5):156-159 (in Russ.)]
6. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(1):66-75 [Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Bolotova E.V. Cardiovascular effects of incretin-based therapies and their therapeutic potential. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2017;72(1):66-75 (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn732
7. Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F., Panagiotou A., Kita M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabet Obes Metabol*. 2011;13:302-312. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01345.x
8. Al-Awar A., Almási N., Szabó R., Takacs I., Murlasits Z., Szűcs G., Török S., Pósa A., et al. Novel Potentials of the DPP-4 Inhibitor sitagliptin against

- ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat ex-vivo heart model. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3226. DOI: 10.3390/ijms19103226
9. Almutairi M., Al Batran R., Ussher J.R. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides.* 2019;111:26-32. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.09.002
10. Chang G., Liu J., Qin S., Jiang Y., Zhang P., Yu H., Lu K., Zhang N., et al. Cardioprotection by exenatide: A novel mechanism via improving mitochondrial function involving the GLP-1 receptor/cAMP/PKA pathway. *Int J Mol Med.* 2018;41(3):1693-1703. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3318
11. Chiang C.E., Wang K.L., Cheng H.M., Sung S.H., Chao T.F. Second Revolution in Cardiovascular Prevention. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(4):327-336 DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000276
12. Erdogdu O., Nathanson D., Sjöholm A., Nystrom T., Zhang Q. Exendin-4 Stimulates Proliferation of Human Coronary Artery Endothelial Cells Through eNOS-, PKA- And PI3K/Akt-dependent Pathways and Requires GLP-1 Receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;325(1-2):26-35. DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.022
13. Giblett J.P., Hoole S.P. Letter in response to glucagon-like peptide-1 mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res.* 2017;113(1):13. DOI: 10.1093/cvr/cvw237
14. Hirano T., Mori Y. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in experimental animals. *J Diabetes Investig.* 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):80-86. DOI: 10.1111/jdi.12446
15. Huisamen B., Genis A., Marais E., Lochner A. Amanda Lochner. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(1):13-20. DOI: 10.1007/s10557-010-6271-7
16. Kaviani-pour M., Ehlers M.R., Malmberg K., Ronquist G., Ryden L., Wikström G., Gutniak M. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. *Peptides.* 2003;24(4):569-578. DOI: 10.1016/s0196-9781(03)00108-6
17. Khat D.Z., Husain M. Molecular mechanisms underlying the cardiovascular benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep.* 2018;18(7):45. DOI: 10.1007/s11892-018-1011-7
18. Khedr R.M., Ahmed A.A.E., Kamel R., Raafat E.M. Sitagliptin attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury via cAMP/PKA, PI3K/Akt pathway in a glucagon-like peptide 1 receptor-dependent manner. *Life Sci.* 2018;211:31-39. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.013
19. Liu C., Liu Y., He J., Mu R., Di Y., Shen N., Liu X., Gao X., et al. Liraglutide Increases VEGF Expression via CNPY2-PERK Pathway Induced by Hypoxia/Reoxygenation Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:789. DOI: 10.3389/fphar.2019.00789.
20. Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Kazakova E.E., Urojevskaya J.S. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment. *Research Results in Pharmacology.* 2016;2(2):91-98. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-91-98.
21. Mangmool S., Hemplueksa P., Parichatikanond W., Chattipakorn N. Epac is required for GLP-1R-mediated inhibition of oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes. *Mol Endocrinol.* 2015;29(4):583-596. DOI: 10.1210/me.2014-1346
22. Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G., Miske G., Shah A., Elahi D., Shannon R.P. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109(8):962-965. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120505.91348.58
23. Nikolaidis L.A., Doverspike A., Hentosz T., Zourelis L., Shen Y.T., Elahi D., Shannon R.P. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;312(1):303-308. DOI: 10.1124/jpet.104.073890.
24. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K., Sadi A.M., Zhou Y.Q., Riazi A.M., Baggio L.L., Husain M., et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58(4):975-983. DOI: 10.2337/db08-1193
25. Oyama J., Higashi Y., Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:21. DOI: 10.1186/1475-2840-13-21.6
26. Palee S., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Liraglutide preserves intracellular calcium handling in isolated murine myocytes exposed to oxidative stress. *Physiol Res.* 2017;66(5):889-895. DOI: 10.33549/physiolres.933558
27. Rassaf T., Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B., Shiva S., Heusch G., Kelm M. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ. Res.* 2014;114(10):1601-1610. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303822
28. Ravassa S., Zudaire A., Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res.* 2012;94(2):316-323. DOI: 10.1093/cvr/cvs123
29. Sharma A., Verma S. Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes.* 2020;44(1):93-102. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.09.003
30. Sonne D.P., Engstrøm T., Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept.* 2008;146(1-3):243-249. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.10.001
31. Suleman N., Somers S., Smith R., Opie L.H., Lecour S.C. Dual activation of STAT-3 and Akt is required during the trigger phase of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2008;79(1):127-133. DOI: 10.1093/cvr/cvn067
32. Tarasova A.P., Danilenko L.M., Sernov L.N. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues. *Research Results in Pharmacology.*

- 2017;3(4):132-150. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150
33. Tarasova A.P., Danilenko L.M., Tatarenkova I.A., Khavansky A.V., Timokhina A.S., Dovgan A.P. Evaluation of cardioprotective effects of the incretin mimetics exenatide and vildagliptin in the experiment. *Research Results in Pharmacology*. 2017;3(2):57-63 DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
 34. Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Gorbunov A.S., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Prokudina E.S., Singh N., et al. A review of humoral factors in remote preconditioning of the heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(5):403-421. DOI: 10.1177/1074248419841632
 35. Vila Petroff M.G., Egan J.M., Wang X., Sollott S.J. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res*. 2001;89(5):445-452. DOI: 10.1161/hh1701.095716
 36. Woo J.S., Kim W., Ha S.J., Kim J.B., Kim S.J., Kim W.S., Seon H.J., Kim K.S. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2252-2260. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301586
 37. Xiao-Yun X., Zhao-Hui M., Ke C., Hong-Hui H., Yan-Hong X. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation. *Med Sci Monit*. 2011;17(2):35-41. DOI: 10.12659/msm.881383
 38. Younce C.W., Burmeister M.A., Ayala J.E. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(6):C508-518 DOI: 10.1152/ajpcell.00248.2012
 39. Youssef M.I., Mahmoud A.A., Abdelghany R.H. A new combination of sitagliptin and furosemide protects against remote myocardial injury induced by renal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Pharmacol*. 2015;96(1):20-29. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.04.010
 40. Zykov V.A., Tuchina T.P., Lebedev D.A., Krylova I.B., Babenko A.Y., Kuleshova E.V., Grineva E.N., Bayramov A.A., et al. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs in combination with insulin on myocardial infarct size in rats with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2018;9(9):149-156. DOI: 10.4239/wjd.v9.i9.149

Поступила в редакцию 13.02.2020

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Тарасова А.П., Покровский М.В., Даниленко Л.М. Инкретиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):29–36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/04.

INCRETIN PEPTIDES: NEW TARGETS IN CORRECTION OF ISCHEMIC-REPERFUSION MYOCARDIAL DAMAGES

© Tarasova A.P.¹, Pokrovsky M.V.², Danilenko L.M.²

¹ St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital (BRCH)

8/9, Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia Federation

² Belgorod State National Research University (NRU BelSU)

85, Pobedy St., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

Currently, there is no effective clinical treatment for ischemic reperfusion damage to the myocardium. However, several new therapeutic strategies are being considered, including the use of incretin mimetics. Although the main physiological functions of including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) are associated with glycemic control, more and more evidence suggests that GLP-1 can also play an important role in the cardiovascular system.

The review focuses on the experimental results of the cardioprotective effects of incretin mimetics, GLP-1 analogues and dipeptidyl peptidase (DPP-4) inhibitors, and discusses the potential mechanisms underlying their action. There is an assumption that they may be associated with the indirect influence of the GLP-1 receptor on the activation of a number of PI3K/Akt, p44/42 and PKA kinases, preventing apoptosis and death of cardiomyocytes.

In addition, GLP-1 can protect the myocardium from ischemia, being a pharmacological preconditioning mimetic, influencing ATP-dependent potassium channels (K⁺ATP). Recent studies have shown that GLP-1 agonists can reduce oxidative stress by lowering the levels of reactive oxygen species (ROS) or by decreasing NADPH-oxidase activity. At the same time, the cause and mechanisms of the observed positive effect of incretin mimetics on cardioprotection in experimental studies continue to be studied.

Keywords: ischemia-reperfusion; glucagon-like peptide-1; type 4 dipeptidyl peptidase inhibitor; cardioprotection.

Tarasova Alla P. – Anesthesiologist-Resuscitator of Department of Anesthesiology-Resuscitation No 2, BRCH, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7296-0022. E-mail: tarasova_ap@mail.ru (correspondence author)

Pokrovsky Mikhail V. – DM, Professor, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1493-3376. E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

Danilenko Lyudmila M. – DSc in Pharmacy, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6101-8712. E-mail: danilenko_l@bsu.edu.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 13.02.2020

Accepted 23.03.2020

For citation: Tarasova A.P., Pokrovsky M.V., Danilenko L.M. Incretin peptides: new targets in correction of ischemic-reperfusion myocardial damages. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):29–36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/04.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ

© Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., Данькова И.В., Михельсон А.А.

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества
(НИИ ОММ)

Россия, 620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Проблема бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия, является весьма актуальной, ввиду трудности диагностики, поскольку нет единых морфометрических и иммуногистохимических критериев данного состояния.

Цель исследования: оценить состояние эндометрия пациенток с гипоплазией эндометрия и бесплодием, используя морфометрию и микроскопию с учетом выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, VEGF, CD34, LIF и LIFR.

Материалы и методы. Проведен морфометрический, иммуногистохимический и статистический анализ образцов эндометрия 34 женщин с бесплодием, обусловленным тонким эндометрием, и 29 здоровых фертильных женщин.

Результаты. Фибропластическая трансформация стромы у женщин с бесплодием регистрировалась в 1,9 раза чаще. Установлено достоверное снижение относительного числа изобилующих пиноподий в группе женщин с бесплодием. Незрелые пиноподии в группе женщин с тонким эндометрием регистрировались практически в 10 раз чаще, а зрелые – в 4 раза реже по сравнению с фертильными женщинами. При иммуногистохимическом исследовании установлено снижение на 43% уровня экспрессии рецепторов прогестерона клетками стромы у женщин с тонким эндометрием, а также экспрессии VEGFR3 на 48% и 84%, как клетками желез, так и клетками стромы. Количество капилляров в поле зрения у женщин с тонким эндометрием было снижено в 2 раза.

Заключение. У женщин с тонким эндометрием и бесплодием установлено снижение площади покровного эпителия с пиноподиями, с преобладанием их незрелых форм; умеренно сниженная экспрессия рецепторов к прогестерону клетками стромы, уменьшение экспрессии LIF и увеличение экспрессии LIFR железами и стромой, а также снижение уровня экспрессии VEGF и CD34, что свидетельствует о нарушении рецептивности эндометрия и процессов неоангиогенеза, впоследствии приводящих к уменьшению высоты эндометрия и неполноценной инвазии цитотрофобласта.

Ключевые слова: бесплодие; гипоплазия эндометрия; пиноподии; рецептивность эндометрия.

Чистякова Гузель Нуховна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения иммунологии, клинической микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, НИИ ОММ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0002-0852-6766. E-mail: guzel@etel.ru

Гришкина Анастасия Александровна – врач-патологоанатом, мл. науч. сотрудник отделения иммунологии, клинической микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, НИИ ОММ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0001-7433-2217. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Ремизова Ирина Ивановна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник отделения иммунологии, клинической микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, НИИ ОММ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0002-4238-4642. E-mail: remizovaii@yandex.ru

Данькова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, зав. научно-консультативной поликлиникой, НИИ ОММ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0002-7893-4722. E-mail: ivdankova@gmail.com

Михельсон Анна Алексеевна – д-р. мед. наук, вед. науч. сотрудник, зав. гинекологическим отделением, НИИ ОММ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0003-1709-6187. E-mail: mikhelsonaa@niomm.ru

Проблема бесплодия и невынашивания беременности является одной из наиболее актуальных в гинекологии. Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88% [2, 3].

Эндометрий человека является важной и специализированной структурой в репродуктивной системе. Основное назначение тканей этого типа – дать возможность эмбриону имплантироваться посредством сложного процесса взаимодействия с тканями материнского организма, истончение эндометрия нарушает эти взаимодействия и приводит к репродуктивным неудачам. El-Toukhy et al. (2008) определили тонкий эндометрий как эндометрий, толщина

которого ниже порога, необходимого для имплантации эмбриона человека [7]. За последние десятилетия были выявлены ключевые рецепторы, цитокины, иммунокомпетентные клетки и паттерны белков, вовлеченные в процесс имплантации [6]. Тем не менее они мало применимы в клинической практике и не получили широкого распространения. Одним из перспективных методов является УЗИ диагностика, однако, отечественные и зарубежные авторы в своих работах приводят разные данные, о толщине эндометрия в период предполагаемого «имплантационного окна». Одни исследователи считают, что высота эндометрия менее 8 мм дает минимальные шансы на продуктив-

ное зачатие [1, 3], в то же время другие авторы считают критической толщину эндометрия 7 мм [9]. Тем не менее ряд исследований выделяет общие гистологические признаки, для соответствующей ультразвуковой картины: отсутствие прецидуальной реакции стромы, наличие очагов склероза, отсутствие секреторной трансформации желез [4]. У женщин с гипоплазией («тонким эндометрием») во время средней стадии пролиферации обнаруживаются структурные признаки ретардации (отставания в развитии желез и стромы). На протяжении всей секреторной фазы отмечается: уменьшение общего количества желез, менее интенсивная экспрессия ядрами эпителиоцитов рецепторов к эстрогену и прогестерону, уменьшение плотности распределения этих рецепторов в ядрах стромальных клеток. Одновременно фиксируется явное снижение пролиферативной активности ядер эпителиоцитов в составе маточного эпителия и желез [1]. Нарушение рецептивности эндометрия связано с уменьшением и неравномерной выраженностью экспрессии LIF [8]. Rosario et al. (2014) в исследовании на мышинных моделях установили, что LIF запускает сложный механизм взаимодействий в эндометрии, регулируя имплантацию путем увеличения экспрессии генов, включая рецепторы VEGF (vascular endothelial growth factor – эндотелиального фактора роста сосудов) и интегрин [10]. После идентификации маркерных молекул в эндометрии у фертильных женщин и демонстрации их значимости для беременности у мышей, возник интерес к исследованию функции данных молекул у женщин с репродуктивными неудачами и бесплодием. Продемонстрировано, что женщины с более выраженной экспрессией LIF во время окна имплантации имеют больше шансов наступления беременности по сравнению с женщинами с более низким уровнем экспрессии, что свидетельствует о важности LIF при проведении ЭКО.

Alfer J et al. (2017) при изучении эндометрия женщин с тонким эндометрием и бесплодием на протяжении пролиферативной и секреторной фаз, установили, что у фертильных женщин секреция LIF в эндометрии в секреторной фазе была в 2,2 раза выше, чем в пролиферативной фазе. У бесплодных женщин не было выявлено повышения LIF во время секреторной фазы. [6]. Отсутствие морфометрических и иммуногистохимических критериев «тонкого эндометрия» у женщин с бесплодием определили цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценить состояние эндометрия пациенток с «тонким эндометрием» и бесплодием на основании морфометрического и микроскопического исследования с учетом вы-

раженности экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, VEGF, CD34, LIF и LIFR в секреторную фазу цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период 2017-2018 гг. Первую группу составили 34 женщины с бесплодием, обусловленным тонким эндометрием, группу сравнения – 29 здоровых фертильных женщин. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным этическим комитетом.

Все образцы были взяты в секреторную фазу цикла методом Пайпель-биопсии. При микроскопии в зависимости от площади, занимающей эпителиальный покров, пиноподии характеризовались как изобилующие (более 50%), умеренные (от 20 до 50%) и невыраженные (менее 20%). Зрелыми пиноподиями считались высокие мембранные выросты на апикальной поверхности более 1/3 высоты клетки, незрелыми – невысокие гладкие вертикальные выросты на апикальной поверхности клеток [5].

Микроскопию проводили с учетом выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CD34 (молекула межклеточной адгезии), LIF (leukemia inhibitory factor) и LIFR (leukemia inhibitory factor receptor).

Исследование проводилось в стандартных условиях на иммуногистостейнере закрытого типа Bond max (производитель Leica, Германия). Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой реакций положительного контроля на тех же самых срезах согласно оригинальным инструкциям по их использованию. Количественные исследования выполняли с помощью метода гистологического счета HISTO Score. Для этого использовали формулу: $HS=1a+2b+3c$, где a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – % выражено окрашенных клеток. 1, 2, 3 – степень выраженности экспрессии (в баллах). Экспрессия рецепторов в строме и железах оценена путем подсчета количества окрашенных клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$, при этом изучали не менее 10 полей зрения. Результаты реакции рецепторов к эстрогенам и прогестеронам идентифицировались по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток и интенсивностью их окраски. Экспрессию VEGFR3 определяли в эпителии, строме эндометрия и эндотелии сосудов.

Активность проявлялась в виде окрашивания мембраны и цитоплазмы эпителиальных и эндотелиальных клеток. Экспрессия CD34 оценивалась только в эндотелиальных клетках и путем подсчета сосудистых щелей в поле зрения при увеличении $\times 400$ при изучении не менее 10 полей зрения.

Исследование уровня экспрессии лейкоингибирующего фактора (LIF) как маркера рецептивности эндометрия проводили, используя поликлональные кроличьи антитела (1:150) системы Gene Tex (USA). Для оценки выраженности рецепторов к LIF использовали поликлональные кроличьи антитела (1:100) системы Invitrogen. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics», «Exel 2007». Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использовали критерий хи-квадрат. Количественные признаки выражали в виде средних значений. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин был сопоставим и составил в первой и второй группах $34,25 \pm 4,02$ и $34,22 \pm 5,45$ года ($p > 0,05$), соответственно. Женщины с тонким эндометрием в среднем имели бесплодие в течение $8,75 \pm 2,58$ года, при этом коли-

чество попыток ЭКО в группе составляло от 0 до 4 за весь период. Обе группы пациенток не имели статистически значимых отличий по макроскопической характеристике образцов. При световой микроскопии фибропластическая трансформация стромы в образцах первой группы регистрировалась в 73% (25), во второй лишь в 37,9% случаев (11) ($p = 0,014$). Прецедентная реакция стромы в первой группе была выражена в 35% (12) случаев, во второй группе в 68,9% (20) наблюдений ($p = 0,02$). Тем не менее не выявлено статистических различий при оценке субнуклеарной вакуолизации различной степени выраженности, которая отмечалась в первой и второй группах в 35% (12), и 27,58% (8) ($p > 0,05$). Секреторная трансформация также была выявлена во всех образцах исследуемых групп, однако при балльной оценке от 1 до 3, полноценная трансформация и признаки апокриновой секреции регистрировалась в 58,8% (20) образцов в первой группе и 86,2 % (25) во второй группе ($p = 0,051$). Отек стромы и кровоизлияния различной степени выраженности встречались во всех образцах обеих групп. Значительные различия наблюдались при оценке пиноподий (табл. 1).

Установлено снижение относительного числа избылиующих пиноподий в группе женщин с бесплодием ($p = 0,01$), в части случаев они отсутствовали. Степень зрелости пиноподий в группах также отличалась: незрелые пиноподии в группе женщин с тонким эндометрием наблюдались почти в 10 раз чаще, а зрелые почти в 4 раза реже по сравнению с фертильными женщинами ($p < 0,001$).

Таблица 1

Table 1

Частота встречаемости и степень зрелости пиноподий у женщин с гипоплазией эндометрия

The frequency and maturity of pinopodia in women with endometrial hypoplasia

Критерий Criterion	Женщины с гипоплазией эндометрия (N=34) Women with endometrial hypoplasia (N=34)		Здоровые женщины (N=29) Healthy woman (N=29)		P
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Изобилиующие пиноподии Plenty of pinopodia	8	23.5	16	55.17	0.01
Немногочисленные пиноподии Few pinopodia	23	67.64	4	13	0.01
Отсутствие пиноподий Lack of pinopodia	3	8.8	0	0	>0.05
Зрелые пиноподии Mature pinopodia	8	23.5	27	93.11	<0.001
Незрелые пиноподии Immature pinopodia	23	67.6	2	6.89	<0.001

При иммуногистохимическом исследовании в образцах биоптата от женщин с тонким эндометрием наблюдалось значительное снижение экспрессии рецепторов к прогестерону клетками стромы; средний балл составил $72,56 \pm 12,12$ по сравнению со $126,9 \pm 15,60$ балла в основной группе ($p < 0,001$).

Экспрессия LIF эпителием желез и стромой в образцах эндометрия женщин с репродуктивными нарушениями была выражена слабо и составила $106 \pm 10,6$ и 0 баллов соответственно, в то же время закономерно была повышена экспрессия рецепторов к LIF (LIFR) в железах и строме – $183 \pm 20,2$ и $111,9 \pm 7,8$ балла. В группе фертильных женщин экспрессия LIF железами и стромой была оценена на $223 \pm 18,8$ и $170,8 \pm 12,6$ балла соответственно, в то время как экспрессия его рецепторов была снижена и составила $98,5 \pm 9,6$ и $78 \pm 11,4$ балла ($p < 0,001$). Уменьшение экспрессии LIF, согласно данным Rosario G.X. et al. (2014), приводит к нарушению неоангиогенеза. Полученные нами данные были подтверждены при оценке экспрессии факторов ангиогенеза и оценке количества капилляров. В образцах женщин первой группы наблюдалось снижение экспрессии VEGFR3, как клетками желез, так и клетками стромы, которое составило $116 \pm 12,4$ и $26 \pm 3,4$ балла соответственно, в то время как в группе женщин без репродуктивных нарушений – $224 \pm 30,1$ и $161 \pm 21,3$ балла соответственно ($p < 0,001$). Количество капилляров, определяемых по уровню экспрессии маркера CD34, в первой группе на одно поле зрения при увеличении $\times 400$ составляло $15 \pm 2,7$, в то время как во второй группе число капилляров достигало $36 \pm 3,4$ ($p < 0,001$). Полученные нами результаты согласуются с данными О.Ф. Серовой и соавт. (2015), свидетельствующими о том, что в тонком эндометрии уменьшается экспрессия VEGF, следствием чего является недостаточное образование сосудов. В слизистой матки наблюдается неравномерная васкуляризация с преобладанием изолированных капиллярных трубочек с незначительным ветвлением без слияния их в сосудистые сети (отсутствие ангиогенеза) [4].

Таким образом, у женщин с тонким эндометрием и бесплодием установлено снижение площади покровного эпителия с пиноподиями, с преобладанием их незрелых форм; умеренно сниженная экспрессия рецепторов к эстрогену клетками стромы, уменьшение экспрессии LIF и увеличение экспрессии LIFR железами и стромой, а также снижение уровня экспрессии VEGF и CD34, что свидетельствует о нарушении рецептивности эндометрия и процессов неоангиогенеза, впоследствии приводящих к уменьше-

нию высоты эндометрия и неполноценной инвазии цитотрофобласта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» (Протокол № 16 от 17.11.2017 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Чистякова Г.Н. – концепция и дизайн исследования, Гришкина А.А. – обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, Ремизова И.И. – анализ и интерпретация данных, редактирование текста, Данькова И.В. – сбор материала, Михельсон А.А. – сбор материала

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Афан А.И., Долгушина Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Гинекология*. 2014;16(5):78-83 [Afyan A.I., Dolgushina N.V. Thin endometrium in IVF practice (literature review). *Gynecology*. 2014;16(5):78-83 (in Russ.)]
2. Здановский В.М., Буравченко Н.Б. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(2):39-42 [Zdanovskii V.M., Buravchenko N.B. Results of using assisted reproductive technologies in infertile patients with endometrial pathology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(2):39-42 (in Russ.)]
3. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;5:42-49 [Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N., Kovalenko M.A. Problem of thin endometrium and its possible solutions. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;5:42-49 (in Russ.)]
4. Серова О.Ф., Седая Л.В., Шутикова Н.В., Соваев Н.И., Елисеев Э.Н. Морфофункциональное состояние тонкого эндометрия и возможности его коррекции. *Лечение и профилактика*. 2015;2(14):10-14 [Serova O.F., Sedaya L.V., Shutikova N.V., Sovaev N.I., Eliseev E.N. The morphofunctional condition of thin endometrium and possibilities of its correction. *Disease Treatment and Prevention*. 2015;2(14):10-14 (in Russ.)]
5. Achache H. Endometrium receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum*

- Reprod Update.* 2006;12(6):731-746. DOI: 10.1093/humupd/dml004
6. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., Buck V.U., Classen-Linke I. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(7):756-764. DOI: 10.1055/s-0043-111899
 7. El-Toukhy T., Coomarasamy A., Khairy N., Sunkara K., Seed P., Khalaf Y., Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008;89(4):832-839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.031
 8. Miwa I., Tamura H., Takasaki A., Yamagata Y., Shimamura K., Sugino N. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril.* 2009;91(4):998-1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029
 9. Mouhayar Y., Sharara F.I. G-CSF and stem cell therapy for the treatment of refractory thin lining in assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(7):831-837. DOI: 10.1007/s10815-017-0922-6
 10. Rosario G.X., Hondo E., Jeong J.W., Mutalif R., Ye X., Yee L.X., Stewart C.L. The LIF-mediated molecular signature regulating murine embryo implantation. *Biol Reprod.* 2014;91(3):66. DOI: 10.1095/biolreprod.114.118513

Поступила в редакцию 13.09.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., Данькова И.В., Михельсон А.А. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):37–42. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/05.

IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THIN ENDOMETRIUM

© Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I., Dankova I.V., Mikhelson A.A.

Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care (USRI MCC)

1, Repin St., Yekaterinburg, Sverdlovsk region, 620028, Russian Federation

The problem of infertility due to endometrial hypoplasia is very relevant, due to the difficulty of diagnosis, since there are no uniform morphometric and immunohistochemical criteria for this condition.

The aim of this study is to assess the endometrial condition of patients with endometrial hypoplasia and infertility, using morphometry and microscopy, taking into account the severity of expression of receptors for estrogen, progesterone, VEGF, CD34, LIF and LIFR.

Materials and methods. Morphometric, immunohistochemical and statistical analysis of endometrial samples of 34 women with infertility due to thin endometrium and 29 healthy fertile women was carried out.

Results. Fibroplastic transformation of the stroma in women with infertility was recorded 1.9 times more often. A significant decrease in the relative number of abundant pinopodia in the group of women with infertility was found. Immature pinopodia in the group of women with thin endometrium were recorded almost 10 times more often, and mature ones – 4 times less than in fertile women. An immunohistochemical study found a decrease by 43% in the level of progesterone receptors expression by stromal cells in women with thin endometrium, as well as in VEGFR3 expression by 48% and 84%, both by gland cells and stromal cells. The number of capillaries in the field of view in women with thin endometrium was reduced by 2 times.

Conclusion. In women with thin endometrium and infertility, a decrease in the area of the integumentary epithelium with pinopodia was established, with the predominance of their immature forms; a moderately reduced expression of progesterone receptors by stromal cells, a decrease in LIF expression and an increase in LIFR expression by glands and stroma, as well as a decrease in the level of VEGF and CD34 expression, which indicates the impaired endometrial receptivity and neoangiogenesis processes, which subsequently lead to a decrease in endometrial height and inferior cytotrophoblast invasion.

Keywords: infertility; endometrial hypoplasia; pinopodia; endometrial receptivity.

Chistyakova Guzel N. – DM, Professor, Head of Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, USRI MCC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0852-6766. E-mail: guzel@etel.ru

Grishkina Anastasia A. – Pathologist, Junior Researcher of Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, USRI MCC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7433-2217. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru (correspondence author)

Remizova Irina I. – PhD in Biology, Senior Researcher of Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, USRI MCC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4238-4642. E-mail: remizovaii@yandex.ru

Dankova Irina V. – PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of Scientific Advisory Clinic, USRI MCC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7893-4722. E-mail: ivdankova@gmail.com

Mikhelson Anna A. – DM, Leading Researcher, Head of Gynecology Department, USRI MCC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1709-6187. E-mail: mikhelsonaa@niomm.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All women signed a voluntary informed consent about participating on the study, approved by the local ethics committee of FSBI "USRI MCC" (Protocol No 16 of 17th November, 2017).

AUTHORS CONTRIBUTION

Chistyakova G.N. – the research concept and design, Grishkina A.A. – material processing, statistical data processing, data analysis and interpretation, text writing, Remizova I.I. – data analysis and interpretation, text editing, Dankova I.V. – collection of material, Mikhelson A.A. – collection of material.

Received 13.09.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I., Dankova I.V., Mikhelson A.A. Immunohistochemical and morphometric analysis of thin endometrium. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):37–42. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/05.

ПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ И НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ
ТРАНСПОРТНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГЛАЗА© Должиков А.А.¹, Бобынцев И.И.², Белых А.Е.², Шевченко О.А.², Победа А.С.¹, Должикова И.Н.¹, Библик П.И.²¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

²Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Нейродегенеративные заболевания головного мозга и органа зрения имеют высокую медицинскую и социально-экономическую значимость. Лидирующие среди них – болезнь Альцгеймера (БА) и глаукома обладают сходством эпидемиологических характеристик, общими молекулярными механизмами пато- и морфогенеза. В пользу патогенетической связи между глаукомой и БА свидетельствует ряд фактов: их частая сочетанность; истончение слоя нервных волокон сетчатки как у пациентов с рядом нейродегенеративных заболеваний, так и у больных глаукомой; возможность транспорта нейротоксических метаболитов в системе «головной мозг – глаз»; амилоидные отложения в сетчатке у больных БА, а также образование нейротоксических форм амилоида в головке зрительного нерва при внутриглазной гипертензии, депозиты β -амилоида и белка Тау в латеральных колленчатых телах в модели бинокулярной глаукомы; снижение когнитивных функций у больных глаукомой и др. Указанные факты согласуются с современной концепцией «глимфатической системы» (ГЛС), давшей старт новому этапу изучения патогенеза нейродегенерации. ГЛС представляет собой совокупность образований, обеспечивающих обмен ликвора между головным мозгом и глазом, и включает ряд оксососудистых пространств: параваскулярных (между пиальной-адвентициальной оболочкой сосудов и пограничной глиальной мембраной) и периваскулярных (между пиальной оболочкой и адвентицией артерий и артериол, а также между медией сосудов и общей пиально-адвентициальной оболочкой). При этом важным фактором, определяющим глимфатический транспорт, является состояние артериального и венозного кровотока, что также успешно соотносится с основными теориями патогенеза глаукомы.

В обзоре представлены данные литературы о связи между церебральной и окулярной нейродегенерацией, патогенезе глаукомы, структурных и функциональных особенностях глимфатической системы, возможных фармакотерапевтических подходах и нейропротекции при нейродегенеративной патологии и глаукоме.

Ключевые слова: нейродегенерация; болезнь Альцгеймера; глаукома; амилоид; глимфатическая система.

Должиков Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии и гистологии человека, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-7425-8416. E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Белых Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Шевченко Ольга Александровна – клинический ординатор кафедры иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0281-6022. E-mail: dolzhikova@mail.ru

Победа Анна Сергеевна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-0541-8946. E-mail: pobeda@bsu.edu.ru

Должикова Ирина Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-9534-2959. E-mail: dolzhikova@dsu.edu.ru

Библик Павел Игоревич – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5832-118X. E-mail: pahan444tt@mail.ru

Нейродегенерация причастна к широкой группе заболеваний, относящихся к неврологии, психиатрии и офтальмологии, иногда с нечеткими границами между ними. Лидирующее место по медицинской и социально-экономической значимости среди психоневрологических заболеваний этой категории занимают деменции, прежде всего обусловленные болезнью Альцгеймера (БА), а среди офтальмологических заболеваний нейродегенеративной природы – глаукома. Изменение и расширение за последние 10 лет представлений о структурно-функциональной организации транспортных и метаболических систем в головном мозге, а

также использование обоснованных аналогий между церебральными структурами и периферическими компонентами зрительного анализатора позволило по-новому рассматривать патогенез нейродегенерации и в разных вариантах ставить вопрос: «Глаукома – окулярный манифест болезни Альцгеймера?» [39, 57, 73], постепенно переходивший в утверждение. Новейшими стали исследования причин и механизмов нейродегенерации в сетчатке и зрительном нерве в связи с открытыми транспортно-метаболическими системами головного мозга и органа зрения, получившими название «глимфатических» (глиально-лимфатических) на ос-

нове допущения аналогии между обменом ликвора в системе «головной мозг – глаз» и лимфообращения в других органах. Анализу современных и наиболее значимых предшествовавших им данных литературы по данной проблеме посвящен настоящий обзор.

ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ГЛАУКОМЫ

Глаукома является одной из ведущих причин необратимой потери зрения во многих странах мира, что представляет большую медико-социальную проблему [18, 63]. Общепринятым является рассмотрение ее как гетерогенного мультифакториального заболевания, общей характеристикой которого является прогрессирующая гибель ганглионарных нейронов сетчатки, дегенерация их аксонов в составе зрительного нерва, а также его атрофия со специфическими изменениями поля зрения и диска зрительного нерва, называемые оптической нейропатией (оптиконейропатией).

Сформированы три основные гипотезы патогенеза глаукомы, в частности, ее самой частой открытоугольной формы (ОУГ):

- гидромеханическая,
- сосудистая,
- метаболическая,

которые во многом дополняют друг друга. Продолжаются попытки найти унифицированную концепцию, согласующуюся со всеми общепризнанными трактовками имеющихся данных.

Наряду с доминирующей гидромеханической теорией [18], отводящей основную роль повышению внутриглазного давления (ВГД) и нарушениям его регуляции, не менее значимы сосудистые механизмы, анатомо-физиологическому и патофизиологическому обоснованию которых посвящен ряд обстоятельных обзоров отечественных специалистов [15]. Основным является нарушение гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва вследствие сосудистой дисрегуляции. Отдельное внимание уделяется нарушениям венозного оттока. Механический компрессионный фактор вследствие повышения ВГД проявляется на уровне решетчатой пластинки склеры, считающейся многими исследователями ключевой структурой, связывающей сосудистый, биомеханический и метаболический компоненты патогенеза глаукомы, в частности вследствие задержки ликворообращения [74]. Несмотря на то, что сосудистая теория патогенеза глаукомы не лишена некоторых неясностей, несомненной является ведущее значение гипоперфузии глаза, приводящей к ишемическим поражениям нейральных структур.

Специфичность для глаукомы постоянного дефицита кровоснабжения тканей глаза и его зависимость от стадии заболевания и степени компенсации офтальмотонуса показаны достаточно давно [5]. Рассматривая патогенез первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), Еричев В.П., Егоров Е.А. и соавт. [11, 12] приводят интересные результаты других авторов о том, что глаукомный процесс на фоне артериальной гипертензии прогрессирует в 5 случаях из 66, а на фоне системной гипотензии в 63 из 85, то есть в 7,6% и 74,1% соответственно. К этому факту мы вернемся в связи с обсуждением сосудистых механизмов функционирования глимфатической системы глаза.

Третья теория патогенеза ПОУГ – метаболическая, также имеет достаточно длительную историю клинических и экспериментальных исследований. Идея о роли аномальных метаболитов в нарушении функции дренажной системы глаза появилась еще в 70-80-х годах прошлого века [6]. Продолжались поиски в данном направлении и в современных исследованиях [68]. Установлено, что такими аномальными метаболитами являются продукты перекисного окисления липидов, оксид азота, возбуждающие нейротрансмиттеры, в частности, глутамат через феномен эксайтотоксичности, цитокины, металлопротеины [66].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ГЛАУКОМОЙ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В результате эпидемиологических исследований еще в начале нынешнего столетия возникло предположение о патогенетической связи между глаукомой и церебральной амилоидной нейродегенерацией при болезни Альцгеймера (БА). Одним из первых было германское исследование 2002 года, выполненное Bayer et al. [24]. Авторы выявили ПОУГ у 25,9% пациентов с БА и у 5,2% в контрольной группе. Последующие работы показали неоднозначные результаты как в западных странах, так и в Азии. Не выявлено ассоциации между заболеваниями в исследовании в Дании [51], Швеции [32], США [61], но она обнаружена и была статистически значимой в исследованиях во Франции [41], названном выше немецком исследовании [24], в Японии [72], Тайване [29], Южной Корее [58]. Выявлена и обратная картина – повышенный риск БА у больных глаукомой [24, 41]. Расхождения результатов могут быть обусловлены фактором приведения выборок к сопоставимости по социоэкономическим и коморбидным характеристикам, а также по уровню образования, имеющего значение для оценки когорт наблюдений с болезнью Альцгеймера. Однако в итоге на основании

этих наблюдений и последующих экспериментальных исследований амилоид попал в число патологических метаболитов, который, во-первых, может индуцировать окулярную нейродегенерацию и, во-вторых, являться связующим звеном между глаукомой и нейродегенерацией в головном мозге, в частности при БА.

Среди российских исследований по проблеме амилоидоза глаз приоритетными являются работы В.В. Ермилова [13, 14]. Им установлено, что старческий амилоидоз глаза в сочетании со старческим церебральным амилоидозом возникает на шестом десятилетии жизни, а частота указанной коморбидной патологии возрастает по мере старения: процент больных со старческим амилоидозом глаза наиболее высок при сенильной и пресенильной деменции. Отсюда закономерны предположения об общих патогенетических механизмах данных заболеваний, а также интерес к поиску окулярных маркеров ранних стадий церебрального амилоидоза, к числу которых относится толщина слоя нервных волокон [30].

A. Kesler et al., используя оптическую когерентную томографию, выявили значительное истончение слоя нервных волокон сетчатки у пациентов как с умеренными когнитивными нарушениями, так и в более продвинутой стадии болезни Альцгеймера [50]. Сходные данные были получены и другими авторами [30, 38, 53, 54]. При этом потеря толщины наблюдается преимущественно в верхнем и нижнем квадрантах сетчатки, что сходно с глаукомными изменениями [54]. Истончение данного ретинального слоя продемонстрировано и при других нейродегенеративных заболеваниях: болезни Гентигтона, фронтотемпоральной деменции, болезни Паркинсона, амиотрофическом склерозе, характеризующихся накоплением aberrantных белков [33, 65], теряющих свои физиологические свойства, агрегирующих и приобретающих нейротоксичность. При этом критическую роль в их накоплении и распространении играют дефекты очищающих систем. Отмеченные выше факты легли в основу оригинального тезиса: «слой нервных волокон сетчатки – окно в глимфатическую систему», подразумевая параметры этого слоя как биомаркер состояния церебрального и окулярного глимфатического клиренса [75].

КОНЦЕПЦИЯ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Многовековая история изучения ликворообращения в головном мозге в последнее десятилетие увенчалась существенным пересмотром классических представлений [7, 27] и появлени-

ем новых концепций, давших старт новому этапу изучения патогенеза нейродегенерации. Основной из них является концепция глимфатической (глиально-лимфатической; ГЛС) системы транспорта ликвора и переносимых в нем веществ в головном мозге. Появление ее датируется 2012 годом с момента публикации американских исследователей из Медицинского центра Рочестерского университета [43], обнаруживших параваскулярные пути транспорта ликвора в головном мозге, хотя подобные данные имелись еще 80-е годы прошлого века.

В 1984 году I. Szentistvanyi et al. [71] показали распространение меченых веществ по периваскулярным пространствам с последующим их появлением в шейных лимфатических узлах при минимальной связи этого транспортного пути с венозными сосудами. Но все же теоретическое обобщение и внедрение соответствующих понятий принадлежит авторам публикации 2012 года. Ими дано обоснование, что транспорт ликвора в паренхиму головного мозга происходит по широкой сети сопровождающих кровеносные сосуды пространств с параартериальным притоком и паравенозным оттоком после интерстициального обмена, опосредованного аквапорином 4 в концевых ножках астроцитов. При этом основной силой, обеспечивающей приток ликвора, является пульсация артерий [44].

Эта концепция быстро стала объектом интереса многих исследовательских групп, и возник ее прикладной аспект, связанный с механизмами нейродегенеративных заболеваний. Уже в 2016 году в большой обзорной публикации E. Bakker et al. [22] приводят обоснование связанных с ГЛС механизмов нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Не осталась данная проблема и без внимания отечественных исследователей [7, 19] – в итоге концепция глимфатического клиренса и его нарушений стала одной из современных теорий патогенеза БА [16], хотя речь о ее роли в клиренсе амилоида изначально вели ее первооткрыватели. При доказательстве глимфатического клиренса амилоида сразу следует указать на факт его снижения у мышей с делецией гена ключевого фактора транспорта – аквапорина-4, а также установленное несколько ранее другими авторами замедление обмена цереброспинальной жидкости вследствие возрастной редукции аквапориновых каналов или амилоидной ангиопатии у грызунов [52]. Результаты изучения элиминации продуктов метаболизма из головного мозга в связи с глимфатической теорией и имеющиеся спорные вопросы обсуждаются до настоящего времени [21].

Клинические вопросы концепции глимфатической системы получили развитие не только при заболеваниях с относительно установленными факторами структурно-функциональных повреждений в головном мозге, но даже при таких заболеваниях с загадочными пато- и морфогенезом, как шизофрения [8]. Столь же интересны данные A.J. Shain et al. [67], обнаруживших в эксперименте прижизненными методами, что при формировании в головном мозге электрофизиологических изменений, предшествующих приступу мигрени (аура приступа), возникает сужение и закрытие параваскулярных путей. Данный феномен авторы связывают с реакцией астроцитов, сопровождающейся набуханием их периваскулярных ножек.

СООТНОШЕНИЕ ПОНЯТИЙ «ПАРАВАСКУЛЯРНЫЙ» И «ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЙ»

Перед детализацией участия глимфатических путей в патогенезе нейродегенерации необходимо охарактеризовать их морфологический субстрат и соотношение понятий «параваскулярный» и «периваскулярный». Выше мы специально использовали эти термины через знак «/» в связи с имеющимися до настоящего времени разночтениями в морфологических характеристиках данных структур и отсутствием номенклатурной однозначности.

Первооткрыватели этой системы [43] в исследовании на мышцах называли соответствующие структуры параваскулярными, представив с помощью двухфотонной микроскопии иллюстрации их расположения между астроцитарными ножками, экспрессирующими аквапорин-4, и стенкой артериол, капилляров и венул. Но с четырехлетними интервалами до [28] и после [59] их работы были представлены данные о транспорте веществ в стенках сосудов по ходу базальных мембран миоцитов в противоположном току крови и параваскулярному пути направлению, получившем название периваскулярный. В некоторых обзорных работах [16] периваскулярные пространства названы интраадвентициальными или пространствами Вирхова-Робена, при этом характеризующимися как пространства между стенкой сосудов изнутри и глиальной мембраной снаружи, фактически соответствующие параваскулярным в их первоначальном описании. Наконец, по данным некоторых прижизненных исследований [3], существование транспортных пространств вдоль кровеносных сосудов в артериовенозном направлении полностью отрицается, а имеющиеся находки относятся к артефактам сжатия вещества головного мозга. Такая позиция не бес-

спорна, так как в морфологии, особенно в нейрогистологии, известно немало примеров, когда фактически артефициальные структуры на самом деле имеют прижизненную основу, а обработка биологического материала при изготовлении микропрепаратов лишь помогает выявить ее, визуализируя так называемые «полезные артефакты». Скорее следует говорить о соблюдении идентичности методик исследования, когда проводится сравнение структур в норме, при патологии или при экспериментальных воздействиях. Дополнительную путаницу вносит использование популярной в клинической практике эпонимической терминологии, в данном случае понятия о пространствах Вирхова-Робена, прижившегося в МРТ-диагностике. Это отдельная тема, начиная с этимологии термина и даже правильности написания фамилии Robin в переводе с англо- или франкоязычного варианта, и не входит в задачи данной работы.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛИМФАТИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Определенный итог исследованиям с обсуждением спорных вопросов был подведен в публикации T. Brinker et al. [27] через два года после открытия глимфатической системы, а позже – в уже названном обзоре Bakker et al. [22]. В этот же период вышла работа с достаточно красноречивым названием: «The glymphatic system: a beginner's guide» [47]. Ориентируясь на наиболее общепризнанные данные и не загружая излагаемый материал дискуссией, можно почти утвердительно представить следующие морфологические характеристики глимфатических структур.

Периваскулярные пространства, имеющиеся по ходу и субарахноидальных артерий, и внутримозговых, представлены двумя вариантами. Во-первых, как пространства между пиальной оболочкой, переходящей на стенки артерий и артериол, и их адвентицией. Во-вторых, как пространства между медией сосудов и общей пиально-адвентициальной оболочкой (влажлищем) при объединении пиального листка и адвентиции. Такое представление ближе к строению интраадвентициальных пространств, которые и предполагаются как пространства Вирхова-Робена в их первоначальном описании. По направлению к капиллярам эти стенки соединяются, и периваскулярное пространство замыкается.

Параартериальные пространства находятся между пиальным (пиально-адвентициальным) листком, то есть наружной стенкой периартериальных пространств, и пиальным листком на

поверхности мозга, за которым располагается пограничная глиальная мембрана. Периадвентициальные пространства оказываются изолированными от субарахноидального ликвора и субпиального пространства, если последнее вообще существует. Наружная поверхность стенки капилляров – базальная мембрана эндотелия, плотно прилежит к базальной мембране ножек астроцитов в составе пограничной мембраны, входя в состав гематоэнцефалического барьера. Существование аналогичных периадвентициальным перивенозных пространств чаще отрицается. Некоторым компромиссом является точка зрения, что перивенозные пространства становятся таковыми на основе предсуществующих структур при повышении нагрузки на дренажные системы, то есть как резервный путь клиренса головного мозга, что показано в условиях амилоидной ангиопатии у старых животных [40]. В отечественной литературе наилучшим образом имеющиеся сведения о морфофункциональном устройстве пара- и периваскулярного транспорта в связи с функциями, клиническим значением и обсуждение имеющихся спорных аспектов изложены в обзоре В.В. Николенко и соавт. [19].

В дополнение к приведенным выше фактам ограничимся несколькими относительно общепризнанными положениями. Существуют и пара-, и периваскулярный лимфатические пути. Параваскулярные пути между пиальной (пиально-адвентициальной) оболочкой (влагалищем) сосудов и пограничной глиальной мембраной служат путем притока ликвора в головной мозг для интерстициального обмена. Они распространяются до венозных сосудов, на уровне которых работают в качестве путей оттока. Периваскулярные же пространства в виде интраадвентициальных и по ходу базальных мембран меди имеют на протяжении артериальных сосудов, замыкаясь перед капиллярами. Заслуживают внимания данные о том, что субарахноидальное введение трассеров сопровождается параваскулярным оттоком, а внутрипаренхиматозное – периваскулярным, указывая на роль различий методических подходов в получении несопадающих результатов, а также на то, что пиальная мембрана между пара- и периваскулярными пространствами имеется не всегда [25], допуская их, как минимум, функциональное единство. В венозном звене аналогичные периадвентициальным периваскулярные пространства не описаны. В названном выше обзоре проблемы [19] сделан важный вывод о том, что пери- и параваскулярные системы работают совместно, либо каждая из них в зависимости от локальных функциональных условий в головном мозге. Надо отметить, что в этой же публи-

кации среди клинических перспектив изучения лимфатического транспорта помимо роли при нейродегенеративной патологии головного мозга обращено внимание и на значение при офтальмологических заболеваниях, в частности при глаукоме.

НЕЙРОСОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ СТРЕССА И ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

Ранее нами исследованы изменения нейральных структур гиппокампальной формации при различных видах стресса, в частности при иммобилизационном [10]. В этом и последующем исследовании влияния эмоционально-болевого стресса помимо нейральных повреждений выявлены значимые микроциркуляторные нарушения и изменения пара/периваскулярных структур, которые можно представить в качестве новых экспериментальных данных в контексте данной работы. Мы наблюдали изменения паравенозных, паракапиллярных пространств и адвентициально-пиальных структур внутримозговых артерий и артериол, которые соответствуют признакам гидродинамической нагрузки на лимфатические пути на фоне нарушений венозной микроциркуляции. Обнаружено, что параадвентициальные пространства находятся между пиальной (или общей пиально-адвентициальной) мембраной (влагалищем) из плоских клеток и тонких волокон изнутри – со стороны сосудистой стенки, и мозговым листком сосудистой оболочки на поверхности пограничной глиальной мембраны снаружи. Периадвентициальные идентифицируются как щелевидные промежутки и микровакуоли между пиальным листком и адвентицией, либо пиально-адвентициальным влагалищем в целом и миоцитами меди, а также между миоцитами (рис. 1а, в). Вокруг капилляров имеется паракапиллярное пространство, продолжающееся в паравенозное (рис. 1б). Перивенозного пространства нет, так как уже на уровне мелких артериол и прекапилляров пиально-адвентициальное влагалище плотно прилежит к стенке сосудов, конусообразно замыкая пространство, а дальше остается только стенка капилляров с дискретно расположенными перичеситами. При венозном застое значительно расширяются паравенозные пространства (рис. 1г), происходит расширение адвентициально-миоцитарных и межмиоцитарных промежутков (рис. 1в), а отек пиально-адвентициальной мембраны стирает анатомическую границу между пара- и периадвентициальными пространствами.

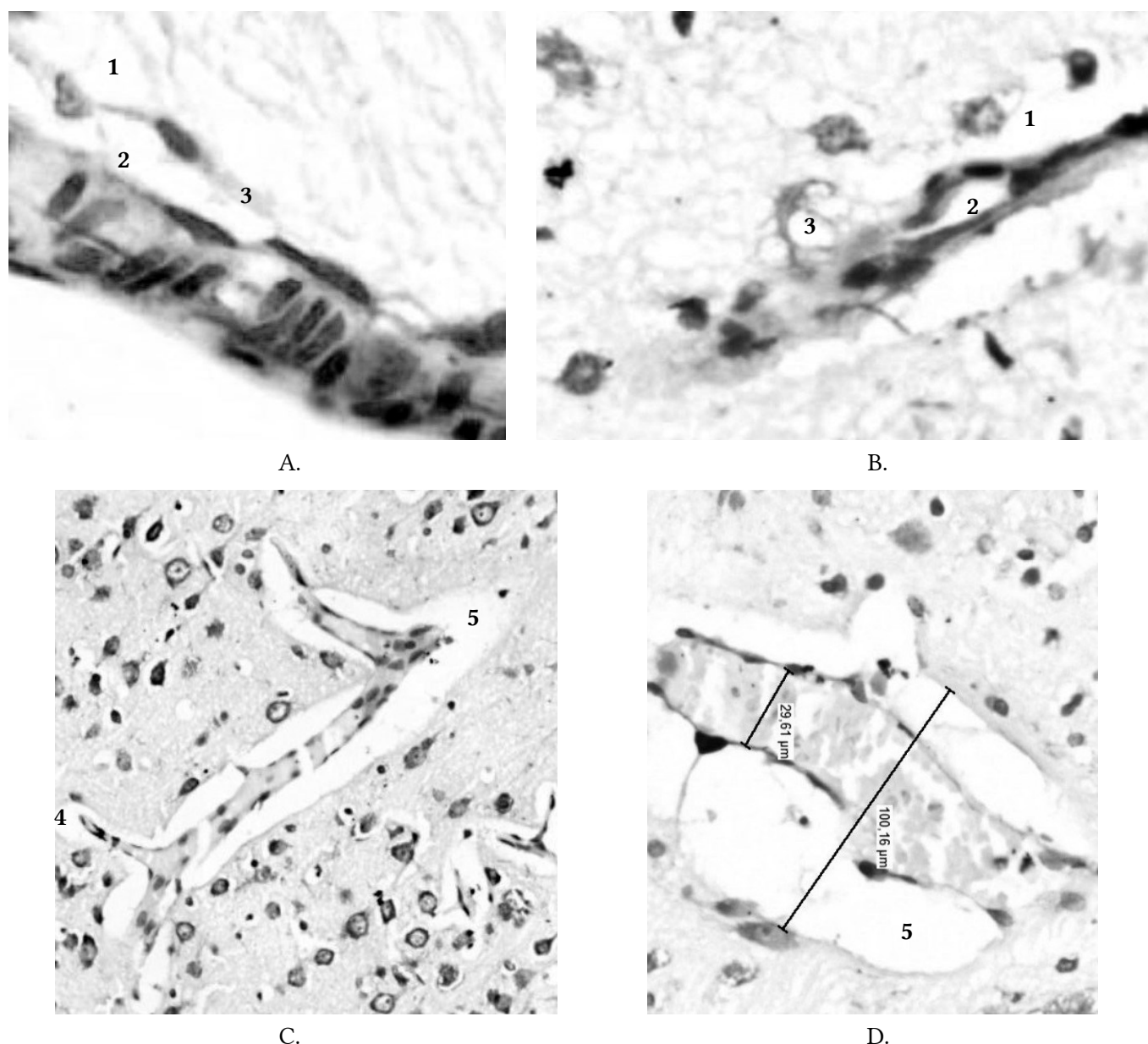


Рис. 1. Пара- и периваскулярные пространства гиппокампа крыс в норме (А, С) и при эмоционально-болевым стрессе (В, D). Описание в тексте. Обозначения: 1 – параартериальное пространство, 2 – перииартериальное, 3 – пиа́льный листок, 4 – паракapилля́рное пространство, 5 – паравенулярное пространство; на рис D указаны диаметры собирательной вены (29,64 мкм) и паравенулярного пространства (100,16 мкм). Окр. галлоцианином по Эйнарсону. X400.

Fig. 1. Para- and perivascular spaces of rat hippocampus in norm (A, C) and under emotional painful stress (B, D). Description in the text. Designations: 1 – paraarterial space, 2 – periarterial space, 3 – pial sheath, 4 – paracapillary space, 5 – paravenular space; Fig. D shows the diameters of the collective venule (29.64 μm) and the paravenular space (100.16 μm). Staining by Einarson's gallocyanin. X400.

Таким образом, префиксы «пери-» и «пара-» следует рассматривать с учетом морфо-функционального контекста, так как при определенных условиях с повышением гидродинамической нагрузки в периваскулярных структурах они объединяются с параваскулярными.

АМИЛОИДЗАВИСИМЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Прямые доказательства патогенетической роли аномального амилоидогенеза при глаукоме и связи последней с церебральным амилои-

дозом имеют давнюю историю. Первое сообщение о дегенеративных изменениях в зрительном нерве при болезни Альцгеймера сделано D.R. Hinton et al. еще в 1986 году [42]. В 90-е годы прошлого столетия основными явились названные выше исследования В.В. Ермилова [13, 14]. В современную эру накапливались доказательства, основанные на прямом обнаружении амилоидных депозитов и/или признаков активизации аномального амилоидогенеза в зрительном нерве и сетчатке.

Исследование P.N. Alexandrov et al. [20] с использованием биохимических и гистологических посмертных исследований выявил увеличение содержания β амилоида (A β), особенно A β 42, в сетчатке у больных БА. Дополнительно к этому выявлено повышение иммунореактивности на белок предшественник амилоида, соответствуя ожидаемому отложению A β 40 и A β 42-пептидов, как и возникающему в результате образованию амилоидных бляшек. В 2014 г. амилоидные отложения обнаружены и методом оптической когерентной томографии и включали перимакулярные и периваскулярные очаги в наружном сетчатом, ганглионарном слоях и слое нервных волокон [49]. Относительно недавно La Morgia с сотрудниками продемонстрировали A β агрегаты в сетчатке у больных БА и, что важно, показали их ассоциацию с дегенерирующими ганглиозными нейронами, что добавляет доказательств нейротоксического механизма их гибели. Колокализация иммунореактивности на A β также обнаружена в дегенерирующих аксонах ганглионарных нейронов [53, 54].

Кроме клинических имеется и достаточный объем экспериментальных данных по данной проблеме. Еще до выдвижения тезиса «Глаукома – окулярный манифест болезни Альцгеймера» S.J. McKinnon et al. [56] обнаружили, что у крыс, подвергнутых повышению ВГД, проявляется каспаза-3 медируемый аномальный процессинг белка предшественника амилоида с повышенной продукцией амилоида. Это предполагает новую гипотезу гибели ганглионарных нейронов под действием хронической нейротоксичности амилоида с подобием БА на молекулярном уровне. Сходные данные об индукции образования нейротоксических форм амилоида в головке зрительного нерва при внутриглазной гипертензии у обезьян получили Y. Ito et al. [45]. Заметный вклад внесли исследования L. Guo et al. [35]: в модели на крысах с хроническим повышением ВГД была обнаружена колокализация амилоида и апоптотических ганглионарных нейронов и продемонстрирована *in vivo* проапоптотическая роль амилоида. В дальнейшем авторы дали доказательства, что направленное воздействие комбинированной терапии на амилоид и обусловленные им механизмы может представлять эффективную стратегию лечения глаукомы. Авторы испытали три подхода к таргетной терапии амилоидзависимых повреждений и их комбинации:

- 1) снижение образования амилоида ингибиторами секретаз;
- 2) удаление его антиамилоидными антителами;

3) ингибирование агрегации амилоида и его нейротоксичности конго красным.

Также показано, что комбинированная тройная терапия более эффективна, чем как моно-, так и двойная. Оригинальные морфологические данные получены Z. Yan et al. [77] при изучении изменений в зрительных центрах в модели бинокулярной (для исключения компенсаторного эффекта зрительного перекреста) глаукомы. Иммуногистохимически и вестерн-блоттингом выявлены депозиты β -амилоида и белка Тау в латеральных колленчатых телах. В первичной зрительной коре экспрессия была слабой. В гиппокампе, который наиболее подвержен амилоидным поражениям, экспрессии данных белков не выявлено. Структурно белковые депозиты идентифицированы как амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки, морфологически маркирующие БА. Гистологически обнаружено уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки, расширение экскавации диска зрительного нерва, атрофические изменения нерва и нейрональное опустошение в колленчатых телах. Сходные нейрональные поражения в зрительных центрах выявлены и у людей [36].

ГЛИМФАТИЧЕСКИЙ ТРАНСПОРТ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАУКОМЫ

Концепция окулярного глимфатического транспорта и его роли в патогенезе глаукомы была независимо сформулирована двумя группами исследователей в 2015 году [31, 76]. Авторы рассматривали следующие факторы, потенциально связанные с глимфатическим транспортом при нейродегенеративной патологии:

- сходные структурные элементы параваскулярных путей, дающие возможность экстраполяции морфофункциональных особенностей церебрального глимфатического транспорта на орган зрения;
- положение о том, что БА и подобные ей амилоидогенные нейродегенерации являются результатом дисбаланса между синтезом и клиренсом белка;
- влияние решетчатой пластинки на возможность глимфатического тока между сетчаткой и зрительным нервом;
- влияние сосудистой пульсации и внутричерепного давления на глимфатический ток.

При этом роль внутричерепного давления в патогенезе глаукомы предполагалась одними из авторов концепции [74] еще за шесть лет до формулировки гипотезы глимфатической системы головного мозга. Безусловно, важны прямые морфологические доказательства наличия

глимфатических структур в сетчатке и зрительном нерве, в той или иной степени сходных с внутримозговыми. Они имеются в указанных работах [74] как результат исследований распространения красителей из ликвора в зрительный нерв. Кроме этого, убедительные доказательства наличия ключевых структурных элементов ГЛС в зрительном нерве получены E. Mathieu et al. [55]. Ими исследован транспорт флуоресцентных декстранов и овальбумина, введенных в спинномозговую жидкость, у мышей с использованием конфокальной микроскопии и иммуногистохимического окрашивания эндотелия, астроцитов и аквапорина 4 в их ножках. Через час трассеры выявлены в субарахноидальном пространстве вокруг зрительного нерва. В зависимости от молекулярной массы они проникали также в толщу нерва, локализуясь между стенкой сосудов и концевыми ножками астроцитов: декстраны с молекулярной массой 10 и 40 kDa проникали в нерв во всех случаях, при массе 70 kDa в 4 раза реже, а при массе 500 kDa не выявлялись. Свои результаты авторы оценивают как одно из первых доказательств существования аналогичных головному мозгу путей глимфатического транспорта в зрительном нерве и обращают внимание на их значение при глаукоме. Признавая приоритет названных выше авторов в современной формулировке концепции глимфатической системы глаза в связи с патогенезом глаукомы, необходимо отметить, что еще в 70-80-е годы прошлого века, как указывают В.П. Еричев и Е.А. Егоров в обзоре патогенеза глаукомы [12], была выдвинута теория единой гидродинамической системы «головной мозг – зрительный нерв – глазное яблоко». Кроме того, при имеющихся доказательствах наличия подобных церебральным структурам глимфатического транспорта в зрительном нерве менее изучены глимфатические структуры сетчатки, а особенно соединения этих систем.

Возвращаясь к сосудистым механизмам в связи с потенциальным глимфатическим транспортом, следует привести следующие имеющиеся в литературе данные и их трактовки. Пульсация церебральных артерий является ключевой движущей силой глимфатического тока [44]. Аналогично церебральной артериальной пульсации, пульсация центральной артерии сетчатки вероятнее должна быть основной движущей силой параартериального ликворного притока в сетчатку, и поэтому эффективность пульсации этой артерии может иметь особое значение, поскольку показано, что параартериальный ликворный приток из нерва в сетчатку происходит против сопротивления, создаваемого градиентом давления в решетчатой пластинке.

Ранее мы привели данные отечественных исследователей о связи между артериальным давлением и риском прогрессирования глаукомы. Сходные результаты имеются и в зарубежных исследованиях. Так, M. Pache и J. Flammer сообщили о гипотензии, в особенности о ночном снижении артериального давления, как о факторе риска ПОУГ [62]. В последующем выявлена возраст-зависимая ассоциация между артериальным давлением и развитием глаукомы. В частности, системная гипертензия показала протективный эффект против глаукомы у молодых пациентов, но возрастающий риск у лиц старших возрастных групп. Эти наблюдения могут быть объяснены допущением того, что в зрительном нерве позитивные эффекты связаны с интенсивной перфузией при относительно нормальных в молодом возрасте сосудах, тогда как с возрастом большее значение и приобретают хронические изменения сосудов с сужением их просветов и низкой перфузией [70].

Важными являются факторы, влияющие на периферическую гемодинамику. Толчковое действие артерий на параартериальный транспорт зависит не только от сердечной деятельности, но и от сопротивления кровотоку, определяемого диаметром артерий, контрактильностью и эластичностью их стенки. Поэтому, например, при атеросклерозе, когда повышается ригидность стенок артерий, вне зависимости от давления крови проталкивающего действия на параартериальный транспорт может не быть [37]. Таким образом, состояние артериального кровотока является фактором, определяющим глимфатический приток. С другой стороны, венозный отток определяет глимфатический дренаж, а значит элиминацию метаболитов. Подтверждением этому служит доказанность того, что клиренс церебрального амилоида наиболее активен в ночное время во сне, когда диастолическое давление снижается [16, 22]. Вопрос о том, насколько такой механизм осуществляется в оптических структурах, требует изучения. Однако уже известно, что имеется корреляция между средним суточным диастолическим АД и толщиной слоя нервных волокон сетчатки, а избыточное снижение диастолического давления в ночное время повышает риск развития глаукомы [15].

Если поверхностно сопоставить приведенные данные о роли диастолического давления, то получается неоднозначная картина. С одной стороны, его снижение играет отрицательную роль в обеспечении перфузии глаза. С другой, именно его снижение способствует клиренсу метаболитов, в том числе и амилоида по глимфатическим путям. Но это, во-первых, указывает на многофакторность обеспечения обоих

процессов, а во-вторых, может быть ключом к обнаружению звеньев, непосредственно связывающих перфузионные и транспортирующие метаболиты механизмы.

Наряду с ВГД существенное внимание уделяется изменениям внутричерепного давления (ВЧД) [26, 34, 64]. Низкое внутричерепное давление рассматривается как фактор риска заболевания. Данное мнение согласуется с гипотезой лимфатического транспорта, поскольку параваскулярный транспорт из зрительного нерва в сетчатку может замедлиться или остановиться вследствие невозможности преодолеть градиент давления на уровне решетчатой пластинки [74]. J.P. Berdahl et al. [26] обнаружили, что при первичной открытоугольной глаукоме ВЧД в среднем на 33% меньше, чем у здоровых лиц. Эти же и другие авторы обнаруживали более низкое ВЧД при нормотензивной глаукоме в сравнении с гипертензивной [26, 64]. При гипертензивной глаукоме продукция нейротоксических веществ может преобладать, что даже при минимальных нарушениях лимфатического дренажа может приводить к глаукомным поражениям. При нормотензивной глаукоме большее значение может иметь лимфатический стаз вследствие низкого ВЧД. В связи с последним важны данные о том, что застой цереброспинальной жидкости в зрительном нерве может вызывать нейротоксические эффекты вследствие накопления высокоактивных веществ, например липокаинподобной синтазы простагландина D, присутствующей в ликворе [46]. Установлено, что, несмотря на наличие среди пациентов с БА небольшой категории с повышенным ВЧД, в большинстве случаев оно понижено [34, 69, 74]. Эта особенность имеет непосредственное отношение к обеспечению транспортных процессов с преодолением сопротивления, создаваемого градиентом давления на уровне решетчатой пластинки, то есть разницы между ВГД и ВЧД. Повышение первого, снижение второго в сочетании с офтальмогипертензией или без нее, а также изменение биомеханических свойств решетчатой пластинки ведут к ее деформации и потенциальным нарушениям аксоплазматического тока в зрительном нерве и лимфатического клиренса. Структурные и молекулярные изменения соединительной ткани склеры и ее решетчатой пластинки, наблюдающиеся с возрастом и при глаукоме [4, 48] в виде снижения эластических свойств склеры и глазного яблока и повышения его механической жесткости, что при увеличении внутриглазного давления создает условия для компрессионных повреждений сетчатки и головки зрительного нерва, являются связующим звеном между механическими и биохимическими/метаболическими

факторами в патогенезе глаукомных изменений глаза. Эти изменения составляют суть соединительнотканного компонента патогенеза глаукомы.

Следующая категория доказательств связи БА и глаукомы основана на исследованиях когнитивного статуса у больных глаукомой [38]. A. Banerjee и I. Khurana [23] установили, что показатели когнитивных функций снижаются при нормотензивной глаукоме и еще больше при первичной открытоугольной. Подробно этой теме посвящен обзор В.Н. Алексеева и О.И. Лысенко [2], в котором приведены доказательства роли психологических, психических и психосоматических факторов.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГЛАУКОМЫ

В разработке средств фармакотерапии глаукомы помимо снижения ВГД пристальное внимание уделяется предотвращению нейродегенерации, в том числе цитотоксического генеза. Еще до появления лимфатической концепции на этапе выявления нейротоксических факторов и обоснования роли среди них амилоида были проведены исследования воздействия на его метаболизм при хроническом повышении ВГД, что мы указывали выше на основании работ T. Guo et al. [35]. Поиски терапевтических подходов к воздействию на финальное звено патогенеза глаукомы – гибель ганглионарных клеток сетчатки привели к новому направлению – нейропротекции. Этой широкой проблеме посвящен целый ряд недавних обзоров отечественных специалистов [1, 17]. В одном из них [17] обосновывается, что понимание нейропротекции как только защиты ганглиозных нейронов является недостаточным. Поэтому предлагается понятие ретинопротекции, подразумевающей меры защиты всех элементов сетчатки и зрительного нерва. Известные же подходы к этому реализуются тремя путями:

- собственно нейропротекция;
- нейропротекция + ВГД-снижающее лечение;
- нейропротекция + снижение притока внутриглазной жидкости + улучшение ее оттока.

В аспекте структурно-функциональной защиты ганглионарных клеток обсуждаются три принципа:

- нейропротекция как мера уменьшения структурного повреждения нейронов;
- нейроулучшение – улучшение на короткий период функций нейронов независимо от их структурных изменений;

- нейрорегенерация – количественное восстановление популяции ганглионарных нейронов с использованием нейротрофических факторов или даже нейротрансплантационных технологий [9].

Особое внимание обращается на доставку лекарственных препаратов к структурам-мишеням, том числе в связи с анатомическими (структурными и объемно-размерными) отличиями глаз у лабораторных животных и человека. В зарубежной литературе с указанием, что только снижение ВГД является недостаточным, нейропротекция, подразумевающая меры защиты ганглионарных клеток, рассматривается как необходимое и перспективное направление разработки фармакотерапии нейродегенерации при глаукоме. Декларируется парадигма «одна мишень – несколько средств», а в качестве нейропротекторов рассматриваются ингибиторы NMDA-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы апоптотических путей, антиоксиданты и воздействия, предотвращающие патологический амилоидогенез [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на имеющуюся дискуссионность как морфологических, так и функционально-клинических характеристик транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза, описываемых как лимфатическая система, эта концепция заняла прочное место среди направлений современных исследований нейродегенеративной патологии. В отношении связи глаукомы как нейродегенеративной патологии органа зрения с механизмами церебральной нейродегенерации, прежде всего амилоидного генеза, накоплено достаточно доказательств ее существования, начиная от эпидемиологически подтвержденных корреляций и заканчивая продемонстрированными как у человека, так и у животных сходными структурно-функциональными событиями и молекулярным патогенезом. Выход проблемы из русла общепатологических изысканий в русло разработки и испытания фармакотерапевтических средств против известных и новых мишеней является и определенным доказательством состоятельности рассмотренных новых концепций, и большим потенциально перспективным направлением современных нейрофармакологических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Должиков А.А. – разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация литературных данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Бобынцев И.И. – окончательное утверждение рукописи для публикации; Белых А.Е. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Шевченко О.А. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных; Победа А.С. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных; Должикова И.Н. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных, разработка концепции и дизайна статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Библик П.И. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(1):85-94 [Avetisov S.E., Erichev V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2019;18(1):85-94 (in Russ.)] DOI: 10.25700/NJG.2019.01.10
2. Алексеев В.Н., Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(3):103-112 [Alekseev V.N., Lysenko O.I. Specifics of the nervous system condition in glaucoma patients. *National Journal glaucoma*. 2017.16(3):103-112 (in Russ.)]
3. Алов И.А. О движении спинномозговой жидкости через мозг по периваскулярным пространствам. *Вопросы нейрохирургии*. 1950;14(6):12 [Alov I.A. About the movement of cerebrospinal fluid through the brain in perivascular spaces. *Voprosy neyrokhirurgii*. 1950;14(6):12 (in Russ.)]
4. Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(4):13-20 [Arapiev M.U., Lovpache D.N., Slepova O.S., Balatskaya N.V. Investigation of regulatory factors of the extracellular matrix and corneal-scleral biomechanical properties in physiological aging and primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2015;14(4):13-20 (in Russ.)]
5. Бунин А.Я. Гемодинамика глаз и методы ее исследования. Москва: Медицина, 1971. 196 с. [Bunin A.Ya. *Eye hemodynamics and methods of its study*. Moscow: Meditsina; 1971. 196 p. (in Russ.)]
6. Бунин А.Я., Бабижаев М.А., Супрун А.В. Об участии процессов перекисного окисления липидов в деструкции дренажной системы глаз при открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмо-*

- зуи. 1985;101(2):13-16 [Bunin A.Ya., Babizhaev M.A., Suprun A.V. About the participation process of lipid peroxidation in the destruction of the drainage system of the eye in open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 1985;101(2):13-16 (in Russ.)]
7. Вальчук С.Н., Алексеев Д.Е., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Свистов Д.В. Циркуляция и резорбция ликвора: история изучения и современное представление. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;2(62):215-220 [Valchuk S.N., Alekseev D.E., Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V., Svistov D.V. Circulation and resorption of cerebrospinal fluid: historic and up-to-date presentation. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2018;2(62):215-220 (in Russ.)]
8. Воронов А.И. Шизофрения, сон и лимфатическая система головного мозга. *Тюменский медицинский журнал*. 2017;19(1):41-48 [Voronov A.I. Schizophrenia, sleep and CNS glymphatic system. *Tyumen medical journal*. 2017;19(1):41-48 (in Russ.)]
9. Габашвили А.Н., Еричев В.П., Нестерова Т.В., Суббот А.М. Ганглиозные клетки сетчатки: возможности нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):74-81 [Gabashvili A.N., Elichev V.P., Nesterova T.N., Subbot A.M. Retinal ganglion cells: potentiality for neuroprotective glaucoma treatment. *National Journal glaucoma*. 2017;16(2):74-81 (in Russ.)]
10. Должиков А.А., Тверской А.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Бельх А.Е. Морфометрическое исследование нейронов гиппокампа при хроническом иммобилизационном стрессе. *Научный результат. Серия: медицина и фармация*. 2015;1(4):62-65 [Dolzhikov A.A., Tverskoi A.V. Bobyntsev I.I., Kriukov A.A., Belykh A.E. Morphometric study of hippocampal neurons in chronic immobilization stress. *Research Result. Medicine and Pharmacy Series*. 2015;1(4):62-65] DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-62-65
11. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012;13(1):19-22 [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012;13(1):19-22 (in Russ.)]
12. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):98-105 [Elichev V.P., Egorov E.A. On pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2014;130(6):98-105 (in Russ.)]
13. Ермилов В.В. Сочетание амилоидоза глаза с его другой старческой патологией. *Архив патологии*. 1993;55(6):43-45 [Ermirov V.V. The combination of amyloidosis of the eye with its other senile pathology. *Arkhir patologii*. 1993;55(6):43-45 (in Russ.)]
14. Ермилов В.В. Старческий амилоидоз глаза как проявление старческого церебрального амилоидоза. *Архив патологии*. 1993;55(6):39-42 [Ermirov V.V. Senile amyloidosis of the eye as a manifestation of senile cerebral amyloidosis. *Arkhir patologii*. 1993;55(6):39-42 (in Russ.)]
15. Курышева Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):101-112 [Kuryшева N.I. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3. *National Journal glaucoma*. 2018;17(1):101-112 (in Russ.)]
16. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Лапина А.В. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;1(65):230-236 [Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Lapina A.V. Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2019;1(65):230-236 (in Russ.)]
17. Лоскутов И.А., Саверская Е.Н., Лоскутова Е.И. Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы: обзор исторических и современных мировых тенденций. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(4):86-97 [Loskutov I.A., Saverskaya E.N., Loskutova E.I. A review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2017;16(4):86-97 (in Russ.)]
18. Нестеров А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(4):63-67 [Nesterov A.P. Primary open-angle glaucoma pathogenesis: which theory is more accurate? *Ophthalmology journal*. 2008;1(4):63-67 (in Russ.)]
19. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):94-100 [Nikolenko V.N., Oganesyanyan M.V., Yakhno N.N., Orlov E.A., Porubayeva E.E., Popova E.Yu. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):94-100 (in Russ.)] DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100
20. Alexandrov P.N., Pogue A., Bhattacharjee S., Lukiw W.J. Retinal amyloid peptides and complement factor H in transgenic models of Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2011;22(12):623-627. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283497334
21. Bacynski A, Xu M, Wang W, Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat*. 2017;11:101. DOI: 10.3389/fnana.2017.00101
22. Bakker E.N., Bacskaï B.J., Arbel-Ornath M., Aldea R., Bedussi B., Morris A.W., Weller R.O., Carare R.O. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(2):181-194. DOI: 10.1007/s10571-015-0273-8

23. Banerjee A., Khurana I. Impact of glaucoma in cognitive decline. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(10):549-551. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27068
24. Bayer A.U., Ferrari F., Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2002;47(3):165-168. DOI: 10.1159/000047976
25. Bedussi B., van der Wel N.N., de Vos J., van Veen H., Siebes M., VanBavel E., Bakker E.N. Paravascular channels, cisterns, and the subarachnoid space in the rat brain: A single compartment with preferential pathways. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(4):1374-1385. DOI: 10.1177/0271678X16655550
26. Berdahl J.P., Fautsch M.P., Stinnett S.S., Allingham R.R. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5412-5418. DOI: 10.1167/iovs.08-2228
27. Brinker T., Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:10. DOI: 10.1186/2045-8118-11-10
28. Carare R.O., Bernardes-Silva M., Newman T.A., Page A.M., Nicoll J.A., Perry V.H., Weller R.O. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(2):131-144. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
29. Chen Y.Y., Lai Y.J., Yen Y.F., Shen Y.C., Wang C.Y., Liang C.Y., Lin K.H., Fan L.W. Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2018;8(11):e022987. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022987
30. den Haan J., Verbraak F.D., Visser P.J., Bouwman F.H. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;6:162-170. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.014
31. Denniston A.K., Keane P.A. Paravascular pathways in the eye: is there an 'ocular glymphatic system'? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3955-3956. DOI: 10.1167/iovs.15-17243
32. Ekström C., Kilander L. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):355-358. DOI: 10.1111/aos.12184
33. Ferrari L., Huang S.C., Magnani G., Ambrosi A., Comi G., Leocani L. Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(3):1101-1107. DOI: 10.3233/JAD-160886
34. Fleischman D., Berdahl J., Stinnett S.S., Fautsch M.P., Allingham R.R. Cerebrospinal fluid pressure trends in diseases associated with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(3):e234-e236. DOI: 10.1111/aos.12551
35. Guo L., Salt T.E., Luong V., Wood N., Cheung W., Maass A., Ferrari G., Russo-Marie F., Sillito A.M., Cheetham M.E., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(33):13444-13449. DOI: 10.1073/pnas.0703707104
36. Gupta N., Ang L.C., Noël de Tilly L., Bidaisee L., Yücel Y.H. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):674-678. DOI: 10.1136/bjo.2005.086769
37. Hadaczek P., Yamashita Y., Mirek H., Tamas L., Bohn M.C., Noble C., Park J.W., Bankiewicz K. The "perivascular pump" driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain. *Mol Ther*. 2006;14(1):69-78. DOI: 10.1016/j.ymthe.2006.02.018
38. Hagerman K.E., Taussig M.J., Coalter J.D., Jay W.M. Low-vision rehabilitation in patients with visual and cognitive impairment. *Visual Impairment Research*. 2007;9(1):19-22. DOI: 10.1080/13882350701198868
39. Hanekamp S. *Glaucoma: an eye or a brain disease?* Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2017. 145 p.
40. Hawkes C.A., Härtig W., Kacza J., Schliebs R., Weller R.O., Nicoll J.A., Carare R.O. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2011;121(4):431-443. DOI: 10.1007/s00401-011-0801-7
41. Helmer C., Malet F., Rougier M.B., Schweitzer C., Colin J., Delyfer M.N., Korobelnik J.F., Barberger-Gateau P., et al. Is there a link between open-angle glaucoma and dementia? The Three-City-Alienor cohort. *Ann Neurol*. 2013;74(2):171-179. DOI: 10.1002/ana.23926
42. Hinton D.R., Sadun A.A., Blanks J.C., Miller C.A. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1986;315(8):485-487. DOI: 10.1056/NEJM198608213150804
43. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748
44. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M., Venkataraman A., Plog B.A., Liao Y., Deane R., Nedergaard M. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013;33(46):18190-18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013
45. Ito Y., Shimazawa M., Tsuruma K., Mayama C., Ishii K., Onoe H., Aihara M., Araie M., et al. Induction of amyloid- β (1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. *Mol Vis*. 2012;18:2647-2657
46. Jaggi G.P., Harlev M., Ziegler U., Dotan S., Miller N.R., Killer H.E. Cerebrospinal fluid segregation optic neuropathy: an experimental model and a hypothesis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(8):1088-1093. DOI: 10.1136/bjo.2009.171660
47. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599.

- DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6
48. Jones H.J., Girard M.J., White N., Fautsch M.P., Morgan J.E., Ethier C.R., Albon J. Quantitative analysis of three-dimensional fibrillar collagen microstructure within the normal, aged and glaucomatous human optic nerve head. *J R Soc Interface*. 2015;12(106):20150066. DOI: 10.1098/rsif.2015.0066
 49. Kayabasi U., Sergott R.C., Rispoli M. Retinal examination for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Ophthalmic Pathol*. 2014;3(4):2369. DOI: 10.4172/2324-8599.1000145
 50. Kesler A., Vakhapova V., Korczyn A.D., Naftaliev E., Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(7):523-526. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.02.014
 51. Kessing L.V., Lopez A.G., Andersen P.K., Kessing S.V. No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16(1):47-51. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31802b3527
 52. Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., Wang M., Wei H.S., Zepfenfeld D., Xie L., Kang H., et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014;76(6):845-861. DOI: 10.1002/ana.24271
 53. La Morgia C., Ross-Cisneros F.N., Koronyo Y., Hannibal J., Gallassi R., Cantalupo G., Sambati L., Pan B.X., et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;79(1):90-109. DOI: 10.1002/ana.24548
 54. La Morgia C., Di Vito L., Carelli V., Carbonelli M. Patterns of retinal ganglion cell damage in neurodegenerative disorders: parvocellular vs magnocellular degeneration in optical coherence tomography studies. *Front Neurol*. 2017;8:710. DOI: 10.3389/fneur.2017.00710
 55. Mathieu E., Gupta N., Ahari A., Zhou X., Hanna J., Yücel Y.H. Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a glymphatic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4784-4791. DOI: 10.1167/iovs.17-22290
 56. McKinnon S.J., Lehman D.M., Kerrigan-Baumrind L.A., Merges C.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Ransom N.L., Tahzib N.G., et al. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):1077-1087
 57. McKinnon S.J. Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? *Front Biosci*. 2003;8:s1140-s1156. DOI: 10.2741/1172
 58. Moon J.Y., Kim H.J., Park Y.H., Park T.K., Park E.C., Kim C.Y., Lee S.H. Association between open-angle glaucoma and the risks of Alzheimer's and Parkinson's diseases in South Korea: A 10-year Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11161. DOI: 10.1038/s41598-018-29557-6
 59. Morris A.W., Sharp M.M., Albargothy N.J., Fernandes R., Hawkes C.A., Verma A., Weller R.O., Carare R.O. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):725-736. DOI: 10.1007/s00401-016-1555-z
 60. Nwobodo N.N., Okeke S., Onuigbo H.N., Igwe S.A., Asobie G.C. Neuroprotection in glaucoma: a paradigm shift. *World J Pharm Sci*. 2015;3(5):958-962
 61. Ou Y., Grossman D.S., Lee P.P., Sloan F.A. Glaucoma, Alzheimer disease and other dementia: a longitudinal analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012;19(5):285-292. DOI: 10.3109/09286586.2011.649228
 62. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(3):179-212. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.02.008
 63. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
 64. Ren R., Jonas J.B., Tian G., Zhen Y., Ma K., Li S., Wang H., Li B., et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010;117(2):259-266. DOI: 10.1016/j.opththa.2009.06.058
 65. Rohani M., Meysamie A., Zamani B., Sowlat M.M., Akhouni F.H. Reduced retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in ALS patients: a window to disease progression. *J Neurol*. 2018;265(7):1557-1562. DOI: 10.1007/s00415-018-8863-2
 66. Rumelt S., editor. *Glaucoma – basic and clinical concepts*. Rijeka: InTech, 2011. 590 p. DOI: 10.5772/792
 67. Schain A.J., Melo-Carrillo A., Strassman A.M., Burstein R. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci*. 2017;37(11):2904-2915. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017
 68. Shueb Ahmad S., Abdul Ghani S., Hemalata Rajagopal T. Current concepts in the biochemical mechanisms of glaucomatous neurodegeneration. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7(2):49-53. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1137
 69. Silverberg G., Mayo M., Saul T., Fellmann J., McGuire D. Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2006;3:7. DOI: 10.1186/1743-8454-3-7
 70. Sommer A., Tielsch J. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):741-742. DOI: 10.1001/archophth.126.5.741-a
 71. Szentistványi I., Patlak C.S., Ellis R.A., Cserr H.F. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol*. 1984;246(6 Pt 2):F835-F844. DOI: 10.1152/ajprenal.1984.246.6.F835
 72. Tamura H., Kawakami H., Kanamoto T., Kato T., Yokoyama T., Sasaki K., Izumi Y., Matsumoto M., et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2006;246(1-2):79-83. DOI: 10.1016/j.jns.2006.02.009
 73. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1557-1559. DOI: 10.1136/bjo.2008.148064
 74. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. More advanced Alzheimer's disease may be associated with a decrease in cerebrospinal fluid pressure. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009;6:14. DOI: 10.1186/1743-8454-6-14
 75. Wostyn P., De Deyn P.P. The retinal nerve fiber layer as a window to the glymphatic system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;188:105593.

DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105593
76. Wostyn P., Van Dam D., Audenaert K., Killer H.E., De Deyn P.P., De Groot V. A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:16. DOI: 10.1186/s12987-015-0012-z

77. Yan Z., Liao H., Chen H., Deng S., Jia Y., Deng C., Lin J., Ge J., et al. Elevated intraocular pressure induces amyloid- β deposition and tauopathy in the lateral geniculate nucleus in a monkey model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5434-5443. DOI: 10.1167/iovs.17-22312

Поступила в редакцию 05.11.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Должиков А.А., Бобынцев И.И., Бельх А.Е., Шевченко О.А., Победа А.С., Должикова И.Н., Бибик П.И. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):43–57. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/06.

PATHOGENESIS OF NEURODEGENERATIVE PATHOLOGY AND NEW CONCEPTS OF TRANSPORT AND METABOLIC SYSTEMS OF THE BRAIN AND EYE

© Dolzhikov A.A.¹, Bobyntsev I.I.², Belykh A.E.², Shevchenko O.A.², Pobeda A.S.¹, Dolzhikova I.N.¹, Bibik P.I.²

¹ **Belgorod State National Research University (NRU BelSU)**

85, Pobedy St., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

² **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Neurodegenerative diseases of the brain and eyes have high medical and socio-economic significance. The leading among them – Alzheimer's disease (AD) and glaucoma share similar epidemiological characteristics, common molecular mechanisms of patho- and morphogenesis. A number of facts testify in favor of the pathogenetic relationship between glaucoma and AD: their frequent combination; thinning of the layer of nerve fibers of the retina both in patients with neurodegenerative diseases and in patients with glaucoma; the possibility of transporting neurotoxic metabolites in the brain-eye system; amyloid deposits in the retina in patients with AD, as well as the formation of neurotoxic forms of amyloid in the head of the optic nerve with intraocular hypertension, deposits of β -amyloid and tau protein in the lateral geniculate bodies in the binocular glaucoma model; reduction in cognitive functions in glaucoma patients, etc.

These facts are consistent with the modern concept of the "glymphatic system" (GLS), which gave rise to a new stage of studying the neurodegeneration pathogenesis. GLS is a set of formations ensuring liquor exchange between the brain and the eye, and includes a number of spaces near the vessels: paravascular (between the vascular pial-adventitia sheath and the glial limiting membrane) and perivascular (between the pial sheath and the adventitia of arteries and arterioles, as well as between the vascular tunica media and the common pial-adventitia sheath). An important factor determining the glymphatic transport is the state of arterial and venous blood flow, which also successfully correlates with the basic theories of glaucoma pathogenesis.

The review presents literature data on the relationship between cerebral and ocular neurodegeneration, pathogenesis of glaucoma, structural and functional features of the glymphatic system, possible pharmacotherapeutic approaches and neuroprotection for neurodegenerative pathology and glaucoma.

Keywords: neurodegeneration; Alzheimer's disease; glaucoma; amyloid; glymphatic system.

Dolzhikov Aleksandr A. – DM, Professor, Professor of Department of Human Anatomy and Histology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7425-8416. E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru (correspondence author)

Bobyntsev Igor' I. – DM, Professor, Head of Department of Pathophysiology, Head of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Belykh Andrey E. – PhD in Medicine, Associate Professor of Pathophysiology Department, Senior Researcher of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Shevchenko Ol'ga A. – Resident Physician of Clinical Immunology, Allergology and Phthysiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0281-6022. E-mail: dolzhikova@mail.ru

Pobeda Anna S. – PhD in Biology, Associate Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0541-8946. E-mail: pobeda@bsu.edu.ru

Dolzhikova Irina N. – PhD in Biology, Associate Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9534-2959. E-mail: dolzhikova@dsu.edu.ru

Bibik Pavel I. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5832-118X. E-mail: pahan444tt@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Dolzhikov A.A. – development of concept and design of the article, analysis and interpretation of literary data, justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Bobyntsev I.I. – final approval of the manuscript for publication; Belykh A.E. – verification of critical intellectual content; Shevchenko O.A. –

collection, analysis and interpretation of literary data; Pobeda A.S. – collection, analysis and interpretation of literary data; Dolzhikova I.N. – collection, analysis and interpretation of literary data, development of concept and design of the article, verification of critical intellectual content; Bibik P.I. – collection, analysis and interpretation of literary data.

Received 05.11.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Dolzhikov A.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Shevchenko O.A., Pobeda A.S., Dolzhikova I.N., Bibik P.I. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1): 2020;(1):43–57. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/06.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Смирнова В.О.¹, Чирский В.С.², Гайворонский И.В.², Кушнарев В.А.¹, Артемьева А.С.¹,
Кудайбергенова А.Г.¹, Криворотко П.В.¹, Семиглазова Т.Ю.¹, Семиглазов В.Ф.¹

¹ **Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова**
(НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² **Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМедА)**

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Цель работы: оценить морфологические характеристики резидуальной опухоли молочной железы.

Материалы и методы. Выполнено гистологическое исследование препаратов (трепан-биоптаты опухолей молочной железы до начала неoadъювантного лечения и операционный материал после его завершения) 113 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проведена оценка степени гистологической злокачественности (Grade) первичной опухоли молочной железы по Ноттингемской системе и достоверность изменения компонентов Grade в резидуальной опухоли, морфологические характеристики «опухолевого ложа» и процент достижения полного патоморфологического ответа опухоли (pCR).

Результаты. Регресс первичной опухоли обнаружен в 20,4% (n=23) случаев, однако 2 случая (21,7%) не были отнесены к pCR ввиду наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, таким образом, pCR был достигнут в 18,6% (n=21). При оценке резидуальной опухоли статистически значимого изменения степени злокачественности (Grade) не обнаружено (p=0,593), однако статистически достоверно изменение оценки полиморфизма опухолевых клеток 46,67% (p=0,000).

Заключение. Анатомические критерии определения стадии заболевания в молочной железе совпадают как в клинической классификации (cTNM), так и в патологоанатомической (pTNM), таким образом, рестадирование резидуальной опухоли после неoadъювантного лечения в соответствии с подходами классификации AJCC (TNM) наглядно и достоверно позволяет оценить ответ опухоли молочной железы в виде снижения стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы; резидуальная опухоль; полный патоморфологический ответ опухоли (pCR).

Смирнова Виктория Олеговна – врач-патологоанатом, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-4528-9720. E-mail: bashlyk_viktoriya@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Чирский Вадим Семенович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-3215-3901. E-mail: v_chirsky@mail.ru

Гайворонский Иван Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-2531-3807. E-mail: i.v.gayvoronsky@mail.ru

Кушнарев Владимир Андреевич – врач-патологоанатом, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-4608-9349. E-mail: kushnarevvladimir1@gmail.com

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. научной лабораторией морфологии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-2948-397X. E-mail: oinochova@gmail.com

Кудайбергенова Асель Галимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: asel1972@mail.ru

Криворотко Петр Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отделом, вед. науч. сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: tsemiglazova@mail.ru

Семиглазов Владимир Федорович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. научным отделом опухолей репродуктивной системы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: ssemiglazov@mail.ru

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) в мире и в России занимает первое место. Из всех новых случаев злокачественных новообразований различных органов, выявленных в мире, 10% приходится на молочную железу. Ежегодно в России выявляется более 62 тысяч новых случаев РМЖ [1]. В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется более 2 500 новых случаев рака молочной железы у женщин [1].

Уже несколько десятилетий применяют предоперационное (неoadъювантное) лечение, которое приводит к снижению стадии заболевания и позволяет выполнить операцию у большинства больных с местнораспространенным (неоперабельным) РМЖ ($T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_3N_2M_0$) [2]. В то же время неoadъювантное лечение используется и при операбельных опухолях, не только с целью увеличения возможностей выполнения органосохраняющего лечения

вместо радикальной калечащей мастэктомии, но и для определения чувствительности опухоли к системным видам лечения [3].

В клинической практике эффективность неоадьювантного лечения у больных РМЖ определяется с помощью физикальных и инструментальных методов получения изображения опухоли, где критерием эффекта является уменьшение размеров опухоли и регресс метастазов в регионарных лимфоузлах. У 40-60% пациентов с полным клиническим ответом опухоли после лечения при микроскопическом исследовании гистологических препаратов выявляется резидуальная инвазивная опухоль или внутрипротоковая карцинома *in situ* (DCIS) [4]. С другой стороны, ориентировочно у 20% без полного клинического ответа при микроскопическом исследовании определяется полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response – pCR) [4]. В рекомендациях по использованию pCR для утверждения лекарственных препаратов FDA США определяет pCR как $ypT0/is\ ypN0$, что основывается на данных большого исследования P. Cortazar, в котором обнаружено отсутствие различий в показателях выживаемости между группами $ypT_0\ ypN_0$ и $ypT_{is}\ ypN_0$ [5]. Полный патоморфологический ответ (pCR) является «суррогатным» маркером улучшения показателей выживаемости больных. Результаты работ разных исследователей продемонстрировали данные о том, что pCR является благоприятным прогностическим фактором для оценки безрецидивной выживаемости [6, 10]. Поэтому патоморфологическая оценка материала хирургического препарата до сих пор является золотым стандартом при определении степени морфологического ответа опухоли на неоадьювантное лечение.

В мировой практике существует порядка 10 систем и классификаций (RCB, AJCC ($ypTNM$), Miller-Payne, Chevallier, Sataloff, и другие). Для морфологической оценки резидуальной опухоли в России основные положения изложены в работах Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977). И в каждой из предложенных классификаций полный морфологический ответ характеризуется различными параметрами. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не выделяет какую-либо определенную систему оценки для применения в рутинной практике, однако обращает внимание на приоритет анатомической классификации AJCC ($ypTNM$) и рекомендует онкологам и патоморфологам вступать в коллаборацию и коллегиально определять систему, в которой они будут работать [7]. Тем не менее самыми распространенными в мире являются системы RCB, AJCC ($ypTNM$), Miller-Payne, результаты

использования которых коррелируют с безрецидивной и общей выживаемостью, однако подходы к оценке лечебного патоморфоза в рамках каждой из систем различны [8, 9].

В настоящее время в отечественной морфологии нет единых требований как для макроscopicкой, так и для микроскопической оценки резидуальной опухоли молочной железы, результаты которых формировали бы прогностические группы и соответствовали международным стандартам как патологоанатомической, так и онкологической практики. Сопоставление степени дифференцировки первичной опухоли (до лечения) и резидуальной опухоли (после лечения) не освещено в отечественной литературе. Таким образом, нет единого взгляда и общих рекомендаций по оценке резидуальной опухоли молочной железы после лечения, что и определяет актуальность данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты), а также 2772 микропрепарата (трепан-биоптаты опухолей молочной железы до начала неоадьювантного лечения (диагностические гистологические и иммуногистохимические препараты, парафиновые блоки) и операционный материал (хирургические препараты) после завершения лекарственного лечения)) 113 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2013 г. по 2015 г. Больные были рандомизированы в группы, получающие неоадьювантную системную терапию по схемам TAC или TC в объеме 4-6 курсов, при наличии сверхэкспрессии HER2+ назначалась таргетная терапия трас-тузумабом в стандартных дозах одновременно с химиотерапией.

Гистологическое исследование трепан-биоптатов и операционных препаратов выполнено с использованием методики тканевых матриц (ТМА) для одномоментного стандартизированного анализа больших массивов данных (трепан-биопсия, операционный материал, метастаз в лимфатический узел).

Оценивался гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли по критериям Ноттингемской классификации. Данные параметры оценивались как в первичной, так и в резидуальной опухоли.

Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики. Для

проверки гипотезы, а именно для выявления достоверности различий двух нормально распределенных выборок с неизвестными дисперсиями, использовался парный критерий Стьюдента (t). Нормальность распределения переменных определена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым уровнем значимости считали значения менее 0,05 ($p < 0,05$). Результаты абсолютных количественных параметров выражены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика группы до начала неoadъюватного лечения

В соответствии с классификацией опухолей молочной железы ВОЗ (2012 г.) в выбранном для исследования материале распределение опухолей молочной железы по гистологическим формам до начала лечения было следующим: в подавляющем большинстве случаев (95,58%, $n=108$) был определен инвазивный неспецифированный рак молочной железы (ICD-O-code 8500/3), по 1,77% ($n=2$) были диагностированы дольковый рак молочной железы (ICD-O-code 8520/3) и муцинозный рак (ICD-O-code 8480/3), всего в одном случае была диагностирована инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы (ICD-O-code 8507/3) 0,88% ($n=1$). По данным медицинской документации до начала лечения в соответствии с классификацией злокачественных опухолей TNM (7 пересмотр) доминировали опухоли любого размера с местным распространением (cT_4 – 47,79%, $n=54$), на втором месте по частоте – опухоли более 5 см в наибольшем измерении (cT_3 – 30,97%, $n=35$), 19,47% ($n=22$) составляли опухоли от 2 до 5 см (cT_2) и только единичные случаи (1,77%, $n=2$) имели размер опухоли менее 2 см (cT_1). Количество пораженных лимфоузлов в большинстве случаев варьировало от 1 до 3, что соответствует cN_1 и составляет 47% от группы, несколько в меньшем проценте (44%) – cN_2 (от 4 до 9 пораженных лимфоузлов).

Характеристика группы после неoadъюватного лечения

После проведенного неoadъювантного лечения гистологическая форма опухоли не изменилась. При оценке морфологических изменений в ткани молочной железы после проведенного неoadъювантного лечения материал был разделен на 2 большие группы: резидуальная опухоль и случаи с полным патоморфологическим ответом опухоли (pCR) по анатомическим критериям AJCC.

Первая группа ($n=90$) – случаи, в которых обнаружена резидуальная опухоль в ткани мо-

лочной железы (81,4%). В резидуальной опухоли изменения определялись как на цитологическом уровне (в виде дистофии, апоптоза и некроза опухолевых клеток, опухолевые клетки заметно увеличены в размере по сравнению с первичной опухолью, встречались так называемые «лечебные гиганты» (рис. 1)), так и на тканевом уровне (с формированием полей некроза, развитием очагов фиброза и склероза); а также вторичные изменения в виде неспецифической воспалительной инфильтрации, кровоизлияний различной степени давности, отложения гемосидерина, кристаллов холестерина и др. Обращает на себя внимание различный характер регресса опухоли в виде разного распределения клеточного инфильтрата – диффузный характер распределения опухолевых клеток и очаговый или узловой.

В первой группе не был достигнут полный регресс ($n=90$) при определении степени дифференцировки/гистологической степени злокачественности (Grade) первичной опухоли по критериям Ноттингемской классификации. Около половины случаев (55,56%, $n=50$) были представлены опухолями с умеренной степенью дифференцировки (Grade 2); низкая степень дифференцировки (Grade 3) обнаружена в 37,78% ($n=34$) и только в 6 случаях (6,67%) была обнаружена высокая степень дифференцировки (Grade 1). При оценке степени дифференцировки резидуальных опухолей соотношение степеней злокачественности было сопоставимо с данными, полученными при оценке первичной опухоли ($p=0,593$) (рис. 2).

При оценке первой категории Grade (способности опухоли к формированию тубулярных/железоподобных структур) было отмечено, что в 14,44% случаев ($n=13$) было изменение балльного показателя после проведенного лечения, однако статистически значимых цифр достигнуто не было ($p=0,254$). В то время как изменение (46,67%, $n=42$) оценки полиморфизма опухолевых клеток (вторая категория оценки Grade) после НСТ было статистически достоверно ($p=0,000$). Изменение оценки третьей категории Grade/митотической активности опухоли после проведенного лечения произошло в подавляющем большинстве случаев, $n=81$ (90%) ($p=0,132$), как в сторону повышения балла, так и в сторону снижения.

Вторая группа ($n=23$) – случаи полного регресса первичной опухоли, где в месте предсуществующей опухоли отсутствовали клетки инвазивной карциномы при наличии или отсутствии внутрипротоковой карциномы (DCIS) различных типов (солидного, криброзного, папиллярного, комедо-типов различной степени дифференцировки), однако в нашем исследовании

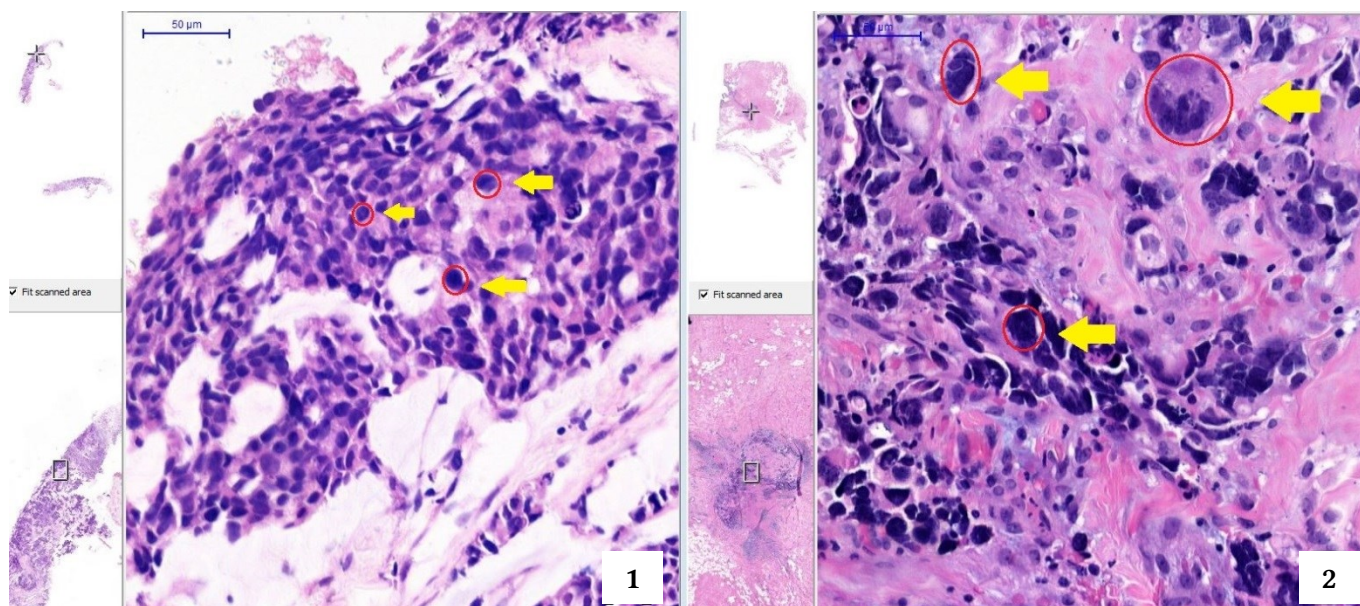


Рис. 1. Морфологические изменения опухоли после неoadъювантного лечения (1 – опухоль до начала лечения; 2 – резидуальная опухоль (после лечения), опухолевые клетки заметно увеличены в размере по сравнению с первичной опухолью (обозначены стрелками)). Окраска гематоксилином и эозином, x250.

Fig. 1. Cytological changes in the tumor after neoadjuvant treatment (1 – the tumor before treatment, 2 – the residual tumor (after treatment), tumor cells increased in size compared to the primary tumor (marked by arrows)). Hematoxylin and eosin stain, x250.

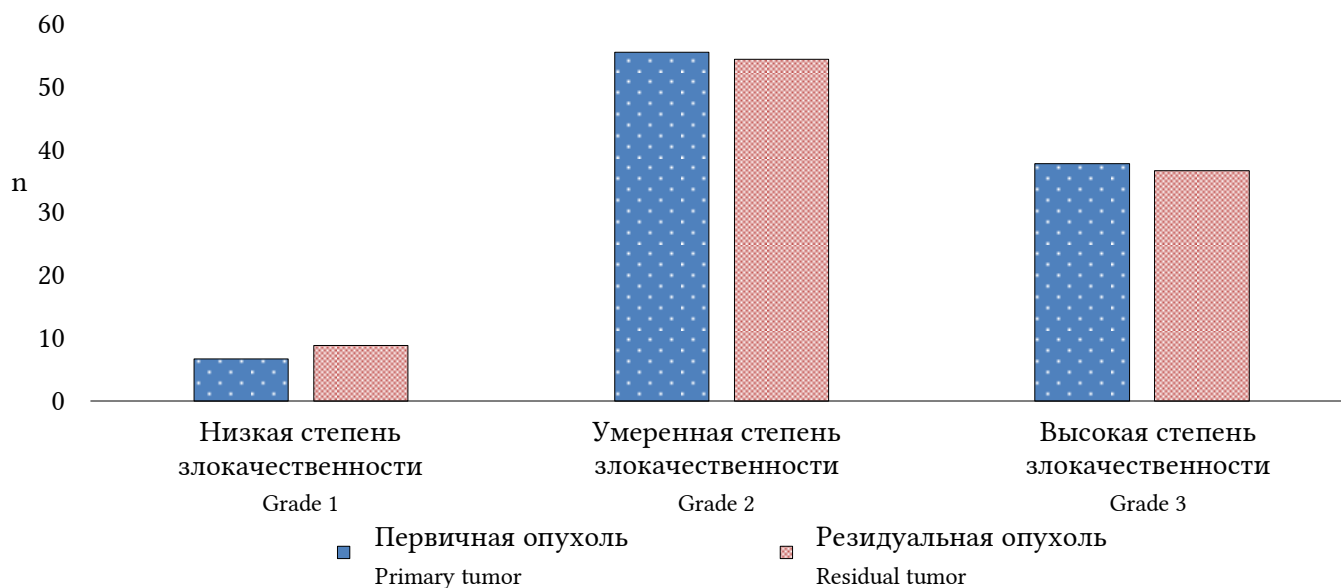


Рис. 2. Соотношение Grade в первичной опухоли и в резидуальной.

Fig. 2. Grade Ratio in the primary tumor and in the residual one.

случаев урTis обнаружено не было. Микроскопические изменения, где определен полный регресс первичной опухоли, разделены на две подгруппы: опухолевое ложе с признаками предсуществующей опухоли и без них.

Первая подгруппа («опухолевое ложе» имеет достоверные признаки наличия предсуществующей опухоли в виде очерченного поля фиброза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией раз-

личного качественного состава и степени выраженности, ангиоматоза, инфильтрации пенными макрофагами разной степени выраженности и др.) (рис. 3). Аналогичные вторичные изменения обнаружены в лимфатических узлах, в которых, наиболее вероятно, до начала лечения присутствовали метастазы. Однако достоверно судить об этом можно только в тех случаях, в которых выполнялась диагностическая

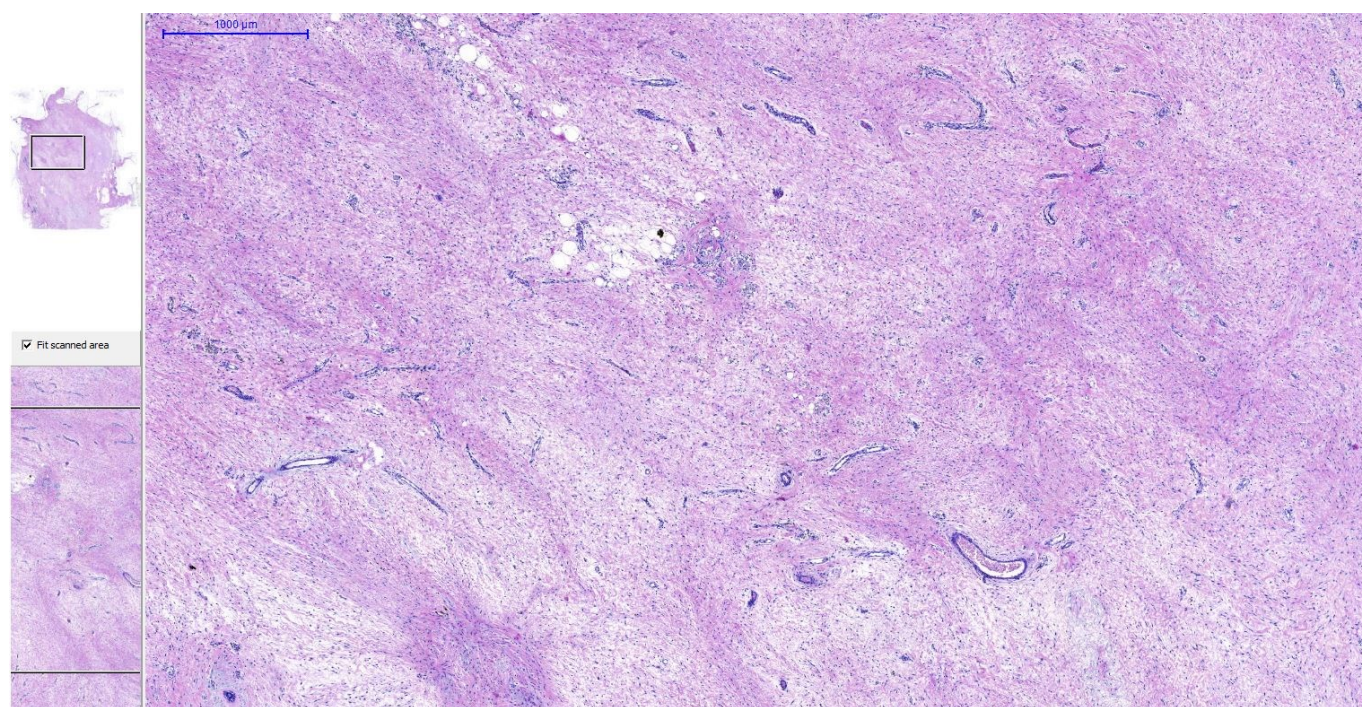


Рис. 3. Опухолевое ложе с признаками предсуществующей опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, x20.

Fig. 3. Tumor bed with signs of a preexisting tumor. Hematoxylin and eosin stain, x20.

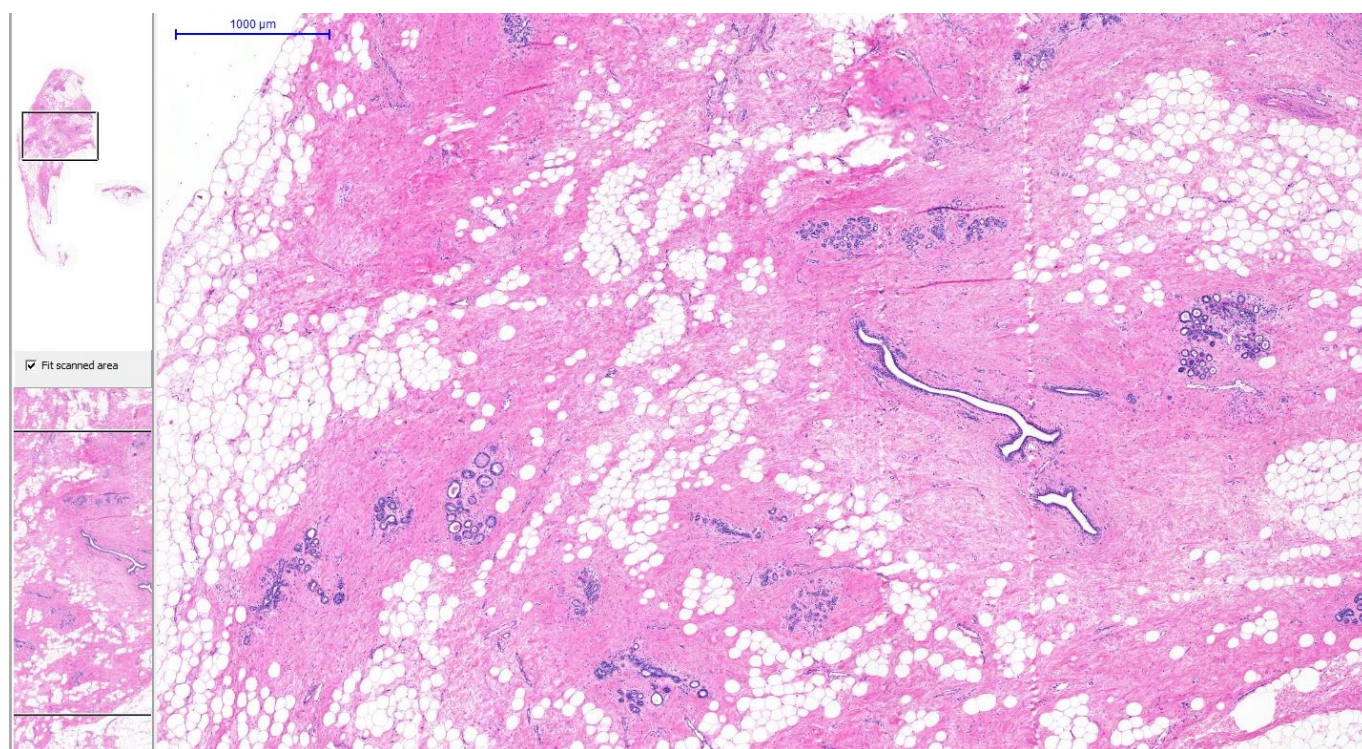


Рис. 4. Опухолевое ложе без признаков предсуществующей опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, x20.

Fig. 4. Tumor bed without signs of a preexisting tumor. Stained with hematoxylin and eosin, x20.

трепан-биопсия или тонкоигольная аспирационная биопсия клинически измененного лимфатического узла и был верифицирован метастаз в лимфоузел, но в исследовании ни у одной из больных этого выполнено не было.

В исследовании обнаружено 2 случая, в которых при отсутствии опухолевых клеток в ткани молочной железы обнаружены метастазы в лимфатические узлы. Эти два случая не попа-

дают в категорию полный патоморфологический ответ (pCR).

Во второй подгруппе – в ткани молочной железы достоверные микроскопические признаки «ложа опухоли» отсутствуют (рис. 4), но присутствует незначительный фиброз стромы железы, фокусы склерозирующего аденоза, скудная лимфоидная инфильтрация в строме и перидуктально, встречаются реактивные изменения эпителия протоков, в виде укрупнения ядер и изменения ядерно-цитоплазматического индекса.

Оценка степени регресса опухоли по классификациям AJCC (ypTNM)

При рестадировании опухоли после проведенного патоморфологического исследования в соответствии с классификацией злокачественных опухолей TNM (7 пересмотр) в категории Т произошло снижение стадии по сравнению с клинической ($cT > ypT$) в 68,6% случаев ($n=78$) за счет уменьшения размера опухолевого узла, в 18,6% ($n=23$) отмечен полный регресс опухоли в ткани молочной железы, однако 2 случая из них нельзя отнести к pCR, поскольку в них были обнаружены метастазы в лимфатических узлах; в 12,8% – категория Т осталась неизменной ($cT = ypT$) (рис. 5). В категории N после лечения количество метастатически пораженных лимфатических узлов не изменилось в 30% случаев ($n=34$) ($cN_{1,2,3} = pN_{1,2,3}$), в 40% случаев ($n=45$) статус лимфатических узлов перешел в категорию N_0 ($cN_{1,2,3} \rightarrow pN_0$), в то же время было отмечено уменьшение числа пораженных лимфатических узлов в 30% случаев ($n=34$) ($cN < pN$) по отношению к количеству поражен-

ных лимфоузлов по данным лучевых методов диагностики. Проводя анализ полученных результатов и изучая современную литературу, посвященную полному морфологическому ответу опухоли (pCR), стало ясно, что формулировка этого понятия происходила в большой степени под влиянием успехов фармакотерапии для формирования первой конечной точки в клинических исследованиях. После хирургического удаления следующей конечной точкой наблюдения будет рецидив или смерть, но эти события могут произойти через многие годы или десятилетия после операции. Ответ опухоли на терапию обеспечивает получение важной клинической информации в течение нескольких месяцев, что может быть использовано для быстрой смены плана лечения у некоторых пациентов, поэтому многие исследователи рассматривают два возможных варианта оценки регресса опухоли: первый – достижение полного регресса и игнорирование остальных вариантов ответа опухоли на лечение по системе да/нет, и второй – оценка степени регресса опухоли с пониманием так называемого процесса рестадирования или понижения стадии заболевания, где полный регресс является предельной точкой ответа опухоли.

Полный патоморфологический ответ опухоли в понятиях классификации FDA, AJCC и RCB, и «отсутствие клеток инвазивной опухоли» по другим системам оценки ответа опухоли после неoadъювантного лечения (Miller-Payne и др.) не являются тождественными понятиями, поскольку в этих системах не исследовался

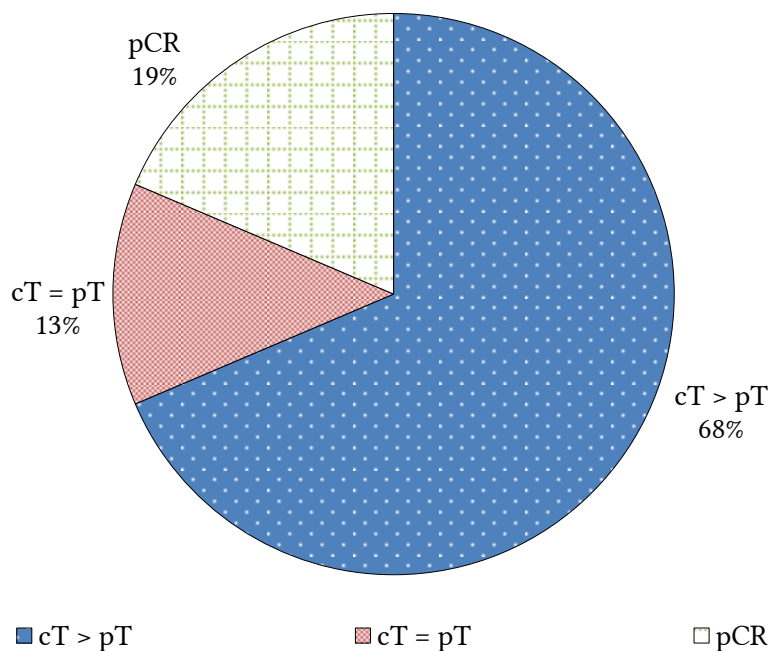


Рис. 5. Распределение регресса опухоли после неoadъювантного лечения (в категории Т (ypTNM)).

Fig. 5. Tumor regression distribution after neoadjuvant treatment (downstaging) in category T (ypTNM).

статус лимфатического узла. Использование систем оценки, включающей сумму двух показателей: оценка регресса в первичной опухоли (клеточности «опухолевого ложа», как это происходит в системе RCB, или протяженности непрерывного фокуса опухолевых клеток, как это трактует AJCC) и оценка наличия и регресса метастазов в регионарных лимфоузлах может быть ограничено в условиях снижения объема хирургического вмешательства. В условиях проведения органосохранной операции и отсутствия резекции аксиллярной клетчатки (проведена только биопсия сигнального лимфоузла) достоверно оценить степень регресса опухоли или констатировать полный регресс бывает затруднительно.

Поэтому использование разных систем оценки регресса опухоли позволяет получить объективную информацию об эффективности неoadъювантного лечения, что требуется клиническим врачам для планирования дальнейшего лечения.

На основании полученных данных были сформулированы следующие выводы.

Неoadъювантное системное лечение приводит к регрессу первичной опухоли в 20,4%, однако полный патоморфологический ответ (pCR) достигается в 18,6% за счет наличия метастазов в лимфатические узлы. Отсутствует статистически значимое изменение степени злокачественности (Grade) резидуальной опухоли ($p=0,593$), при этом в 46,7% случаев имеется статистически достоверное ($p=0,000$) изменение такого компонента Grade, как оценка полиморфизма опухолевых клеток.

Анатомические критерии определения стадии заболевания в молочной железе совпадают как в клинической классификации (cTNM), так и в патологоанатомической (pTNM); таким образом, рестадирование резидуальной опухоли после неoadъювантного лечения в соответствии с подходами классификации AJCC (ypTNM) наглядно и достоверно позволяет оценить регресс опухоли молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НИИ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от 28.11.2019 г., № 28/218.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Смирнова В.О. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста. Чирский В.С. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Гайворонский И.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Кушнарев В.А. – анализ полученных данных, редактирование. Артемьева А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Кудайбергенова А.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных. Криворотько П.В. – разработка концепции и дизайна исследования. Семиглазова Т.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования. Семиглазов В.Ф. – разработка концепции и дизайна исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. под ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., editors. *The state of cancer care in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 236p (in Russ.)]
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М., Дашян Г.А., Манихас А.Г., Пенсков К.Д., Семиглазова Т.Ю. и др. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы. *Фарматека*. 2011;7:8-13 [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuyev R.M., Dashyan G.A., Manikhas A.G., Pen'kov K.D., Semiglazova T.Yu., et al. Individualization of adjuvant therapy for breast cancer. *Far-mateka*. 2011;7:8-13 (in Russ.)]
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. *Рак молочной железы, биология, местное и системное лечение*. Москва: СИМК, 2014. 352 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. *Breast cancer, biology, local and systemic treatment*. Moscow: SIMK, 2014. 352 p. (in Russ.)]
4. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Семиглазов В.В. и др. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018;3:289-297 [Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Dashyan G.A., Semiglazova T.Yu., Komyakhov A.V., Bus'ko E.A., Semiglazov V.V., et al. Clinical and biological model for evaluating the effectiveness of systemic treatment of breast cancer. *Problems in oncology*. 2018;3:289-297 (in Russ.)]
5. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

6. Esserman L.J., Berry D.A., DeMichele A., Carey L., Davis S.E., Buxton M., Hudis C., et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3242-3249. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2779.
7. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. editors *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th edn. Lion: World Health Organization, 2012. 240p.
8. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. *Int J Oncol*. 2002;20(4):791-796.
9. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:4414-4422.
10. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

Поступила в редакцию 27.12.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Смирнова В.О., Чирский В.С., Гайворонский И.В., Кушнарев В.А., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Криворотко П.В., Семглазова Т.Ю., Семглазов В.Ф. Морфологические характеристики резидуальной опухоли молочной железы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):58–66. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/07.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESIDUAL TUMOR OF BREAST

© Smirnova V.O.¹, Chirsky V.S.², Gaivoronsky I.V.², Kushnarev V.A.², Artemyeva A.S.¹,
Kudaibergenova A.G.¹, Krivorotko P.V.¹, Semiglazova T.Yu.¹, Semiglazov V.F.¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (N.N. Petrov NMRC of Oncology)

68, Leningradsкая St., Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy (MMedA)

6, Academic Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Objective: to evaluate the morphological characteristics of a residual tumor of breast.

Materials and methods. A histological examination of breast tumor biopsy samples before treatment (core-biopsy) and surgical material after neoadjuvant therapy was conducted in 113 breast cancer patients receiving Taxane containing regimens. The samples were compared case-by-case to biopsy, residual tumor and axillar lymph node metastasis.

Results. The degree of grading of the primary breast tumor was estimated using the Nottingham system and the significance of changes in the components of Grade residual tumor, the morphological characteristics of the "tumor bed" and the percentage of achievement of the pathologic complete response (pCR). Primary tumor regression was detected in 20.4% (n=23) cases, however, 2 cases (21.7%) were not attributed to pCR due to the presence of metastases in regional lymph nodes, thus, pCR was achieved in 18.6% (n=21). When evaluating a residual tumor, a statistically significant change in the degree of malignancy (Grade) was not detected (p=0.593), however, a statistically significant change in the assessment of nuclear polymorphism was 46.67% (p=0.000).

Conclusion. The anatomical criteria for determining the stage of the breast tumor coincide both in the clinical classification (cTNM) and in the pathology (pTNM), thus restoring the residual tumor after neoadjuvant treatment in accordance with the AJCC (TNM) classification approaches clearly and reliably allows to evaluate the response breast tumors in the form of a reduced stage.

Keywords: breast cancer; residual tumor; pathologic complete response (pCR).

Smirnova Viktoria O. – Pathologist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4528-9720. E-mail: bashlyk_viktoriya@mail.ru (correspondence author)

Chirsky Vadim S. – DM, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3215-3901. E-mail: v_chirsky@mail.ru

Gaivoronsky Ivan V. – DM, Professor, Head of Department of Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2531-3807. E-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

Kushnarev Vladimir A. – Pathologist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4608-9349. E-mail: kushnarevvladimir1@gmail.com

Artemyeva Anna S. – PhD in Medicine, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2948-397X. E-mail: oinochova@gmail.com

Kudaibergenova Asel' G. – PhD in Medicine, Senior Researcher of Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2948-397X. E-mail: asel1972@mail.ru

Krivorotko Petr V. – DM, Leading Researcher of Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Semiglazova Tatyana Yu. – DM, Head of the Department, Leading Researcher of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: tsemiglazova@mail.ru

Semiglazov Vladimir F. – DM, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Scientific Department of Reproductive Tumors, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: ssemiglazov@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the local ethics committee under N.N. Petrov Scientific Research Center of Oncology of November 28, 2019, No. 28/218.

AUTHORS CONTRIBUTION

Smirnova V.O. – developing the concept and design of the study, collecting material, data analysis, preparation of the text. Chirsky V.S. – developing the concept and design of the research, editing. Gaivoronsky I.V. – developing the concept and design of the research, editing. Kushnarev V.A. – data analysis, editing. Artemyeva A.S. – developing the concept and design of the research, editing. Kudaibergenova A.G. – developing the concept and design of the study, collecting material, data analysis. Krivorotko P.V. – developing the concept and design of the study. Semiglazova T.Yu. – developing the concept and design of the study. Semiglazov V.F. – developing the concept and design of the study.

Received 27.12.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Smirnova V.O., Chirsky V.S., Gaivoronsky I.V., Kushnarev V.A., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.F. Morphological characteristics of residual tumor of breast. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):58–66. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/07.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ РАБЕПРАЗОЛА НАТРИЯ

© Чувашова Д.П.¹, Губайдуллин А.Т.², Егорова С.Н.³

¹ АО «Татхимфармпрепараты»

Россия, 420091, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Беломорская, д. 260

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова

Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр
Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова)

Россия, 420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

³ Казанский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Цель исследования – выбор фармацевтической субстанции рабепразола натрия с оптимальной структурой и технологическими характеристиками для разработки таблеток рабепразола.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах фармацевтических субстанций рабепразола натрия производителей Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай – серия RAB 20131102 (образец 1) и Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия – серии RS 0280311 (образец 2) и RS 0120914 (образец 3). Микрофотографии получали на электронном микроскопе TM-1000, Hitachi. Порошковые дифрактограммы получали на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance. Для идентификации кристаллических фаз использованы База данных порошковой дифрактометрии PDF-2 и Кембриджская база кристаллоструктурных данных. Сыпучесть фармацевтических субстанций определяли согласно ОФС 1.4.2.0016.15, фракционный состав – ситовым анализом; для оценки сжимаемости рассчитывали индексы Карра и Хауснера.

Результаты. Образцы рабепразола натрия 1 и 2 имеют аморфную природу и характеризуются наличием двух аморфных гало в области углов 2θ 4-7° и 18-24°. Образец 3, вероятно, представляет собой смешанный вариант, в котором представлены аморфная и кристаллическая компонента. Исследованные образцы отличаются по насыпной плотности и фракционному составу. Образцы 2 и 3 более однородны по сравнению с образцом 1, их насыпная плотность является приемлемой для технологического процесса.

Заключение. Фармацевтическая субстанция рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) имеет более однородный фракционный состав и приемлемую насыпную плотность. Однако использованные данным производителем технологические процессы не исключают образования в отдельных случаях кристаллической компоненты в фармацевтической субстанции, что может приводить к значительному изменению физико-химических и механических характеристик фармацевтической субстанции в различных партиях.

Ключевые слова: рабепразол; кристаллы; сыпучесть; гранулометрический состав; микрофотографии; дифрактограммы.

Чувашова Динара Петровна – канд. фарм. наук, начальник технологической лаборатории исследовательского отдела, АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань. ORCID iD: 0000-0002-8973-5980. E-mail: dinara_io@rambler.ru

Губайдуллин Айдар Тимергалиевич – д-р хим. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань. ORCID iD: 0000-0002-8114-7025. E-mail: aidar@iopc.ru

Егорова Светлана Николаевна – д-р фарм. наук, профессор, заместитель директора Института фармации по образовательной деятельности, КГМУ, г. Казань. ORCID iD: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru (автор, ответственный за переписку)

Физико-химическое состояние и технологические характеристики фармацевтической субстанции оказывают значительное влияние на биодоступность, фармакокинетику, безопасность лекарственного препарата и на эффективность лечения [3, 4]. Ингибитор протонного насоса рабепразол широко используется в гастроэнтерологии для терапии «кислотозависимых» заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также некоторых видов функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [5], а разработка технологии его таблетированной формы являет-

ся актуальной задачей для отечественной фармацевтической промышленности.

Целью исследования являлся выбор фармацевтической субстанции с оптимальной структурой и технологическими характеристиками для разработки состава и технологии Рабепразол таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

Структурная формула рабепразола натрия представлена на рисунке 1 [14].

Химическое название 2-[[[3-Метил-4-(3-Метоксипропокси)-пиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол-1-ид натрия; эмпирическая формула $C_{18}H_{20}N_3 NaO_3S$; молекулярная масса 381,42 [14].

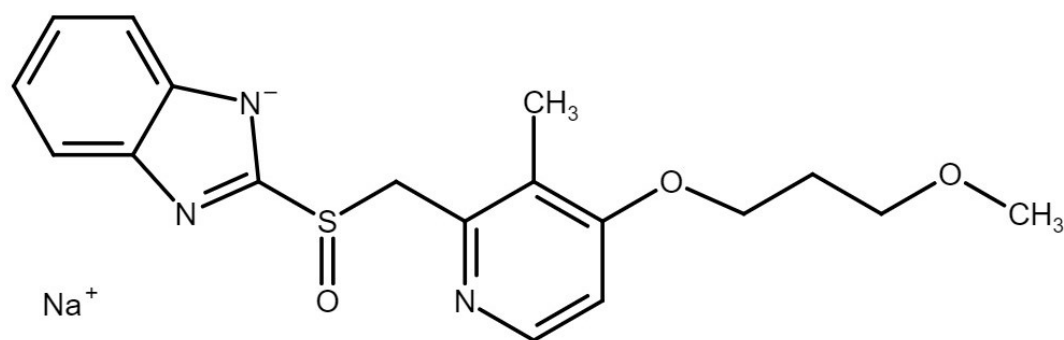


Рис. 1. Структурная формула рабепразола натрия.

Fig. 1. Structural formula of rabeprazole sodium.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на образцах фармацевтических субстанций рабепразола натрия производителей:

- Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай – серия RAB 20131102 (образец 1);
- Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия – серия RS 0280311 (образец 2);
- Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия – серия RS 0120914 (образец 3).

Микрофотографии фармацевтических субстанций получали методом электронной микроскопии на электронном микроскопе ТМ-1000, Hitachi.

Электронно-микроскопические и рентген-дифракционные исследования образцов выполняли в лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Порошковые дифрактограммы получали на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано $\text{Cu K}\alpha_1$ излучение (λ 1.54063 Å), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV 40 mA. Эксперименты выполняли при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом. Образцы предварительно измельчались и пресовались в углубление стандартного держателя образцов. Дифрактограммы регистрировались в диапазоне углов рассеяния 2θ 2 - 60°, шаг 0.008°, время набора спектра в точке 0,1 – 0,5 секунд. Для каждого из образцов получали несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных.

Для идентификации кристаллических фаз были использованы База данных порошковой дифрактометрии PDF-2 и Кембриджская база кристаллоструктурных данных (CCDC).

Технологические характеристики фармацевтических субстанций рабепразола натрия изучали в исследовательском отделе АО «Татхим-фармпрепараты» и Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ.

Сыпучесть фармацевтических субстанций определяли в соответствии с ГФ XIV ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [2] по скорости высыпания из загрузочной воронки – хоппера с соплом диаметром $15 \pm 0,01$ мм (насадка 2) и $25 \pm 0,01$ мм (насадка 3) на тестере для определения сыпучести порошков/гранулятов типа GTB (фирма «ERWEKA», Германия). Количество испытуемого материала составляло 100,0 г и занимало 90% от объема воронки.

Оценку сжимаемости проводили по расчету индексов Карра и Хауснера [12]. Индекс Карра рассчитывали по формуле (1):

$$K_{\text{преcc}} = 100 \times P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}} / P_{\text{tapped}} \quad (1)$$

Индекс Хауснера определяли по формуле (2):

$$K_{\text{преcc}} = P_{\text{tapped}} / P_{\text{bulk}} \quad (2),$$

где P_{bulk} – насыпная плотность; P_{tapped} – насыпная плотность после уплотнения.

Для оценки технологических характеристик порошковых масс по величине вышеперечисленных индексов используется общепринятая шкала, приведенная в ЕР [10].

Насыпную плотность (P_{bulk}) определяли как массу единицы объема свободно засыпанного порошкообразного материала (ПМ) по формуле (3):

$$P_{\text{bulk}} = m/v \quad (3),$$

где m – масса ПМ, занимающего объем v .

Для определения P_{bulk} емкости известного объема заполняли малыми порциями ПМ при легком постукивании заполняемого цилиндра и взвешивали [10].

Насыпную плотность после уплотнения (P_{tapped}) определяли путем засыпки взвешенного количества ПМ в измерительный цилиндр. ПМ уплотняли до минимального объема на приборе для определения насыпной плотности тип SVM

121 (фирмы ERWEKA, Германия) согласно методике, описанной в ГФ XIV, ЕР [1, 6, 10]. Насыпную плотность определяли для прогнозирования объема матричного канала и характера применяемых вспомогательных веществ.

Фракционный состав определяли ситовым анализом с использованием вибросита ВА200N (фирмы Cisa, Испания) [10].

Статистическую обработку результатов химических экспериментов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 ГФ XIV, т.1 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнения структуры фармацевтических субстанций разных производителей использовали метод электронной микроскопии.

Микрофотографии фармацевтических субстанций рабепразола натрия представлены на рисунках 2 и 3.

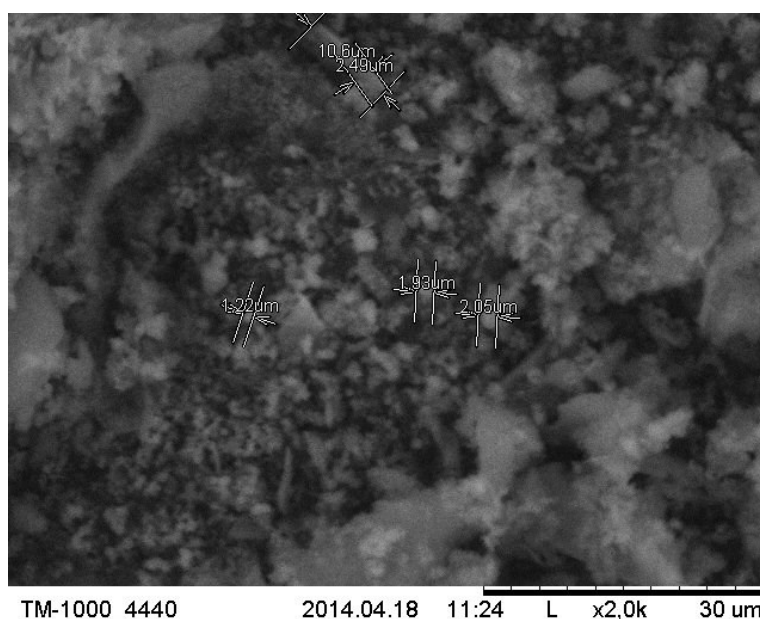


Рис. 2. Фармацевтическая субстанция (образец 1) рабепразола натрия (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай), увеличение 2000).

Fig. 2. Pharmaceutical substance (sample 1) of rabeprazole sodium (manufacturer Changzhou Koni Pharmaceutical Co., Ltd. (China), magnification 2000).

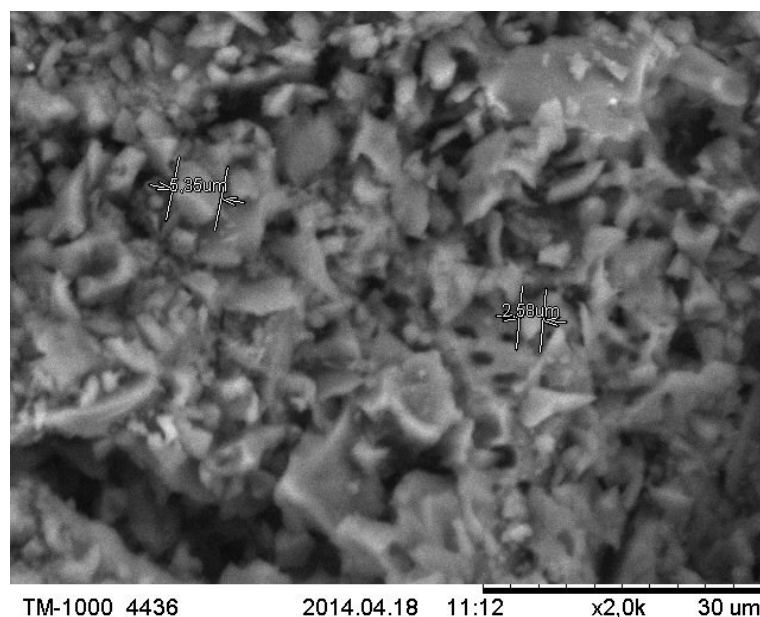


Рис. 3. Фармацевтическая субстанция (образец 2) рабепразола натрия (производитель Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия), увеличение 2000).

Fig. 3. Pharmaceutical substance (sample 2) of rabeprazole sodium (manufacturer Nosh Labs Pvt. Ltd. (India), magnification 2000).

Как следует из данных, представленных на рис. 2 и 3, фармацевтические субстанции рабепразола натрия не имеют явных признаков кристалличности. В то время как для фармацевтической субстанции рабепразола натрия (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд) характерна мелкодисперсная структура со сферическими агломератами, фармацевтическая субстанция индийского производителя состоит из более крупных бесформенных образований, но выглядит более однородно. Но и в том, и в другом случае на микрофотографиях не наблюдаются кристаллиты в явном виде, а показано мелкодисперсное состояние, поэтому для анализа фазовой структуры фармацевтических субстанций нами были привлечены рентгенодифракционные методы.

Согласно литературным данным и анализу патентов, посвященных способам получения рабепразола, его солей и их характеристики дифракционными методами, фармацевтическая субстанция рабепразола натрия имеет несколько кристаллических и аморфных форм [20].

На основании сравнения порошковых рентгеновских дифрактограмм образцов в ряде патентов и статей охарактеризовано 19 кристаллических форм рабепразола натрия: форма II [24], формы X, Y [11] и Z [25], формы A, B, C, D, F, G, H, I [15], P, Q [22], формы α , β [17], γ кристалло-

гидрата рабепразола натрия [7], формы V и VI [21] и другие кристаллические формы, включая комплексы [8, 13, 23, 26] (условные обозначения полиморфных форм рабепразола приведены в соответствии с представленными в публикациях).

Также описано несколько аморфных форм рабепразола натрия: их дифрактограммы характеризуются двумя либо тремя диффузными пиками. Вероятно, часть из них может считаться не аморфными в полном смысле этого слова, а наноструктурированными, т.е. с очень малыми размерами кристаллитов, приводящими к значительному уширению пиков, которые на фоне широкой дисперсии по размерам финализируют картину в виде одного или двух аморфных гало.

На рисунке 4 приведены фрагменты полученных порошковых рентгеновских дифрактограмм для трех исследованных фармацевтических субстанций рабепразола натрия.

Согласно полученным нами дифракционным данным, образцы 1 и 2 имеют чисто аморфную природу и характеризуются наличием двух аморфных гало в области углов 2θ 4-7° и 18-24°. Подобные картины приведены в патентах [9, 16, 18, 19], посвященных получению аморфных форм солей рабепразола.

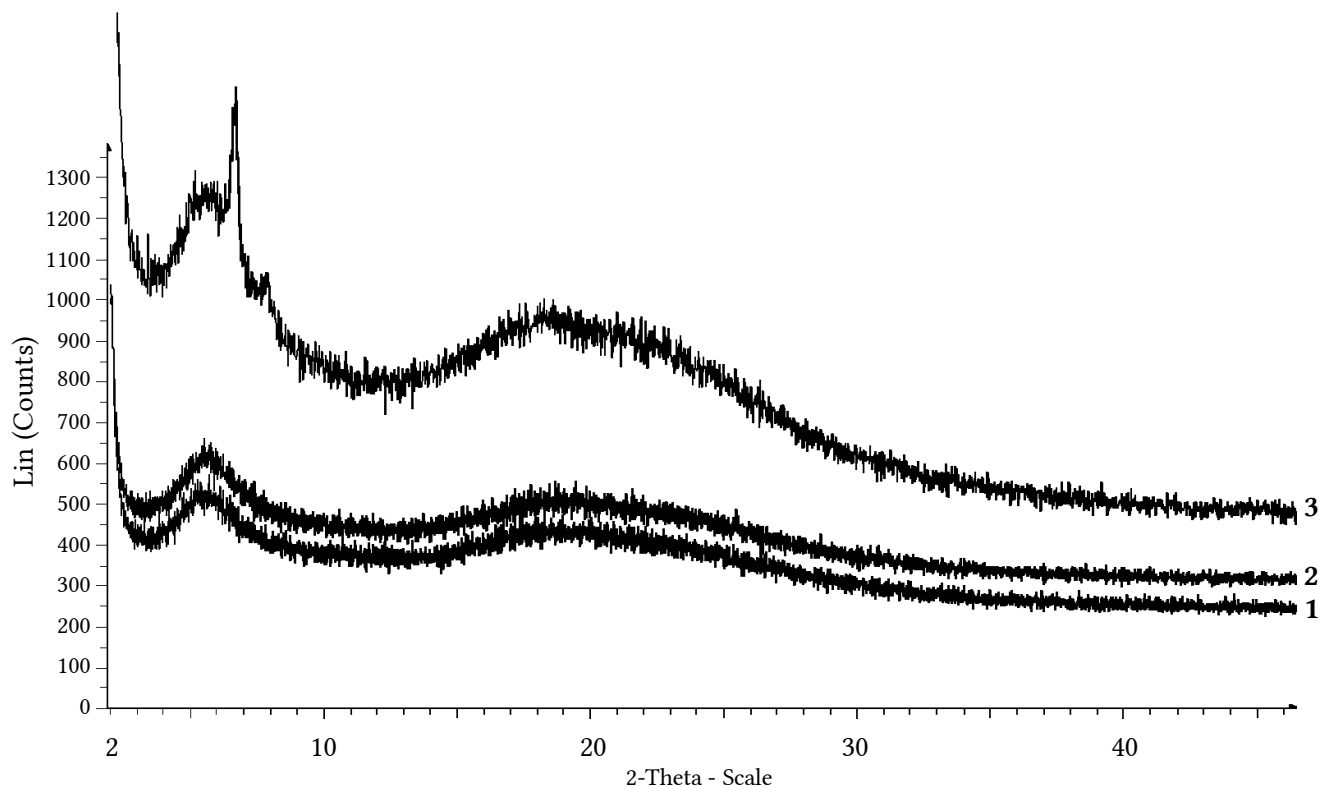


Рис. 4. Экспериментальные дифрактограммы образцов 1-3 рабепразола натрия (для наглядности кривые сдвинуты друг относительно друга вдоль оси интенсивности).

Fig. 4. Experimental X-ray diffraction patterns of samples 1-3 of rabeprazole sodium (for clarity, the curves are shifted relative to each other along the intensity axis).

Присутствие на дифрактограммах сильно уширенных интерференционных пиков указывает на наличие в образцах только ближнего порядка, который, в свою очередь, может определяться эффектами параллельной укладки ароматических фрагментов молекул (стекингом). Наличие уширенного пика в области малых углов, соответствующего межплоскостному расстоянию 16.2Å, может указывать на наноструктурированность образцов.

Образец 3, вероятно, представляет собой смешанный вариант, в котором представлена как аморфная компонента, так и кристаллическая. Вероятно, процесс получения данной фармацевтической субстанции сопровождался частичной кристаллизацией аморфного рабепразола и образованием дополнительной фазы.

В дополнение к данным порошковой дифракции был выполнен структурный поиск в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC), в которой аккумулированы кристаллографические сведения, полученные в результате выполнения рентгеноструктурных экспериментов с монокристаллами соединений. Для анализируемого соединения – рабепразола натрия – не были обнаружены результаты монокристалльного эксперимента.

В таблице 1 приведены технологические характеристики фармацевтических субстанций

рабепразола натрия двух производителей – образца 1 и образцов 2 и 3.

При измерении сыпучести фармацевтических субстанций скорость высыпания 100 г порошка через насадку 2 без использования мешалки составила 0 с, с использованием мешалки составила 189,4 с, поэтому использовали насадку 3 с мешалкой.

Установлено, что исследованные фармацевтические субстанции рабепразола натрия отличаются по насыпной плотности и фракционному составу. Образцы 2 и 3 более однородны по сравнению с образцом 1, их насыпная плотность (без уплотнения и уплотненная) является приемлемой для технологического процесса, в то время как у образца 1 насыпная плотность низкая. Серии образцов производителя Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия (образцы 2 и 3) отличаются между собой по гранулометрическому составу: нет достоверных различий в содержании фракций 0,5-0,25 мм; 0,25-0,1 мм и менее 0,1 мм, однако в образце 2 больше фракций 1,6-1 мм и меньше фракций более 1,6 мм и 1-0,5 мм. Образцы 2 и 3 не отличаются по насыпной плотности ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости технологических свойств фармацевтических субстанций рабепразола натрия производителя Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия, от серии к серии.

Таблица 1

Table 1

Технологические характеристики фармацевтических субстанций рабепразола натрия

Technological characteristics of the pharmaceutical substances rabeprazole sodium

Гранулометрический состав, % Granulometric composition, %								Насыпная плотность (без уплотнения), г/см ³ Bulk density (without seal), g/cm ³	Насыпная плотность (уплотненная), г/см ³ Bulk density (compacted), g/cm ³	Сыпучесть, г/с Flowability, g/s
>1000 мкм μm	1000-710 мкм μm	710-500 мкм μm	500-355 мкм μm	355-180 мкм μm	180-150 мкм μm	150-75 мкм μm	< 75 мкм μm			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Образец 1 Sample 1										
2.13 ± 0.18	5.17 ± 0.31	7.13 ± 0.15	10.13 ± 0.15	35.13 ± 0.09	22.51 ± 0.11	15.67 ± 0.15	2.13 ± 0.14	0.26 ± 0.30	0.31 ± 0.27	1.17 ± 0.10
Образец 2 Sample 2										
0.55 ± 0.25	1.53 ± 0.30	5.77 ± 0.15	7.44 ± 0.15	20.15 ± 0.01	34.18 ± 0.21	27.55 ± 0.10	2.83 ± 0.15	0.35 ± 0.22	0.45 ± 0.21	2.67 ± 0.10
Образец 3 Sample 3										
0.41 ± 0.15	1.02 ± 0.20	2.74 ± 0.15	7.58 ± 0.15	19.29 ± 0.15	33.09 ± 0.05	29.74 ± 0.10	6.13 ± 0.15	0.37 ± 0.20	0.66 ± 0.25	2.58 ± 0.10

Таким образом, на микрофотографиях показано, что фармацевтическая субстанция производителя Нош Лабз Pvt. Лтд. (Индия) является более однородной по структуре.

Преимуществами в отношении технологических характеристик обладает фармацевтическая субстанция рабепразола натрия производителя Нош Лабз Pvt. Лтд. (Индия), так как имеет более однородный фракционный состав и приемлемую насыпную плотность (без уплотнения и уплотненную). Однако следует иметь в виду, что использованные данным производителем технологические процессы не исключают образования в отдельных случаях кристаллической компоненты в фармацевтической субстанции, что может приводить к значительному изменению физико-химических и механических характеристик фармацевтической субстанции в различных партиях и требует привлечения контроля агрегатного состояния образцов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Электронно-микроскопические и рентгеноструктурные исследования выполнялись Губайдуллиным А.Т. в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН (Per. N. AAAA-A18-118041760011-2).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека, 2018. 1833 с. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 1. Moscow: Federal electronic medical library, 2018. 1833 p. (in Russ.)] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 2. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека, 2018. 1833 с. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 2. Moscow: Federal electronic medical library, 2018. 1833 p. (in Russ.)] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
3. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2007;41(1):41-49 [Emshanova S.V., Zuev A.P., Sadchikova N.P. Drug particle shape and size control: a necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007;41(1):40-49]. DOI: 10.30906/0023-1134-2007-41-1-41-49
4. Кукес В.Г., под ред. *Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 432 с. [Kukes V.G., editor. *Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: a guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 432 p. (in Russ.)]
5. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;9:3-8 [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Long-term therapy with proton pump inhibitors: a balance of benefits and risks. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2010;9:3-8 (in Russ.)]
6. Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жиликова Е.Т., Новиков О.О., Кузьмичева О.А., Ковалева М.Г. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2010;22-2(93):77-80 [Khalikova M.A., Fadeyeva D.A., Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Kuz'micheva O.A., Kovaleva M.G. Determination of technological parameters of hydroxypropylmethylcellulose. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series*. 2010;22(93):77-80 (in Russ.)]
7. Barreca G., Restelli A., Allegrini P., inventors; Di-pharma Francis S.R.L., assignee. *Crystalline form of rabeprazole sodium*. USA patent US 2008161359. 2008 July 03.
8. Chen J., Zhao W., Qin Y., Jin C., Su J., Shen G., Wu M., Lu S., et al., inventors; Jiangsu Shenlong Pharmaceutical Co., Ltd., assignee. *Novel crystal form of rabeprazole sodium aquo-complex and preparation method of rabeprazole sodium aquo-complex*. China patent CN 104725358. 2015 June 24 (In Chinese).
9. Civit E.S., Escude A.G., inventors; Civit E.S., Escude A.G., assignees. *Novel processes for the production of amorphous rabeprazole sodium*. USA patent US 2008234486. 2008 Sept 25.
10. *European Pharmacopoeia 8.0*: Council of Europe. Vol. 1. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2014. 1380 p.
11. Reddy M.S., Eswaraiah S., Bolugoddu V.B., Pingili R.R., Ganta M.R., inventors; Dr Reddys Lab Ltd., assignee. *Crystalline forms of rabeprazole sodium*. World Intellectual Property Organization patent WO 2003082858. 2003 Oct 09.
12. Grey R.O., Beddow J.K. On the Hausner Ratio and its relationship to some properties of metal powders. *Powder Technology*. 1969;2(6):323-326. DOI: 10.1016/0032-5910(69)80024-0
13. Guo Z., Li M., Zhang M., inventors; Shandong Luoxin Pharmacy Stock, assignee. *Rabeprazole sodium crystal compound and preparing method thereof*. China patent CN 102584793. 2012 July 18 (in Chin.).
14. *Japanese Pharmacopoeia*. XVII edition: London: The stationery office. 2016. 2630 p.
15. Kotar-Jordan B., Vrecer F., Zadnik J., Urska T., Kovacic B. inventors; Krka, d. d., Novo mesto, assignee. *New crystal shapes of sodium crust tune*. Eurasian Patent Office patent EA 201001870. 2011 Aug 30.
16. Perez Cabre M., Lloveras Serracanta I., Lopez Perez M., inventors; Moehs Iberica SL., assignee. *Process for obtaining amorphous rabeprazole sodium*. World Intellectual Property Organization patent WO 2012146643. 2012 Nov 01.

17. Malpezzi L., Giovenzana T., Allegrini P., Ventimiglia G., inventors; Dipharma Spa, assignee. *Crystalline form of rabeprazole sodium*. USA patent US 2006135565. 2006 June 22.
18. Morita Y., Tsujii M., inventors; Eisai R&D Management Co., Ltd., assignee. *Process for the preparation of amorphous rabeprazole sodium salt*. European Patent Office patent EP 1607395. 2005 Dec 21.
19. Parthasaradhi Reddy B., Rathnakar Reddy K., Raji Reddy R., Muralidhara Reddy D., inventors; Hetero Drugs Ltd., assignee. *Improved process for amorphous rabeprazole sodium*. USA patent US 2010204478. 2010 Aug 12.
20. Prasad A.V.G.S., Suresh Babu S. Polymorphic evaluation of Rabeprazole sodium. *World J Pharm Sci*. 2016;4(3):482-491.
21. Pruthi A., Sharma G.C., inventors; Rajasthan Antibiotic Ltd, assignee. *Novel crystalline forms for proton pump inhibitors and processes thereof*. World Intellectual Property Organization patent WO 2007091276. 2007 Aug 16.
22. Song W., Jia Z., Dong L., Gao D., Tian M., Hong M., Qi M., Yi D., et al., inventors; Shougang Fukang Pharmaceutical Co Ltd., assignee. *Crystal forms and amorphous forms of rabeprazole sodium*. China patent CN 103709141. 2014 Apr 09 (in Chin.).
23. Tsujii M., Niikawa N., Takayanagi K., Nochi S., inventors; Eisai Co Ltd., assignee. *Sulfoxide compounds and acetone complexes, and a process for producing the same*. USA patent US 6180652. 2001 Jan 30.
24. Tsujii M., Shinkawa N., Hasebe T., inventors; Eisai Co Ltd., assignee. *Crystal of sulfoxide derivative and its production*. Japan patent JP 2001039975. 2001 Feb 13 (in Japan.).
25. Venkatraman S., Reddy M.S., Eswaraiah S., Bhaskar B.V., Reddy P. R., Rajiv I.; Babu T.K.A., inventors; Dr. Reddy's Laboratories Inc., assignee. *Crystalline form Z of rabeprazole sodium and process for preparation thereof*. USA patent US 2004180935. 2004 Sept 16.
26. Zhao X., Shuzhen T., Kunpeng H., Cheng W., Shuwei W., inventors; Zhao X., Shuzhen T., Kunpeng H., Cheng W., Shuwei W., assignees. *Sodium rabeprazole monohydrate crystal form and preparation method thereof*. China patent CN 104693180. 2015 June 10 (in Chin.).

Поступила в редакцию 29.10.2018

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Чувашова Д.П., Губайдуллин А.Т., Егорова С.Н. Исследование структуры и технологических характеристик фармацевтических субстанций рабепразола натрия. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):67–74. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/08.

RESEARCH OF STRUCTURE AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES OF RABEPRAZOLE SODIUM

© Chuvashova D.P.¹, Gubaidullin A.T.², Egorova S.N.³

¹JSC "Tatchempharmpreparaty"

260, Belomorskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420091, Russian Federation

²A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of Federal Research Center
"Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences" (A.E. Arbuzov IOPC)

8, Arbuzov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420088, Russian Federation

³Kazan State Medical University (KSMU)

49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation

The purpose of the study is the choice of the pharmaceutical substance rabeprazole sodium with the optimal structure and technological characteristics for the development of Rabeprazole tablets.

Materials and methods. The study was conducted on samples of pharmaceutical substances rabeprazole sodium of two manufacturers Changzhou Koni Pharmaceutical Co. Ltd., China - RAB 20131102 Series (Sample 1) and Nosh Labs Pvt. Ltd., India – of RS 0280311 (sample 2) and RS 0120914 (sample 3). Microphotographs were obtained on a TM-1000 electron microscope, Hitachi. Powder X-ray diffraction patterns were obtained on a Bruker D8 Advance automatic X-ray diffractometer. To identify the crystalline phases, the PDF-2 Powder Diffraction Database and the Cambridge Crystal Structural Database were used. The flowability of pharmaceutical substances was determined according to OFS 1.4.2.0016.15, the fractional composition was determined by sieve analysis; to evaluate compressibility, the Carr and Hausner indices were calculated.

Results. Samples of rabeprazole sodium 1 and 2 are amorphous in nature and are characterized by the presence of two amorphous halo in the range of angles 2θ of 4–7° and 18–24°. Sample 3 is probably a mixed version, in which an amorphous and crystalline component is presented. The studied samples differ in bulk density and fractional composition. Samples 2 and 3 are more uniform compared to sample 1, their bulk density is acceptable for the process.

Conclusion. Pharmaceutical substance rabeprazole sodium of manufacturer Nosh Labs Pvt. Ltd. (India) has a more uniform fractional composition and acceptable bulk density. However, the processes used by this manufacturer do not exclude the formation in some cases of a crystalline component in a pharmaceutical substance, which can lead to a significant change in the physicochemical and mechanical characteristics of the pharmaceutical substance in different batches.

Keywords: rabeprazole; crystals; flowability; particle size distribution; microphotographs; diffraction patterns.

Chuvashova Dinara P. – PhD in Pharmacy, Head of Technological Laboratory of Scientific Department, JSC “Tatkhim-pharmpreparaty”, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8973-5980. E-mail: dinara_io@rambler.ru

Gubaidullin Aidar T. – Doctor of Chemistry, Leading Researcher of Laboratory of Diffraction Methods of Research, A.E. Arbuzov IOPC, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8114-7025. E-mail: aidar@iopc.ru

Egorova Svetlana N. – Doctor of Pharmacy, Professor, Deputy Director for Educational Activities of Institute of Pharmacy, KSMU, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru (correspondence author)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

Electron-microscopic and X-ray diffraction studies (A.T. Gubaidullin) was carried out as part of the state assignment of the FRC KazSC RAS (Reg. N. AAAA-A18-118041760011-2).

Received 29.10.2018

Accepted 23.03.2020

For citation: Chuvashova D.P., Gubaidullin A.T., Egorova S.N. Research of structure and technological characteristics of pharmaceutical substances of rabeprazole sodium. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2020;(1):67–74. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/08.

ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ: ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ

© Новикова В.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА)

Россия, 614000, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

Проблема лечения микотических инфекций в настоящее время по-прежнему остается актуальной. Этиотропная терапия является обязательным компонентом фармакотерапии микозов. Общим критерием эффективности применения антимикотиков является исчезновение клинических и инструментальных признаков инфекции, а также эрадикация возбудителя из очагов поражения.

Целью данного обзора является анализ основных направлений поиска соединений (групп соединений), обладающих противогрибковой активностью, предполагаемых для использования в практическом здравоохранении, и наиболее важных проблем, возникающих при данных исследованиях.

К основным трудностям, возникающим в ходе исследований данного рода, можно отнести высокую экономическую стоимость таких проектов: при существенных финансовых вложениях возможно ограничение обращения этих препаратов вследствие введения их в резерв, а также распространение резистентных штаммов на фоне короткого срока действия патентной защиты.

В статье представлена наиболее часто используемая классификация противогрибковых средств и их основной механизм действия. Выделены основные стратегии по разработке новых антифунгальных средств: перепрофилирование существующих препаратов, которые ранее использовались с иной целью; модификация существующих противогрибковых препаратов для повышения эффективности и уменьшения токсичности; создание новых противогрибковых молекул путем химического синтеза либо выявление агентов природного происхождения, губительно влияющих на грибковую микробиоту.

В обзоре представлены данные о соединениях различного происхождения, проявляющих антимикотическую активность, полученных и описанных в последние десятилетия; дана характеристика механизма и спектра их действия. К веществам с традиционным механизмом действия, связанным с воздействием на клеточную стенку грибов (влияние на систему эргостерола, нарушение синтеза 1,3-b-D-глюкана), присоединяются молекулы, блокирующие обмен сфинголипидов грибковой клетки, нарушающие синтез хитина, белковый обмен и др.

Ключевые слова: грибковые клетки; микозы; антимикотики; классификация; направления поиска противогрибковых средств; фармацевтическая химия.

Новикова Валентина Васильевна – канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой микробиологии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-4475-4421. E-mail: vnperm@yandex.ru

На сегодняшний день в арсенале микологов имеется широкий выбор противогрибковых препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах (таблетки, инъекционные растворы, мази, кремы, лаки, пудра и др.). Однако проблема лечения микотических больных по-прежнему остается актуальной. Ключевым моментом лечения микозов любой локализации является элиминация этиологического фактора – патогенного гриба из пораженных тканей, а также устранение предрасполагающих факторов [4, 7, 11].

Одним из основных направлений использования противогрибковых средств является применение наружных антимикотиков при поверхностных микозах [8, 10]. Главное преимущество данного вида терапии – отсутствие системного токсического действия на организм при использовании высоких концентраций препаратов вследствие ограничения их сорбции и целенаправленного действия на скопления грибковых клеток в месте локализации патологического процесса. Однако и при наружном применении

противогрибковых препаратов иногда наблюдаются местные побочные эффекты, такие как сыпь, зуд, жжение, гиперемия, шелушение кожи, контактный дерматит [10, 12]. Применение системных противогрибковых препаратов ограничено по продолжительности курса в связи с гепатотоксическим действием данных препаратов, что нередко может привести к рецидивам заболевания [13].

Этиотропная терапия является обязательным компонентом фармакотерапии микозов. Противогрибковые препараты или антимикотики обладают фунгицидными (приводящими к гибели грибковых клеток) и (или) фунгистатическими (останавливающими образование новых клеток грибов) свойствами [1]. Общим критерием эффективности применения антимикотиков является исчезновение клинических и инструментальных признаков инфекции, а также эрадикация возбудителя из очагов поражения [4].

Принципы классификации антимикотиков разнообразны: по химической структуре, меха-

низму действия, спектру активности, фармакокинетики и др. В соответствии с химическим строением противогрибковые ЛП классифицируют следующим образом [9, 12]:

1. Полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин.
2. Производные имидазола: миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол, бутконазол.
3. Производные триазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол.
4. Аллиламины (производные N-метил-нафталина): тербинафин, нафтифин.
5. Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.
6. Препараты других групп: флуцитозин, хлорнитрофенол, аморолфин, циклопирокс.

Механизм действия наиболее часто применяемых антимикотиков обусловлен:

- повышением проницаемости клеточной мембраны грибов вследствие необратимого связывания эргостерола (полиеновые антимикотики);
- нарушением синтеза эргостерола, входящего в состав клеточных мембран грибов: ингибирование ферментов 14-альфа диметилазы (производные имидазола и триазола) и сквален-2,3-эпоксидазы, контролирующих образование предшественника эргостерола – ланостерола (аллиламины);
- ингибированием $\beta(1-3)$ -глюкансинтазы, приводящим к блокаде синтеза 1,3-b-D-глюкана, входящего в состав клеточной стенки, что приводит к лизису грибковых клеток (эхинокандины).

В настоящее время существует ряд проблем, связанных с разработкой и внедрением новых препаратов с противомикробной активностью вообще и противогрибковой активностью в частности [3]:

- высокая скорость распространения резистентных штаммов при ограниченном сроке действия патентной защиты. За 20-летний период, предусмотренный законодательством Российской Федерации, необходимо провести требуемые доклинические и клинические испытания, осуществить процедуру регистрации препарата, что занимает около половины срока патентной защиты. Таким образом, фармацевтические компании располагают сроком около 10 лет для нивелирования финансовых издержек и получения прибыли;
- введение антибиотиков в резерв: после регистрации новых противомикробных препаратов регуляторные органы в ряде случаев ограничивают их активное использование в целях предотвращения возможности развития устой-

чивых форм микроорганизмов, что также приводит к снижению инвестиционной привлекательности данной группы препаратов у производителей [16].

Очевидна необходимость государственной поддержки данных научных разработок. Так, в США рядом нормативных актов (GAIN Act, the Orphan Drug Act and the Fast Track designation by the US FDA) обеспечен благоприятный экономический климат для инвестиций в отношении недавно обнаруженных и разработанных противогрибковых средств [30].

Можно выделить следующие стратегии по разработке новых антифунгальных средств: перепрофилирование существующих препаратов, которые ранее использовались с иной целью; модификация существующих противогрибковых препаратов, получение их новых лекарственных форм; создание новых противогрибковых агентов путем химического синтеза либо выявление структур природного происхождения, губительно влияющих на грибковую микробиоту.

За последние десятилетия получены и описаны следующие соединения (группы веществ) с противогрибковой активностью:

Прадиномицины (BMS-181184) и *бенаномиицины*, продукт метаболизма *Actinomadura spp.* [18], оказывают фунгицидный эффект на многие виды грибов, в том числе резистентные штаммы. Механизм действия связан с осмотическим лизисом грибковой клетки, опосредованным связыванием карбоксильной группой их молекулы с маннопротеинами клеточной стенки [6]. Клинические исследования были прерваны из-за гепатотоксичности [5].

Nikkomycin Z (SP-920704, производитель Shaman) напоминает уридиндифосфат (UDP) – N-ацетилглюкозамин, который является предшественником основного компонента клеточной стенки гриба, хитина. Никкомицин Z является конкурентным ингибитором хитинсинтазы. Эффективны против диморфных грибов возбудителей бластомикоза и кокцидиоидоза, менее активны *in vitro* против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Разработана пероральная форма использования [5]. Поскольку его мишень является компонентом клеточной стенки, он обладает синергической активностью *in vitro* и *in vivo* с 1,3- β -ингибиторами глюкансинтазы (эхинокандинами) [17]. Его способность усиливать противогрибковую активность эхинокандинов делает комбинацией никкомицин Z + эхинокандин перспективной для воздействия на клеточную стенку грибов как у дрожжей, так и у плесени.

Сордарины (GM -193663, GM-237354) – группа веществ, подавляющих синтез протеинов у па-

тогенных грибов. В частности, основная мишень их действия – фактор элонгации 2, обеспечивающий процесс транслокации тРНК в рибосомы [5, 20]. Установлена антимикотическая активность данных соединений в отношении дрожжевых и мицелиальных грибов (некоторые виды *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, а также *C. neoformans*, *Pneumocystis carinii* и др.).

Описана антимикотическая активность у соединения R-135853, нового производного сордаина, который обладает 1,4-оксазепановым кольцевым фрагментом [23]. R-135853 проявлял выраженную активность *in vitro* в отношении *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* и *C. neoformans*. R-135853 также активен в отношении чувствительных к флуконазолу, дозозависимых и устойчивых к флуконазолу штаммов *C. albicans*, с минимальной ингибирующей концентрацией в диапазоне от 0,03 до 0,06 мкг/мл. Однако у R-135853 отмечена слабая активность или ее отсутствие в отношении *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*.

Ингибиторы кальциневрина. Кальциневрин – серин/треонинфосфатаза (протеинфосфатаза 3) занимает центральное место в стрессовых реакциях многих патогенных грибов [30]. Например, было показано, что кальциневрин необходим для реализации вирулентности основных грибковых патогенов (*Aspergillus fumigatus*, *C. albicans* и *C. neoforms*) и, таким образом, для выживания грибов и их необходимости для хозяина [15].

Грибковые сфинголипиды стали потенциальной мишенью для новых антифунгальных агентов, поскольку биосинтез этих молекул в грибковой клетке структурно отличается от аналогичных процессов в организме млекопитающих. Сфинголипиды важны в клеточном метаболизме, но также могут оказывать существенное влияние на регуляцию вирулентности возбудителей (обеспечение quorum sensing) [30]. Несколько новых соединений – (N'-(3-бром-4-гидроксibenзилиден) -2-метилбензогидразид и его производное, 3-бром-N'-(3-бром-4-гидроксibenзилиден) бензогидразид) – показали селективное снижение уровня грибковых гликофинголипидов по сравнению с клетками млекопитающих [34].

По разным причинам ряд соединений, обладающих противогрибковой активностью – аминокандины [19, 37], икофунгипен (который является ингибитором синтеза изолейцил-тРНК) [21] и триазол широкого спектра действия, альбаконазол [35] получают мало внимания в последнее время, однако исследования продолжаются.

ASP2397 (компания Vical) – новое противогрибковое соединение природного происхождения, продуцируемое представителем *Acremonium*

um spp., оказывает противогрибковое действие, влияя, преимущественно, на грибы рода *Aspergillus*, в меньшей степени – на *Candida spp.*, *Fusarium spp.* и *Trichosporon spp.* [26].

Аллиламин T-2307 (компания Tokuyama Corporation) обладает широкой противогрибковой активностью широкого спектра действия против *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Aspergillus spp.*, с низкими минимальными ингибирующими концентрациями для дрожжей и плесневых грибов [27, 28].

Производное целекоксиба AR-12 (компания Arno Therapeutics) обладает устойчивой противогрибковой активностью в отношении дрожжей, таких как *C. neoformans* и *C. albicans*, а также плесневых грибов, таких как *Fusarium spp.* и *Scedosporium spp.* [24].

PX001 – первое в своем классе соединение (также известное как E1211; Eisai – 3-(3-{4-[(пиридин-2-илоху)метил] бензил}isoxazol-5-yl) пиридин-2-амин), является противогрибковым соединением, представляющее собой пролекарство, которое превращается в активную часть E1210 в присутствии щелочной фосфатазы *in vivo*. Это соединение являясь ингибитором синтеза гликозилфосфатидилинозитола (GPI), препятствует прикреплению основных белков адгезии (таких как маннопротеины) к наружной клеточной стенке грибка [29, 39]. PX001 обладает широким спектром действия *in vitro* против *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* [40].

MGCD290 (компания Mirati Therapeutics) – ингибитор гистондеацетилазы 2 (Hos2). Это соединение обладает потенциалом, способным усиливать фунгицидную активность других противогрибковых препаратов (азолов, эхинокандинов), в ряде случаев преодолевать резистентность. Тем не менее в первом клиническом исследовании при тяжелом кандидозном вульвовагините сочетание MGCD290 с флуконазолом не дало лучших результатов, чем лечение одним флуконазолом. Таким образом, экстраполяция положительных результатов, наблюдаемых во время тестирования *in vitro* и на животных моделях, не всегда осуществима в отношении человека по разным причинам, включая различную фармакокинетику, микробную нагрузку в месте инфекции и иммунные реакции хозяина [31, 32].

Ауреобазидин А является мощным природным ингибитором фермента инозитолфосфорилакерамидсинтазы, катализирующего основную стадию биосинтеза сфинголипидов грибов [14]. На основе данного соединения были получены химические аналоги [14, 25].

В отношении ингибиторов 1,3-β-глюкансинтазы, существует две области исследования. Во-первых, эхинокандин CD101 (Cidara

Therapeutics) обладает химической модификацией на основной цепи эхинокандина, что делает соединение более стабильным [33]. Вторая область исследования включает еще один ингибитор 1,3- β -глюкансинтазы, SCY078 (также известный как энфумафунгин; Scynexis), который находится на стадии II испытаний для лечения дрожжевых инфекций. Данное соединение обладает схожей активностью в отношении дрожжей с активностью эхинокандинов [36], но обладает некоторой противогрибковой активностью *in vitro* против эхинокандинрезистентных дрожжей.

Еще одним направлением получения новых противогрибковых соединений является химическая модификация азоловых молекул. Основной подход, используемый в этом случае – уменьшение отрицательных побочных эффектов, возникающих при взаимодействии лекарственных средств. Появилось новое соединение VT-1161 [38], которое доказало эффективность использования при вагинальном кандидозе. Благодаря этой креативной химической модификации старого класса молекул может появиться четвертое поколение эффективных противогрибковых средств. Так, соединение CS-758 было выбрано в качестве кандидата для клинических испытаний, но, поскольку его растворимость в воде была недостаточной для инъекционной композиции, были разработаны пролекарства фосфорилового эфира [22].

Синтез многих молекул (эхинокандины, современные производные триазола и др.) является сложным и многоступенчатым. Более простые молекулы (производные ундециленовой кислоты, хлорнитрофенол, циклопирокс) как правило, предназначены для местного лечения вследствие высокой токсичности. Поэтому одним из направлений получения соединений с указанной активностью является поиск молекул на основе естественных метаболитов, например производных ароилпировиноградных кислот [2]. Авторами осуществлен комплексный подход в получении новых соединений с противогрибковой активностью – перепрофилирование существующих препаратов с их дальнейшей модификацией: получены серебряные соли пиразол-3-карбоксамидов, содержащих фрагмент 2-(4-аминобензолсульфамидо)-тиазола, который входит в структуру известного лекарственного средства сульфатиазола натрия (норсульфазола натрия).

Таким образом, получение новых субстанций, обладающих антифунгальным эффектом – активно развивающееся направление исследований, которое будет сохранять актуальность многие десятилетия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бурова С.А. Особенности лечения грибковых инфекций кожи и ее придатков в группах риска. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(1):47-51 [Burova S.A. Features of the treatment of fungal infections of the skin and its appendages in risk groups. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(1):47-51 (in Russ.)]
2. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Гейн О.Н., Карпенко Ю.Н., Чашкина С.В., Дмитриев М.В. и др. Синтез и биологическая активность 5-арил-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов и их солей. *Журн. общей химии*. 2019;89(4):542-551 [Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Russkikh A.A., Novikova V.V., Gein O.N., Karpenko Yu.N., Chaschina S.V., Dmitriev M.V. Synthesis and Biological Activity of 5-Aryl-N-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfamoyl]phenyl}-1-phenyl-pyrazole-3-carboxamides and Their Salts. *Russian Journal of General Chemistry*. 2019;89(4):680-688]
3. Зубов П.В., Новикова В.В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:342 [Zubov P.V., Novikova V.V. Development of new antibacterial drugs – problems and perspective. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*. 2015;5:342 (in Russ.)] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22672>
4. Климов Н.Н. *Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Ви Джи Групп, 2008. 336 с. [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment: a guide for doctors*. 2nd ed. rev. and exp. Moscow: Vi Dji Grupp, 2008. 336 p. (in Russ.)]
5. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты. *Проблемы медицинской микологии*. 2001;3(2):6-14 [Mitrofanov V.S. Systemic antifungal drugs. *Problemi medicinskoj mikologii*. 2001; 3(2): 6-14 (in Russ.)]
6. Навашин П.С. Антифунгальная химиотерапия. Успехи и проблемы. *Антибиотики и химиотерапия*. 1998;8:3-6 [Navashin P.S. Antifungal chemotherapy. Success and Challenges. *Antibiotiki i himioterapiya*. 1998; 8:3-6 (in Russ.)]
7. Недогоорова К.В. Противогрибковые средства для наружного применения в аптечных продажах. *Новая аптека. Эффективное управление*. 2010;7:19-20 [Nedogorova K.V. Antifungal agents for external use in pharmacy sales. *Novaya apteka. Effektivnoe upravlenie*. 2010;7:19-20 (in Russ.)]
8. Никитина И.В. Клинические особенности дерматомикозов. *Русский медицинский журнал*.

- 2009;17(6):411-416 [Nikitina I.V. Clinical features of dermatomycosis. *Russian Medical Journal*. 2009;17(6):411-416 (in Russ.)]
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей*. Москва: Боргес, 2002. 432 с. [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. *Modern antimicrobial chemotherapy. A guide for doctors*. Moscow: Borges, 2002. 432 p. (in Russ.)]
10. Тарасенко Г.Н. Как избавиться от грибов? *Новая аптека. Аптечный ассортимент*. 2011;4-1:13-14 [Tarasenko G.N. How to get rid of fungi? *Novaya apteka. Aptechinii assortment*. 2011;4-1:13-14 (in Russ.)]
11. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. *Фармакотерапия микозов*. Москва: Медицина для всех, 2003. 200 с. [Sergeev Yu.V., Shpigel B.I., Sergeev A.Yu. *Pharmacotherapy of mycoses*. Moscow: Medicina dlya vseh, 2003. 200 p. (in Russ.)]
12. *Справочник лекарственных средств РЛС [Reference book of drugs (in Russ.)]*. URL: <https://www.rlsnet.ru>
13. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онхомикозов. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(14):958-963 [Shikh E.V., Sizova O.S., Makhova A.A. Possibilities of using hepatoprotectors in combination therapy of onychomycosis. *Russian Medical Journal*. 2016;24(14):958-963 (in Russ.)]
14. Aeed P.A., Young C.L., Nagiec M.M., Elhamme A.P. Inhibition of inositol phosphorylceramide synthase by the cyclic peptide aureobasidin A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):496-504. DOI: 10.1128/AAC.00633-08.
15. Blankenship J.R., Steinbach W.J., Perfect J.R., Heitman J. Teaching old drugs new tricks: reincarnation immunosuppressants as antifungal drugs. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(2):192-199.
16. Christoffersen R.E. Antibiotics – an investment worth making? *Nat Biotechnol*. 2006;24(12):1512-1514. DOI: 10.1038/nbt1206-1512.
17. Fortwendel J.R., Juvvadi P.R., Pinchai N., Perfect B.Z., Alspaugh J.A., Perfect J.R., Steinbach W.J. Differential effects of inhibiting chitin and 1,3- β -D-glucan synthesis in ras and calcineurin mutants of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):476-482. DOI: 10.1128/AAC.01154-08.
18. Furumai T., Hatori M., Kakusima M., Ikeda T., Saitoh K., Kobaru S., authors. Bristol-Mayer Squibb Compay, assignee. *Production of pradimicin antibiotics*. United States of America patent US5194371A. 1991 Jul 31.
19. Ghannoum M.A., Kim H.G., Long L. Efficacy of aminocandin in the treatment of immunocompetent mice with haematogenously disseminated fluconazole-resistant candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):556-559. DOI: 10.1093/jac/dkl525
20. Hanadate T., Tomishima M., Shiraishi N., Tanabe D., Morikawa H., Barrett D., Matsumoto S., Ohtomo K., Maki K. FR290581, a novel sordarin derivative: synthesis and antifungal activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(5):1465-1468. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.01.051.
21. Hasenoehrl A., Galic T., Ergovic G., Marsic N., Skerlev M., Mittendorf J., Geschke U., Schmidt A., Schoenfeld W. In vitro activity and in vivo efficacy of icofungipen (PLD-118), a novel oral antifungal agent, against the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):3011-3018. DOI: 10.1128/AAC.00254-06
22. Kagoshima Y., Mori M., Eiko Suzuki E., Kobayashi N., Shibayama T., Kubota M.; Kamai Y., Konosu T. Design, synthesis and antifungal activity of the novel water-soluble prodrug of antifungal triazole CS-758. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2010;58(6):794-804. DOI: 10.1248 / cpb.58.794.
23. Kamai Y., Kakuta M., Shibayama T., Fukuoka T., Kuwahara S. Antifungal Activities of R-135853, a Sordarin Derivative, in Experimental Candidiasis in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(1):52-56. DOI: 10.1128/AAC.49.1.52-56.2005
24. Koselny K., Green J., DiDone L., Halterman J.P., Fothergill A.W., Wiederhold N.P., Patterson T.F., Cushion M.T., Rappelye C., Wellington M., Krysan D.J. The celecoxib derivative AR-12 has broad spectrum antifungal activity in vitro and improves the activity of fluconazole in a murine model of cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7115-7127. DOI: 10.1128/AAC.01061-16.
25. Kurome T., Inoue T., Takesako K., Kato I. Syntheses of antifungal aureobasidin A analogs with alkyl chains for structure-activity relationship. *J Antibiot (Tokyo)*. 1998;51(3):359-367. DOI: 10.7164/antibiotics.51.359.
26. Nakamura I., Yoshimura S., Masaki T., Takase S., Ohsumi K., Hashimoto M., Furukawa S., Fujie A. ASP2397: a novel antifungal agent produced by *Acremonium persicinum* MF-347833. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(1):45-51. DOI: 10.1038/ja.2016.107
27. Nishikawa H., Sakagami T., Yamada E., Fukuda Y., Hayakawa H., Nomura N., Mitsuyama J., Miyazaki T., Mukae H., Kohno S. T-2307, a novel arylamidine, is transported into *Candida albicans* by a high-affinity spermine and spermidine carrier regulated by Agp2. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1845-1855. DOI: 10.1093/jac/dkw095.
28. Mitsuyama J., Nomura N., Hashimoto K., Yamada E., Nishikawa H., Kaeriyama M., Kimura A., Todo Y., Narita H. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1318-1324. DOI: 10.1128/AAC.01159-07
29. Miyazaki M., Horii T., Hata K., Watanabe N.A., Nakamoto K., Tanaka K., Shirotori S., Murai N., Inoue S., Matsukura M., Abe S., Yoshimatsu K., Asada M. In vitro activity of E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4652-8. DOI: 10.1128/AAC.00291-11.
30. Perfect J.R. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(9):603-616. DOI: 10.1038/nrd.2017.46.
31. Pfaller M.A., Messer S.A., Georgopapadakou N., Martell L.A., Besterman J.M., Diekema D.J. Activity of MGCD290, a Hos2 histone deacetylase inhibitor, in

- combination with azole antifungals against opportunistic fungal pathogens. *J Clin Microbiol.* 2009;47(12):3797-3804. DOI: 10.1128/JCM.00618-09.
32. Pfaller M.A., Rhomberg P.R., Messer S.A., Castanheira M. In vitro activity of a Hos2 deacetylase inhibitor, MGCD290, in combination with echinocandins against echinocandin-resistant *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(4):259-263. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.11.008.
 33. Ong V., Hough G., Schlosser M., Bartizal K., Balkovec J.M., James K.D., Krishnan B. R. Preclinical evaluation of the stability, safety and efficacy of CD101, a novel echinocandin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6872-6879. DOI: 10.1128/AAC.00701-16.
 34. Rollin-Pinheiro R., Singh A., Barreto-Berger E., Del Poeta M. Sphingolipids as targets for treatment of fungal infections. *Future Med Chem.* 2016;8(12):1469-1484. DOI: 10.4155/fmc-2016-0053.
 35. Sigurgeirsson B., Van Rossem K., Malahias S., Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):416-425. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.03.021.
 36. Walker S.S., Xu Y., Triantafyllou I., Waldman M.F., Mendrick C., Brown N., Mann P., Chau A., Patel R., Bauman N., Norris C., Antonacci B., Gurnani M., Cacciapuoti A., McNicholas P.M., Wainhaus S., Herr R.J., Kuang R., Aslanian R.G., Ting P.C., Black T.A. Discovery of a novel class of orally active antifungal β -1,3-d-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5099-106. DOI: 10.1128/AAC.00432-11.
 37. Warn P.A., Sharp A., Morrissey G., Denning D.W. Activity of aminocandin (IP960; HMR3270) compared with amphotericin B, itraconazole, caspofungin and micafungin in neutropenic murine models of disseminated infection caused by itraconazole-susceptible and -resistant strains of *Aspergillus fumigatus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(2):146-151. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.029.
 38. Warrilow A.G., Hull C.M., Parker J.E., Garvey E.P., Hoekstra W.J., Moore W.R., Schotzinger R.J., Kelly D.E., Kelly S.L. The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of *Candida albicans* CYP51 but fails to bind the human enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7121-7127. DOI: 10.1128/AAC.03707-14.
 39. Watanabe N.A., Miyazaki M., Horii T., Sagane K., Tsukahara K., Hata K. E1210, a new broad-spectrum antifungal, suppresses *Candida albicans* hyphal growth through inhibition of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):960-971. DOI: 10.1128/AAC.00731-11.
 40. Wiederhold N.P., Najvar L.K., Fothergill A.W., McCarthy D. I., Bocanegra R., Olivo M., Kirkpatrick W.R., Everson M.P., Duncanson F.P., Patterson T.F. The investigational agent E1210 is effective in treatment of experimental invasive candidiasis caused by resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):690-692. DOI: 10.1128/AAC.03944-14.

Поступила в редакцию 10.12.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Новикова В.В. Поиск новых антимикотических средств: основные тенденции и проблемы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):75–81. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/09.

SEARCH FOR NEW ANTIMYCOTIC AGENTS: MAIN TRENDS AND PROBLEMS

© Novikova V.V.

Perm State Pharmaceutical Academy (PSFA)

2, Plevaya st., Perm, Perm region, 614000, Russian Federation

The problem of treatment of mycotic infections today is still relevant. Etiotropic therapy is an essential component of the pharmacotherapy of mycoses. A general criterion for the effectiveness of the use of antimycotics is the disappearance of clinical and instrumental signs of infection, as well as the eradication of the pathogen from the lesion.

The purpose of this review is to analyze the main directions of searching for new compounds (groups of compounds) with antifungal activity for practical medicine, and the most important problems arising from these studies.

The main difficulties arising from these studies is the high economic cost of such projects: significant financial investments are accompanied by a possible limitation of the circulation of these drugs due to their introduction into the reserve, as well as the spread of resistant strains against the background of the short duration of patent protection.

The article presents the most commonly used classification of antifungal agents and their main mechanism of action. The main strategies for the development of new antifungal agents are highlighted: reprofiling the existing drugs that were previously used for a different purpose; modification of the existing antifungal drugs to increase effectiveness and reduce toxicity; the creation of new antifungal molecules by chemical synthesis or the identification of agents of natural origin that have a detrimental effect on fungal microbiota.

The review presents data on compounds of various origins exhibiting antimycotic activity, obtained and described in recent decades. The characteristic of the mechanism and the spectrum of their action is given. Substances with a traditional

mechanism of action associated with the influence on the cell wall of fungi (effect on the ergosterol system, impaired synthesis of 1,3-b-D-glucan) join the molecules that block the exchange of sphingolipids of the fungal cell, disrupting the synthesis of chitin, protein metabolism, etc.

Keywords: fungal cells; mycoses; antimycotics; classification; directions for the search for antifungal agents; pharmaceutical chemistry.

Novikova Valentina V. – PhD in Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, PSFA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4475-4421. E-mail: vvnp@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 10.12.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Novikova V.V. Search for new antimycotic agents: main trends and problems. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):75–81. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/09.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АМИНОКИСЛОТНОГО АНАЛИЗА ВИДОВ РОДА КОПЕЕЧНИК, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРНОГО КAVКАЗА

© Имачуева Д.Р.^{1,2}, Серебряная Ф.К.^{1,3}¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (ПМФИ – филиал ВолГМУ)

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

² Дагестанский государственный медицинский университет (ДГМУ)

Россия, 360000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр. Ленина, д. 1

³ Ботанический институт им. В.Л. Комарова Российской академии наук (БИН РАН)

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2

В статье представлены результаты комплексного изучения компонентного и количественного аминокислотного состава травы трех видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа.

Цель работы: провести сравнительный аминокислотный анализ в трех образцах вида рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа.

Материалы и методы. Качественный анализ аминокислотного состава проводили по реакции с нингидрином, количественное определение свободных форм аминокислот определяли фотометрическим детектированием при длине волны 570 нм на аминокислотном анализаторе ААА-400. Определение содержания суммы свободных и связанных аминокислот проводили после окрашивания производных с нингидрином и фиксацией их содержания при длине волны 440 и 570 нм. Анализ аминокислотного состава указанных видов *Hedysarum caucasicum* M.Bieb., *Hedysarum grandiflorum* Pall., *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss., приводится впервые.

Результаты. Сравнительный аминокислотный состав трех изученных образцов видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа, показал, что в значительных количествах в надземных органах изученных видов обнаружены такие аминокислоты, как аспарагиновая и глутаминовая кислоты, а также пролин, лейцин и фенилаланин.

Заключение. В заключение необходимо отметить, что основная часть обнаруженных аминокислот относится к группе незаменимых аминокислот, и кроме того, наличие пролина и фенилаланина доказывает присутствие ксантонов. Полученные результаты исследования могут быть в дальнейшем использованы при составлении комплексной метаболомной оценки лекарственного растительного сырья видов рода *Hedysarum* L.

Ключевые слова: аминокислоты; пролин; фенилаланин; копеечник дагестанский; копеечник кавказский; копеечник крупноцветковый.

Имачуева Джавгарат Руслановна – аспирант кафедры фармакогнозии ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск; лаборант кафедры фармации, ДГМУ, г. Махачкала. ORCID iD: 0000-0002-8953-3158. E-mail: djakag01@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Серебряная Фатима Казбековна – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск; научный сотрудник, БИН РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-9409-9344. E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru

Аминокислоты являются важнейшими структурными единицами, из которых построены белки, участвующие во всех жизненных процессах. Некоторые аминокислоты не синтезируются в организме человека и должны поступать из природных источников. Полноценный синтез белков невозможен при нехватке незаменимых аминокислот, вследствие чего нарушается работа целого ряда систем и возникают различные заболевания. Изучение аминокислотного состава при проведении комплексного фармакогностического анализа является одним из обязательных направлений исследований, так как аминокислоты участвуют в биогенезе многих биологически активных соединений, в том числе ксантонов [8, 10, 12, 13, 15-18]. Известно, что основными компонентами биосинтеза ксантонов являются ацетил-КоА, мевало-

новая и шикимовая кислоты, из которых синтезируется в дальнейшем фенилаланин. Изучение аминокислотного состава представляет интерес в связи с тем, что аминокислоты играют значительную роль в метаболизме ксантонов, в том числе и компоненты, которые являются предшественниками многих соединений флавоноидной природы [2, 4, 11, 18]. Изучена взаимосвязь структуры и антимикробной активности соединений группы ксантонов с такими аминокислотами, как фенилаланин, тирозин, триптофан, цистеин и пролин, при этом характерна фунгицидная активность соединений, которая коррелирует с наличием таких аминокислот, как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин [8]. Кроме того, известно, что аминокислоты при взаимодействии с гетероциклическими соединениями усиливают как антибактери-

альную, так и фунгицидную активность. Основная группа изученных аминокислот при взаимодействии с ксантонами проявляет выраженную цитотоксическую активность [11].

Представители рода *Hedysarum* L. имеют в своем составе комплекс биологически активных веществ, обладающих выраженной фармакологической активностью. Основным биологически активным компонентом данного рода является ксантоновый гликозид мангиферин, благодаря которому лекарственное растение обладает противовирусными и антибактериальными свойствами. На основе данных свойств российскими учеными был создан противовирусный препарат «Алпизарин» из травы копеечника желтеющего и альпийского. Род *Hedysarum* L. относится к семейству *Fabaceae* и насчитывает более 285 видов [3, 7].

Нами изучаются три вида рода копеечник, такие как *Hedysarum caucasicum* M.Bieb., *Hedysarum grandiflorum* Pall., *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss., в качестве дополнительных сырьевых источников мангиферина.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа аминокислотного состава в трех образцах вида рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа как в естественных условиях, так и в условиях интродукции на территории ботанического сада ПМФИ и Горного ботанического сада ДНЦ РАН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили надземные части следующих видов рода копеечник:

1. *Hedysarum caucasicum* M.Bieb, Кабардино-Балкария, Джилысу, открытые альпийские луга, фаза цветения, 27-28.07.17 – «Образец 1»;
2. *Hedysarum grandiflorum* Pall., Волгоградская область, с. Кондраши, фаза цветения, 15.05.19 – «Образец 2»;
3. *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss., республика Дагестан, Буйнакский район, с. Чиркей, фаза цветения, 10.05.19 – «Образец 3».

Аминокислотный анализ трех видов рода *Hedysarum* L.: копеечника кавказского (*Hedysarum caucasicum* M.Bieb), копеечника крупноцветкового (*Hedysarum grandiflorum* Pall.), копеечника дагестанского (*Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss.) проведен, на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» по межгосударственному стандарту ГОСТ 32195-2013 (ISO 13903:2005). Для определения свободных форм аминокислот высушенное и измельченное сырье экстрагировали разбавленной кислотой хлористоводородной. Экстрагированные вместе с аминокислота-

ми азотистые соединения осаждали кислотой сульфосалициловой и отфильтровывали. Фильтрат доводили до значения 2,20 ед. pH. Аминокислоты разделяли ионообменной хроматографией, проводили реакцию с нингидрином и определяли их содержание фотометрическим детектированием при длине волны 570 нм на аминокислотном анализаторе ААА-400 [1].

Для определения содержания суммы свободных и связанных аминокислот осуществляли окислением пробы сырья смесью надмуравьиной кислоты с фенолом, избыточный окислитель разлагался дисульфидом натрия. Далее пробы подвергали гидролизу смесью хлористоводородной кислоты для выделения связанных аминокислот. Гидролизат исследовали на аминокислотном анализаторе ААА-400. Метод основан на ионообменной хроматографии, когда получают окрашенные производные аминокислот с нингидрином и фиксируют их содержание при длине волны 440 и 570 нм [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительного исследования аминокислотного состава трех видов копеечника, в том числе копеечника кавказского (*Hedysarum caucasicum* M.Bieb), копеечника крупноцветкового (*Hedysarum grandiflorum* Pall.), копеечника дагестанского (*Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss.), выявлено, что общее суммарное содержание аминокислот соответственно составило 11,26%, 13,07%, 11,58%. Аминограммы трех видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа, приведены на рисунке 1.

Сравнительный аминокислотный состав трех изученных образцов видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа, показал, что в значительных количествах в надземных органах изученных видов обнаружены такие аминокислоты, как аспарагиновая (1,84-2,68%) и глутаминовая кислоты (1,29-1,33%), а также пролин (0,83-1,39%), лейцин (0,86-0,90%) и фенилаланин (0,58-0,63%). Результаты сравнительного анализа аминокислотного состава представлены в таблице 1.

Таким образом, проведенный анализ показал, что исследуемые виды копеечника имеют сходный качественный и количественный состав аминокислот. Необходимо отметить, что из 16 обнаруженных аминокислот значительная часть относится к группе незаменимых (содержание которых составляет 4,00-4,19%).

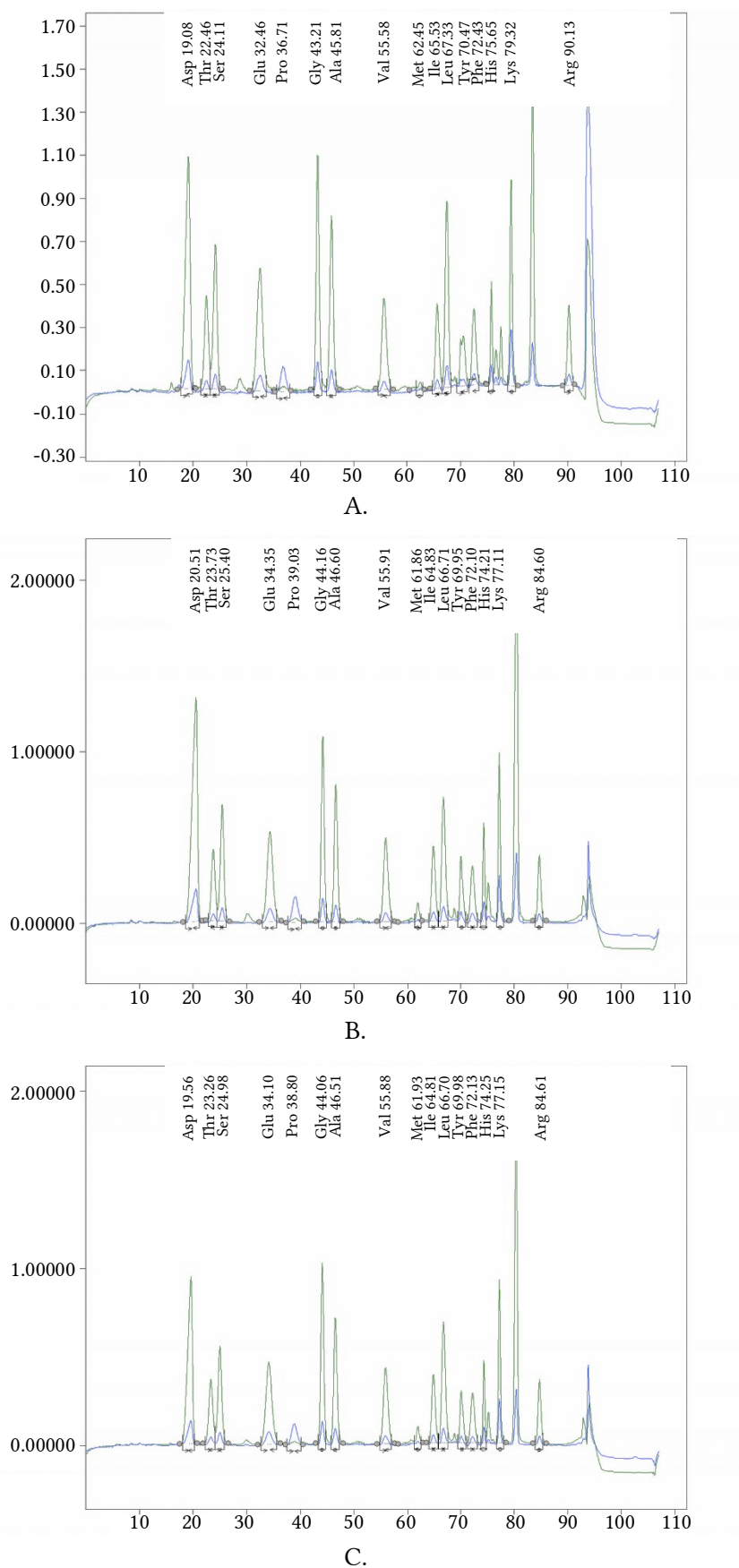


Рисунок 1. Амминограммы трех видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа: А – *Hedysarum caucasicum* M.Bieb.; В – *Hedysarum grandiflorum* Pall.; С – *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss.

Fig. 1. Aminograms of three species of *Hedysarum* L. growing in the North Caucasus: А – *Hedysarum caucasicum* M.Bieb.; В – *Hedysarum grandiflorum* Pall.; С – *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss.

Таблица 1

Table 1

Сравнительный анализ аминокислотного состава в трех образцах вида рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа, %

Comparative analysis of amino acids of species of *Hedysarum* L. growing in the North Caucasus, %

Аминокислоты Amino acids		Наименование вида Species of <i>Hedysarum</i> L.		
Название Name	Строение Structure	Образец 1 Sample1	Образец 2 Sample 2	Образец 3 Sample 3
Моноаминодикарбоновые кислоты Monoaminodicarboxylic acids				
Аспарагиновая кислота Aspartic acid	α -аминоянтарная α -aminosuccinic acid	1.86	2.68	1.84
Глутаминовая кислота Glutamic acid	α -аминоглутаровая α -aminoglutaric acid	1.33	1.31	1.29
Моноаминомонокарбоновые кислоты Monoaminomonocarboxylic acids				
Лейцин* Leucine*	α -аминоизокапроновая α -aminoisocaproic acid	0.90	0.89	0.86
Валин* Valine*	α -аминоизовалериановая α -aminoisovaleric acid	0.68	0.74	0.71
Аланин Alanine	α -аминопропионовая α -aminopropanoic acid	0.67	0.65	0.63
Серин Serine	α -амино- β -оксипропионовая α -amino- β -oxypyranoic acid	0.62	0.66	0.60
Фенилаланин* Phenylalanine*	α -амино- β -фенилпропионовая α -amino- β -phenylpropanoic acid	0.62	0.63	0.58
Глицин Glycine	α -аминоуксусная α -aminoacetic acid	0.55	0.58	0.57
Треонин* Threonine*	α -амино- β -оксимасляная α -amino- β -hydroxybutanoic acid	0.54	0.51	0.50
Тирозин Tyrosine	α -амино- β -оксифенилпропионовая α -amino- β -hydroxyphenylpropanoic acid	0.52	0.63	0.54
Изолейцин* Isoleucine*	α -амино- β -этил- β -метилпропионовая α -amino- β -ethyl- β -methylpentanoic acid	0.48	0.58	0.54
Метионин* Methionine*	α -амино- γ -метилтиол-н-масляная α -amino- γ -methylthio-N-butanoic acid	0.04	0.11	0.10
Диаминомонокарбоновые кислоты Diaminomonocarboxylic acids				
Лизин* Lysine*	α,ϵ -аминокапроновая α,ϵ -aminocaproic acid	0.74	0.73	0.72
Аргинин Arginine	α -амино- σ -гуанидин-н-валериановая α -amino- σ -guanidine-N-valeric acid	0.55	0.56	0.56
Гетероциклические соединения Heterocyclic compounds				
Пролин Proline	пирролидин- α -карбоновая pyrrolidine- α -carboxylic acid	0.83	1.39	1.19
Гистидин Histidine	α -амино- β -имидазол-пропионовая α -amino- β -imidazolyl-propanoic acid	0.33	0.42	0.35
Сумма аминокислот The sum of amino acids		11,26	13.07	11.58
в т.ч. незаменимые including essential ones		4,00	4.19	4.01

Примечание: * – незаменимые аминокислоты.

Note: * – essential amino acids.

Аминокислотный состав данных видов изучен впервые. Из представителей рода *Hedysarum* L., произрастающих в Российской Федерации, аминокислотный состав изучен только для видов *Hedysarum alpinum* L. и *Hedysarum fruticosum* Pall. Полученные результаты исследования трех видов копеечника согласуются с литературными данными для вышеуказанных видов рода *Hedysarum* L. [4, 5]. Отличительной особенностью изучаемых видов копеечника в сравнении с другими растениями семейства *Fabaceae*, а именно с видами рода *Astragalus* L., является высокое содержание пролина и фенилаланина, а также суммы аминокислот [6].

Наличие пролина и фенилаланина доказывает присутствие ксантонов, так как данные элементы принимают участие в синтезе ксантоновых соединений. Полученные результаты исследования могут быть дополнены и в дальнейшем использованы при составлении комплексной метаболомной оценки лекарственного растительного сырья видов рода *Hedysarum* L.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- ГОСТ 32195-2013 (ISO 13903:2005). *Корма, комбикорма. Метод определения содержания аминокислот*. Введ. 01 июля 2013. Москва: Стандартинформ, 2014; 19 с. [GOST 32195-2013 (ISO 13903:2005). *Feed, combifeed. Method for determining amino acid content*. Jul 01 2015. Moscow: Standard Form, 2014; 19 p. (in Russ.)].
- Денисова-Дятлова О.А., Глызин В.И. Природные ксантоны. *Успехи химии*. 1982;51(10):1753-1774 [Denisova-Dyatlova O.A., Glyzin V.I. Natural xanthenes. *Russ Chem Rev*. 1982;51(10):1007-1019] DOI: 10.1070/RC1982v051n10ABEH002937
- Имачуева Д.Р., Серебряная Ф.К. Современное состояние изученности растений рода копеечник (*Hedysarum* L.) флоры Кавказа. *Фармация и фармакология*. 2016;4(6):4-32 [Imachuyeva D.R., Serebryanaya F.K. The current state of study of plants of *Hedysarum* L. florae of the Caucasus. *Pharmacy & Pharmacology*. 2016;4(6):4-32 (in Russ.)] DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-6-4-32
- Кисилёва А.Н., Крикова А.В., Коган Е.Г. Изучение аминокислотного состава травы копеечника кустарникового (*Hedysarum fruticosum* Pall.). *Наука молодых*. 2016; 4:72-78 [Kisilyova A.N., Krikova A.V., Kogan E.G. The study of amino acid composition of grass-shrub *Hedysarum* (*Hedysarum fruticosum* Pall.). *Eruditio Juvenium*. 2016;4:72-78 (in Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ2016472-76
- Портнягина Н.В., Фомина М.Г., Эчишвили Э.Э. Аминокислотный состав белков *Hedysarum alpinum* L. в условиях культуры среднетаежной подзоны Республики Коми. *Бюл. Бот. сада Сарат. гос. ун-та*. 2019;17(4):199-211 [Portnyagina N.V., Fomina M.G., Echishvili E.E. Amino acid composition of proteins *Hedysarum alpinum* L. under conditions of culture of the mid-taiga subzone of the Republic of Komi. *Bulletin of Botanic Garden of Saratov State University*. 2019;17(4):199-211 (in Russ.)] DOI: 10.18500/1682-1637-2019-4-199-211
- Туртуева Т.А., Николаева Г.Г., Гуляев С.М., Жалсанов Ю.В. Аминокислотный состав корней *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2013;12:75-77 [Turtueva T.A., Nikolaeva G.G., Gulyaev S.M., Zhalsanov Y.V. Amino acid composition radix *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge. *BSU bulletin. Medicine and pharmacy*. 2013;12:75-77 (in Russ.)].
- Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Мелентьева Ю.В., Косенко К.К. Изучение кардиопротекторных свойств биологически активных веществ *Hedysarum alpinum* L. *Вестник науки и образования*. 2018;16-1(52):85-91 [Fedорова Yu.S., Kulpin P.V., Suslov N.I., Melentyeva Yu.V., Kosenko K.K. Study of the cardioprotective properties of biological active substances *Hedysarum alpinum* L. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2018;16-1(52):85-91 (in Russ.)].
- Cai W., Wang X., Zhu Q., Wang Z., Xu J. Light as a substitute for glutaminic acid oxidase and fluorimetric determination of glutaminic acid. *Fenxi Huaxue*. 2000;10:28 p.
- Chen X., Leng J., Rakesh K.P., Darshini N., Shubhavathi T., Vivek H.K., Mallesha N., Qin, H.-L. Synthesis and molecular docking studies of xanthone attached amino acids as potential antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Medchemcomm*. 2017;8(8):1706-1719. DOI: 10.1039/c7md00209b
- Goshain O., Ahmed B. Antihypertensive activity, toxicity and molecular docking study of newly synthesized xanthon derivatives (xanthon oxypropanolamine). *PLoS One*. 2019;14(8):e0220920. DOI: 10.1371/journal.pone.0220920
- Greco C., de Mattos-Shiple K., Bailey A.M., Mulholland N.P., Vincent J.L., Willis C.L., Cox R.J., Simpson T.J. Structure revision of cryptosporioides and determination of the genetic basis for dimeric xanthone biosynthesis in fungi. *Chem sci*. 2019;10:2930-2939. DOI: 10.1039/c8sc05126g
- Mishin M.A., Guseva E.G., Dumpis M.A., Shabanov P.D., Piotrovskii L.B. Diesters of glutaminic acid: Synthesis and primary pharmacological investigations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1991;25(4):246-248. DOI: 10.1007/BF00772105
- Otter D.E. Standardised methods for amino acid analysis of food. *Br J Nutr*. 2012;108(S2):S230-237. DOI: 10.1017/s0007114512002486
- Rakesh K.P., Darshini N., Manukumar H.M., Vivek H.K., Eissa M. Y.H., Prasanna D.S., Mallesha N. Xanthone Conjugated Amino Acids as Potential An-

- ticancer and DNA Binding Agents: Molecular Docking, Cytotoxicity and SAR Studies. *Anticancer Agents Med Chem.* 2018;18:2169-2177. DOI: 10.2174/1871520618666180903105256
15. Rossi O., Maggiore L., Necchi F., Koeberling O., MacLennan C.A., Saul A., Gerke C. Comparison of Colorimetric Assays with Quantitative Amino Acid Analysis for Protein Quantification of Generalized Modules for Membrane Antigens (GMMAs). *Mol Biotechnol.* 2014;57(1):84-93. DOI: 10.1007/s12033-014-9804-7
16. Rutherford S.M., Dunn B.M. Quantitative Amino Acid Analysis. *Current Protocols in Protein Science.* 2011;63(1):3.2.1–3.2.6. DOI: 10.1002/0471140864.ps0302s63
17. Vurgun N., Nitz M. Validation of phenylalanine isostere. *Chembiochem.* 2020;21(8):1136-1139. DOI: 10.1002/cbic.201900635.
18. Wei X., Liang D., Wang Q., Meng X., Li Z. Total Synthesis of Mangiferin, Homomangiferin, and Neomangiferin. *Org Biomol Chem.* 2016;14(37):8821-8831. DOI: 10.1039/C6OB016

Поступила в редакцию 09.12.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Имачуева Д.Р., Серебряная Ф.К. Результаты сравнительного аминокислотного анализа видов рода копеечник, произрастающих на территории Северного Кавказа. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):82–88. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/10.

THE RESULTS OF THE COMPARATIVE AMINO ACID ANALYSIS OF SPECIES OF HEDYSARUM GROWING IN THE NORTH CAUCASUS

© Imachueva D.R.^{1,2}, Serebryanaya F.K.^{1,3}

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (PMPI – branch of VolGSMU)

11, Kalinin Av., Pyatigorsk, Stavropol Krai, 357532, Russian Federation

²Dagestan State Medical University (DSMU)

1, Lenin Av., Makhachkala, Republic of Dagestan, 360000, Russian Federation

³V.L. Komarov Botanical Institute of Russian Academy of Sciences (BIN RAS)

2, Professor Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of the complex study of the qualitative and quantitative composition of the aminoacids of the grass of three species of the genus *Hedysarum* growing in the territory of the North Caucasus are presented in the article.

The objective of the work is to prepare the comparative aminoacid analysis in three samples of a species of *Hedysarum* growing in the territory of the North Caucasus.

Materials and methods. Qualitative analysis of the amino acid composition was carried out by reaction with ninhydrin, and the quantification of free forms of amino acids was determined by photometric detection at a wavelength of 570 nm on an amino acid analyzer AAA-400. The content of free and bound amino acids was determined after staining the derivatives with ninhydrin and fixing their content at a wavelength of 440 and 570 nm. Analysis of the amino acid composition of these species *Hedysarum daghestanicum*, *Hedysarum caucasicum*, *Hedysarum grandiflorum* is given for the first time.

Results. The comparative amino acid composition of the three studied specimens of the *Hedysarum* genus species growing on the territory of the North Caucasus showed that significant amino acids in the aboveground organs of the studied species were found, such as aspartic and glutamic acids, as well as proline, leucine, and phenylalanine.

Conclusion. In conclusion, it should be noted that the bulk of the detected amino acids belongs to the group of essential amino acids, and in addition, the presence of proline and phenylalanine proves the presence of xanthones. The results of the study can be further used in the preparation of a comprehensive metabolic assessment of medicinal plant materials of species of the genus *Hedysarum* L.

Keywords: amino acids; Phenylalanine; Proline; *Hedysarum daghestanicum*; *Hedysarum caucasicum*; *Hedysarum grandiflorum*; *Fabaceae*.

Imachueva Djavgarat R. – Post-Graduate Student of Department of Pharmacognosy, Botany and Phytopreparation Technology, PMPI – branch of VolGSMU, Pyatigorsk, Russian Federation; Laboratory Assistant of Pharmacy Department, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8953-3158. E-mail: djakag01@gmail.com (correspondence author)

Serebryanaya Fatima K. – PhD in Pharmacy, Associate Professor of Department of Pharmacognosy, Botany and Phytopreparation Technology, PMPI – branch of VolGSMU, Pyatigorsk, Russian Federation; Researcher, BIN RAS, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9409-9344. E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 09.12.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Imachueva D.R., Serebryanaya F.K. The results of the comparative amino acid analysis of species of hedysarum growing in the North Caucasus. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):82–88. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/10.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «МЕТРОКЛОТРИМАЗОЛЬ», ПРИГОТОВЛЕННОГО НА ТИТАНСОДЕРЖАЩЕЙ ОСНОВЕ

© Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замаева А.И., Бессонова Н.С.

Тюменский государственный медицинский университет (ТГМУ)

Россия, 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

В медицинской практике актуальным становится вопрос применения новых отечественных лекарственных препаратов, создание которых предусматривает разработку нормативной документации по их анализу.

Цель: разработать способ количественного определения метронидазола и клотримазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе с применением спектрофотометрического метода.

Материалы и методы. Для анализа использовали субстанции, этанольные растворы метронидазола и клотримазола, мазь под условным наименованием «Метроклотримазоль», содержащую по 1,0% препаратов в геле «Тизоль». Для осуществления исследований применяли спектрофотометрию в ультрафиолетовой области, используя прибор марки СФ-2000.

Результаты. В ходе изучения спектров поглощения и проведения статистической обработки результатов анализа, установлено, что спектрофотометрическое определение клотримазола и метронидазола можно проводить при длинах волн 260 нм и 312 нм, с относительной погрешностью $\pm 1,88\%$ и $\pm 1,57\%$, соответственно. В результате исследования мягкой лекарственной формы установлено, что содержание метронидазола, найденное по методу Фирордта и по упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,1028-0,1107 г, клотримазола – 0,0973-0,1117 г, что соответствует допустимым нормам.

Заключение. Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения клотримазола и метронидазола в мази «Метроклотримазоль» спектрофотометрическим методом, позволяющий устанавливать содержание препаратов в лекарственной форме в пределах допустимых нормативных отклонений.

Ключевые слова: метронидазол; клотримазол; тизоль; спектрофотометрия; количественный анализ.

Кобелева Татьяна Алексеевна – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0003-1004-8721. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru (автор, ответственный за переписку)

Сичко Алик Иванович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-2200-7807. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Замаева Анна Игоревна – аспирант кафедры химии, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-8527-2966. E-mail: anayuta.zamaraeva@yandex.ru

Бессонова Наталья Сергеевна – канд. биол. наук, доцент кафедры химии, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-5014-0736. E-mail: bessonova@tyumsmu.ru

Несмотря на значительное развитие промышленной фармации и рост номенклатуры готовых лекарственных средств, наблюдается тенденция увеличения потребности в экстерминальных мазях [1, 7]. Нами предложена мягкая лекарственная форма «Метроклотримазоль», изготовленная на основе перспективного геля «Тизоль». Мазь может найти применение в дерматологии и гинекологии как комбинированное противомикробное, противопротозойное и противогрибковое средство [6]. Гелевая структура тизоля будет обеспечивать пролонгированную трансдермальную доставку клотримазола и метронидазола в патологический очаг, а также оказывать противовоспалительное, анальгетическое, антисептическое и противозудное действие [3, 5]. При создании новых препаратов необходимо разрабатывать нормативно-техническую документацию, позволяющую оценивать качество их приготовления.

Цель исследования: разработать способ количественного определения метронидазола и клотримазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе с применением спектрофотометрического метода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования является мягкая лекарственная форма «Метроклотримазоль», содержащая по 1,0% метронидазола и клотримазола в геле «Тизоль», смесь 1,0% этанольных растворов препаратов. В работе применяли достаточно востребованную в фармацевтическом анализе спектрофотометрию в ультрафиолетовой области, используя прибор марки СФ-2000 [2, 4].

При количественном определении фармакологически активных соединений в искусственной лекарственной форме (0,1 г метронидазола,

Таблица 1

Table 1

Результаты спектрофотометрического анализа клотримазола и метронидазола в искусственной смеси
Results of spectrophotometric analysis of Clotrimazole and Metronidazole in an artificial mixture

№	Найдено Found				Метрологические характеристики Metrological characteristics
	Клотримазол Clotrimazole		Метронидазол Metronidazole		
	С, моль/л C, mol/l	W, %	С, моль/л C, mol/l	W, %	
1	$4.70 \cdot 10^{-5}$	101.27	$9.57 \cdot 10^{-5}$	102.40	Клотримазол Clotrimazole $\omega = 100.30\%$. $S = 2.258$ $S_{\omega} = 0.798$. $\varepsilon_{\alpha} = 1.89$ $A = \pm 1.88\%$ $\Delta = 100.30 \pm 1.89\%$ Метронидазол Metronidazole $\omega = 100.51\%$. $S = 1.882$ $S_{\omega} = 0.665$. $\varepsilon_{\alpha} = 1.58$ $A = \pm 1.57\%$ $\Delta = 100.51 \pm 1.58\%$
2	$4.55 \cdot 10^{-5}$	98.04	$9.23 \cdot 10^{-5}$	98.76	
3	$4.59 \cdot 10^{-5}$	98.90	$5.52 \cdot 10^{-5}$	101.86	
4	$4.76 \cdot 10^{-5}$	102.56	$9.57 \cdot 10^{-5}$	102.40	
5	$4.78 \cdot 10^{-5}$	102.99	$9.57 \cdot 10^{-5}$	102.40	
6	$4.55 \cdot 10^{-5}$	98.04	$9.23 \cdot 10^{-5}$	98.76	
7	$4.55 \cdot 10^{-5}$	98.04	$9.23 \cdot 10^{-5}$	98.76	
8	$4.76 \cdot 10^{-5}$	102.56	$9.23 \cdot 10^{-5}$	98.76	

0,1 г клотримазола, этанола до 10,0 мл) поступали следующим образом: в мерную колбу вместимостью 50 мл вносили 1 мл этанольного раствора модельной смеси и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки. К 2 мл полученного раствора добавляли этанол до общего объема 25 мл и измеряли оптическую плотность смеси при длинах волн 260 нм и 312 нм с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см по отношению к этиловому спирту. Для определения погрешности анализа лекарственных препаратов провели восемь параллельных определений и полученные результаты статистически обработали (таблица 1).

На основании проведенных исследований количественное определение препаратов в мази предложено проводить следующим образом: навеску лекарственной формы около 0,1 г (точная масса) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 25 мл 95% раствора этанола и смесь перемешивают до получения дисперсной системы. После растворения лекарственных препаратов полученную смесь фильтруют через бумажный складчатый фильтр. Далее, к 4 мл фильтрата прибавляют этанол до общего объема 10 мл и измеряют оптическую плотность приготовленного раствора при длинах волн 260 нм и 312 нм по отношению к раствору сравнения (этанольная вытяжка геля «Тизоль», полученная аналогичным способом). Содержание лекарственных препаратов в граммах рассчитывают по формуле:

$$m_{\text{(преп)}} = \frac{C_{\text{(преп)}} \cdot M_{\text{(преп)}} \cdot V_{\text{(общ)}} \cdot V_2 \cdot P}{1000 \cdot a_{\text{(мази)}} \cdot V_1}, \text{ где:}$$

$C_{\text{(преп)}}$ – концентрация лекарственного препарата, найденная по методу Фирордта или упрощенной системе уравнений, моль/л; $V_{\text{(общ)}}$ – объем этанола, в котором растворена навеска мази (25 мл); $a_{\text{(мази)}}$ – навеска лекарственной формы, г; V_1, V_2 – фактор разбавления (4 мл и 10 мл соответственно); P – масса лекарственной формы (10 г).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки способа количественного определения двух соединений в лекарственной форме с гелем «Тизоль» изучили спектры поглощения этанольных растворов метронидазола и клотримазола в УФ-области. Установлено, что оба лекарственных препарата поглощают свет в пределе длин волн 215-360 нм (рис. 1).

Спектры поглощения двух соединений перекрываются, поэтому каждое из них в смеси количественно определять, применив основной закон светопоглощения, невозможно.

Для аналитических целей нами использован метод К. Фирордта, по которому необходимо знать молярные коэффициенты светопоглощения при максимумах и минимумах в пределах определенных концентраций. В этом случае оптическая плотность смеси двух компонентов

(1, 2) при двух длинах волн (λ_1, λ_2) выражается уравнениями:

$$A(\lambda_1) = \varepsilon_1(\lambda_1) \cdot C_1 \cdot l + \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot C_2 \cdot l$$

$$A(\lambda_2) = \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot C_1 \cdot l + \varepsilon_2(\lambda_2) \cdot C_2 \cdot l, \text{ где:}$$

C_1 и C_2 – концентрации компонентов, моль/л;
 $\varepsilon_1(\lambda_1), \varepsilon_1(\lambda_2), \varepsilon_2(\lambda_1), \varepsilon_2(\lambda_2)$ – молярные коэффициенты светопоглощения при длинах волн λ_1 и λ_2 .

После решения системы уравнений и приняв, что $l = 1$ см, концентрации C_1 и C_2 рассчитывают по уравнениям:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)}$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)}$$

Точность определения концентраций повышается с увеличением разности $\varepsilon_1(\lambda_1)/\varepsilon_2(\lambda_1)-$

$\varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2)$ или $\varepsilon_2(\lambda_2)/\varepsilon_1(\lambda_2)-\varepsilon_2(\lambda_1) \cdot \varepsilon_1(\lambda_1)$. Поэтому для нахождения оптимальных длин волн при количественном определении исследуемых лекарственных препаратов в смеси спектрофотометрическим методом строили кривую зависимости $\varepsilon(\text{мет})-\varepsilon(\text{клот})$ от длины волны (рис. 2), экстремальные точки на которой соответствуют аналитическим длинам волн λ_1 и λ_2 . Минимум наблюдается при длине волны 260 нм, что соответствует второму максимуму светопоглощения клотримазола. На кривой резко выражен максимум в области 312 нм, который совпадает с максимальным поглощением метронидазола. Полученные результаты позволили выбрать для анализа за оптимальные длины волн 260 нм и 312 нм.

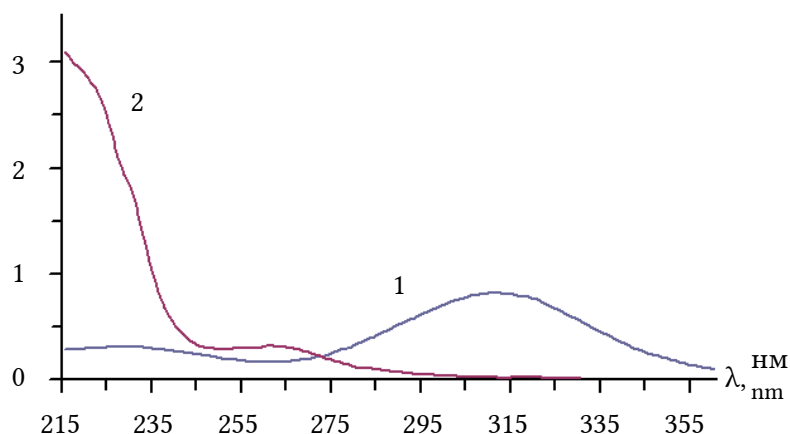


Рис. 1. Спектры поглощения метронидазола (1) и клотримазола (2) в этаноле.

Примечание: 1 – концентрация метронидазола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 2 – концентрация клотримазола $3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Fig. 1. Absorption spectra of Metronidazole (1) and Clotrimazole (2) in ethanol.

Note: 1 – the concentration of Metronidazole is $1.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l; 2 – the concentration of Clotrimazole is $3.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l.

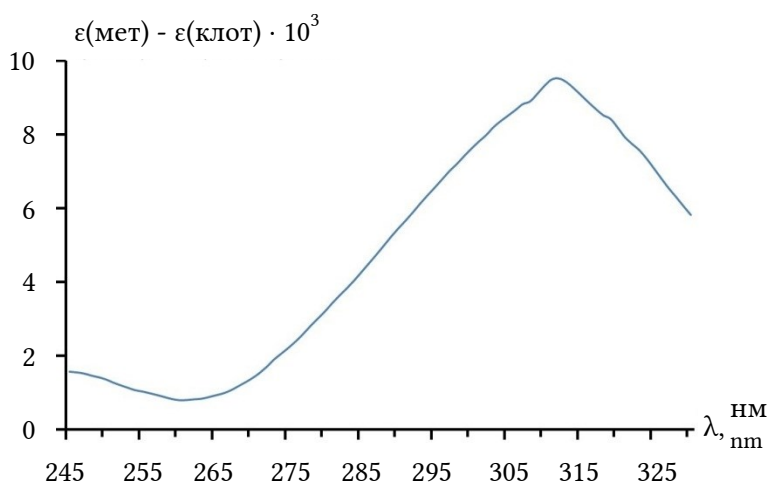


Рис. 2. Зависимость $\varepsilon(\text{мет})-\varepsilon(\text{клот})$ от длины волны (концентрация раствора метронидазола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, клотримазола – $3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

Fig. 2. Dependence of $\varepsilon(\text{met})-\varepsilon(\text{clot})$ on the wavelength (concentration of Metronidazole solution $1.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l, Clotrimazole – $3.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l).

Обозначив концентрацию клотримазола через C_1 , молярные коэффициенты светопоглощения $\varepsilon_1(260)$, $\varepsilon_1(312)$, а метронидазола – C_2 , $\varepsilon_2(260)$, $\varepsilon_2(312)$, систему уравнений выражали:

$$A(260) = \varepsilon_1(260) \cdot C_1 + \varepsilon_2(260) \cdot C_2$$

$$A(312) = \varepsilon_1(312) \cdot C_1 + \varepsilon_2(312) \cdot C_2$$

На основании решения системы представленных уравнений, подставляя значения молярных коэффициентов поглощения (таблица 2), концентрацию клотримазола и метронидазола рассчитывали по формулам:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(312) \cdot A(260) - \varepsilon_2(260) \cdot A(312)}{\varepsilon_1(260) \cdot \varepsilon_2(312) - \varepsilon_1(312) \cdot \varepsilon_2(260)}$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(260) \cdot A(312) - \varepsilon_1(312) \cdot A(260)}{\varepsilon_1(260) \cdot \varepsilon_2(312) - \varepsilon_1(312) \cdot \varepsilon_2(260)}$$

На искусственной смеси, с точной концентрацией ингредиентов согласно прописи, проведена апробация по анализу метронидазола и клотримазола при совместном присутствии. Как показали экспериментальные данные, этанольные растворы клотримазола с концентрацией меньше $3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л практически не поглощают свет при длине волны 312 нм. Это дает осно-

вание применить видоизмененный (упрощенный) метод Фирордта и количественно определять метронидазол в присутствии клотримазола. Анализ двухкомпонентной смеси упрощается, система уравнений при $\varepsilon_1(312) = 0$ выражается в следующем виде:

$$A(260) = \varepsilon_1(260) \cdot C_1 + \varepsilon_2(260) \cdot C_2 \text{ и}$$

$$A(312) = \varepsilon_2(312) \cdot C_2.$$

После решения данной системы уравнений молярную концентрацию клотримазола (C_1) и метронидазола (C_2) предложено рассчитывать по формулам:

$$C_1 = \frac{A(260) - \varepsilon_2(260) \cdot C_2}{\varepsilon_1(260)} \quad C_2 = \frac{A(312)}{\varepsilon_2(312)}$$

Результаты параллельных опытов количественного определения лекарственных веществ в модельной смеси приведены в таблице 3.

Установлено, что масса клотримазола (m_1), найденная по методу Фирордта и упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,0888-0,1140 г, метронидазола (m_2) – 0,0920-0,1089 г, что соответствует допустимым отклонениям в массе отдельных доз,

Таблица 2

Table 2

Молярные коэффициенты поглощения метронидазола и клотримазола

Molar absorption coefficients of Metronidazole and Clotrimazole

Лекарственный препарат Drug	C , моль/л C , mol/l	$A(260 \text{ нм})$ $A(260 \text{ nm})$	$\varepsilon(260 \text{ нм})$ $\varepsilon(260 \text{ nm})$	$A(312 \text{ нм})$ $A(312 \text{ nm})$	$\varepsilon(312 \text{ нм})$ $\varepsilon(312 \text{ nm})$
Клотримазол Clotrimazole	$3.0 \cdot 10^{-4}$	0.318	1060.33	0.015	50
Метронидазол Metronidazole	$1.0 \cdot 10^{-4}$	0.163	1630	0.813	8130

Таблица 3

Table 3

Результаты анализа лекарственных веществ в модельной смеси

Results of drug analysis in the model mixture

$A(260)$	$A(312)$	C_1 , моль/л C_1 , mol/l	C_2 , моль/л C_2 , mol/l	m_1 , г m_1 , g	m_2 , г m_2 , g
Метод Фирордта Fierordt method					
0.21	0.80	$4.72 \cdot 10^{-5}$	$9.81 \cdot 10^{-5}$	0.1017	0.1049
0.22	0.82	$5.29 \cdot 10^{-5}$	$10.05 \cdot 10^{-5}$	0.1140	0.1075
0.19	0.72	$4.25 \cdot 10^{-5}$	$8.83 \cdot 10^{-5}$	0.0938	0.0945
0.22	0.83	$5.10 \cdot 10^{-5}$	$10.18 \cdot 10^{-5}$	0.1099	0.1089
Упрощенный метод Фирордта The simplified Fierordt method					
0.20	0.78	$4.12 \cdot 10^{-5}$	$9.59 \cdot 10^{-5}$	0.0888	0.1026
0.20	0.72	$5.24 \cdot 10^{-5}$	$8.86 \cdot 10^{-5}$	0.1129	0.0948
0.19	0.70	$4.70 \cdot 10^{-5}$	$8.60 \cdot 10^{-5}$	0.1013	0.0920
0.19	0.72	$4.30 \cdot 10^{-5}$	$8.86 \cdot 10^{-5}$	0.0927	0.0948

Таблица 4

Table 4

Результаты анализа лекарственных веществ в мази

Results of drug analysis in ointments

Взято Taken		Найдено Found				Допустимые нормы Acceptable standards	
m (мази), г m (ointments), g	m (тизоля), г m (tizol), g	C ₁ , моль/л C ₁ , mol/l	C ₂ , моль/л C ₂ , mol/l	m ₁ , г m ₁ , g	m ₂ , г m ₂ , g	г g	± %
Метод Фирордта Fierordt method							
0.1021	0.1023	4.72·10 ⁻⁵	9.81·10 ⁻⁵	0.0996	0.1028	0.085–0.115	15.0
0.1021	0.1023	5.29·10 ⁻⁵	10.05·10 ⁻⁵	0.1117	0.1055		
0.1021	0.1023	5.10·10 ⁻⁵	10.18·10 ⁻⁵	0.1077	0.1067		
0.1021	0.1023	4.72·10 ⁻⁵	10.43·10 ⁻⁵	0.0996	0.1093		
Упрощенный метод Фирордта The simplified Fierordt method							
0.1034	0.1023	4.67·10 ⁻⁵	10.46·10 ⁻⁵	0.0973	0.1082	0.085–0.115	15.0
0.1034	0.1023	5.43·10 ⁻⁵	10.58·10 ⁻⁵	0.1132	0.1095		
0.1034	0.1023	5.24·10 ⁻⁵	10.70·10 ⁻⁵	0.1092	0.1107		
0.1034	0.1023	4.87·10 ⁻⁵	10.33·10 ⁻⁵	0.1015	0.1067		

представленным в приказе МЗ РФ от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения клотримазола и метронидазола в мази «Метроклотримазоль» спектрофотометрическим методом. Согласно полученным результатам (таблица 4) установлено, что масса клотримазола, найденная по методу Фирордта и по упрощенной системе уравнений, находится в пределе – 0,0973-0,1117 г, метронидазола – 0,1028-0,1107 г. Это соответствует допустимым отклонениям в граммах и процентах, предусмотренных нормативной документацией по фармацевтическому анализу мягких лекарственных форм.

Совокупность проведенных исследований позволяет сделать следующие выводы:

1. Изучены оптимальные условия проведения спектрофотометрического анализа. Установлено, что для количественного определения клотримазола и метронидазола рационально использовать длины волн 260 нм и 312 нм.

2. Разработан способ количественного спектрофотометрического определения метронидазола и клотримазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе, позволяющий устанавливать содержание препаратов

в мази в пределах допустимых нормативных отклонений.

3. Предлагаемый способ анализа метронидазола и клотримазола в мягкой лекарственной форме «Метроклотримазоль» может быть рекомендован для включения в нормативную документацию по установлению качества изготовления мази.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аюпова Г.В., Лукманова К.А., Федотова А.А., Катаев В.А., Валеева Л.А. Разработка состава и технологии ранозаживляющего биопрепарата в виде геля. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(5):87-90 [Ayupova G.V., Lukmanova K.A., Fedotova A.A., Kataev V.A., Valeeva L.A. Development of composition and technology of wound-healing biological product in a gel form. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016;11(5-65):87-90 (in Russ.)]
2. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов. *Российский химический журнал*. 2002;46(4):52-56 [Belikov V.G. Analysis of medicinal substances by photometric methods. Experience of domestic specialists. *Russian journal of general chemistry*. 2002;46(4):52-56 (in Russ.)]

3. Дьячкова Л.В. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ. *Вестник фармации*. 2012;3(57):23-28 [Dyachkova L.V. Study of structural and mechanical properties of ointment bases. *Vestnik farmatsii*. 2012;3(57):23-28 (in Russ.)]
4. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразоль». *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2018;20(12):55-59 [Evstafieva T.G., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. The use of spectrophotometry in the analysis of the new drug "Metatetrazol". *The journal of scientific articles «Health and education millennium»* 2018;20(12):55-59 (in Russ.)]
5. Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамииозоль» и «Фенилбутозоль». *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19(3-95):56-62 [Evstafieva T.G., Bacheva N.N., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Application of spectrophotometric analysis for the settlement of osmotic and transcutaneous activity of new medicinal forms "Metamiosol" and "Penylbutazol". *Medical science and education in the Urals*. 2018;19(3-95):56-62. (in Russ.)]
6. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Набока М.В., Охлопков В.А. Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем. *Доктор.Ру*. 2017;(7(136)):15-20 [Kravchenko E.N., Okhlopov V.A., Naboka M.V., Kuklina L.V. Vaginal infections in pregnant women: treatment options with vaginal gel. *Doktor.Ru*. 2017;(7(136)):15-20. (in Russ.)]
7. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;10-2(129):31-35 [Sabirzhan R.R., Egorova S.N. Pharmacy production of dosage forms for medical and preventive institutions: study of modern nomenclature. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2012;10-2(129):31-35. (in Russ.)]

Поступила в редакцию 25.02.2020

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С. Исследования в области спектрофотометрического анализа нового лекарственного препарата «Метроклотримазоль», приготовленного на титаносодержащей основе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):89–95. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/11.

RESEARCH IN THE FIELD OF SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF A NEW TITANIFEROUS DRUG "METROCLOTRIMAZOLE"

© Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S.

Tyumen State Medical University (TSMU)

54, Odesskaya St., Tyumen, Tyumen region, 625023, Russian Federation

In medical practice, the issue of the use of new domestic medicines becomes relevant, and the production of these medicines involves the development of regulatory documentation for their analysis.

Objective: to develop the method of quantitative determination of Metronidazole and Clotrimazole in a soft medicinal form on titaniferous basis with the use of spectrophotometry method.

Materials and methods. For analysis, we used substances, ethanol solutions of Metronidazole and Clotrimazole, an ointment under the conventional name Metroclotrimazole containing 1.0% of the preparations in Tizol gel. To carry out the research, spectrophotometry in the ultraviolet region was used with a SF-2000 device.

Results. Studying the absorption spectra and performing the statistical processing of the analysis results, it was found that spectrophotometric determination of Clotrimazole and Metronidazole can be carried out at wavelengths of 260 nm and 312 nm, with a relative error of $\pm 1.88\%$ and $\pm 1.57\%$, respectively. As a result of the study of the soft dosage form, it was found that the content of Metronidazole, found by the Fierordt method and the simplified system of equations, is in the range of 0.1028-0.1107 g, Clotrimazole – 0.0973-0.1117 g, which corresponds to acceptable standards.

Conclusion. The studies conducted allowed us to develop and propose a method for the quantitative determination of Clotrimazole and Metronidazole in the ointment "Metroclotrimazole" spectrophotometrically, which enables to set the content of the drugs in the dosage form within the allowable regulatory deviations.

Keywords: Metronidazole; Clotrimazole; Tizol; spectrophotometry; quantitative analysis.

Kobeleva Tatyana A. – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Chemistry, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1004-8721. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru (correspondence author)

Sichko Alik I. – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor of Department of Chemistry, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2200-7807. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Zamaraeva Anna I. – Post-Graduate Student of Department of Chemistry, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8527-2966. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru

Bessonova Natalya S. – PhD in Biology, Associate Professor of Department of Chemistry, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5014-0736. E-mail: bessonova@tyumsmu.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 25.02.2020

Accepted 23.03.2020

For citation: Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. Research in the field of spectrophotometric analysis of a new titaniferous drug "Metroclotrimazole". *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):89–95. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/11.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными. Издание входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале «Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"» печатаются ранее не опубликованные оригинальные, проблемные и обзорные научные работы по актуальным вопросам в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины и фармации. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

В журнале публикуются работы по следующим специальностям:

14.01.00 Клиническая медицина

- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.17 Хирургия
- 14.01.05 Кардиология
- 14.01.11 Нервные болезни
- 14.01.08 Педиатрия

14.03.00 Медико-биологические науки

- 14.03.02 Патологическая анатомия
- 14.03.03 Патологическая физиология
- 14.03.01 Анатомия человека
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология

14.04.00 Фармацевтические науки

- 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Ставя подпись под статьей, автор тем самым:

- передает редакции журнала «Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"» права на издание и переводы своей работы (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи (в частности, что статья не была опубликована ранее, в том числе частично и/или на другом языке, и не находится на рассмотрении в другом журнале);
- гарантирует соблюдение международных и российских этических и правовых норм при прове-

дении экспериментальных, доклинических и клинических исследований, а также соответствующих норм публикационной этики;

- подтверждает, что статья не содержит сведений, относящихся к контролируемым технологиям, либо публикация таких сведений согласована специальным экспертным советом;

- несет полную ответственность за целостность и достоверность данных, а также точность их анализа;

- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование, а также для публикации любой информации, полученной редакцией в отношении статьи (в частности, занимаемой должности и места работы, адреса электронной почты, ORCID iD и т.д.);

- подтверждает ознакомление с текстом рукописи и его полное одобрение;

- дает своей волей и в своих интересах согласие на предоставление в редакцию своих полных, актуальных и достоверных персональных данных (в необходимом согласно правилам журнала составе) и их обработку любым способом, а также включение в общедоступные источники, на срок до достижения цели обработки персональных данных или до момента утраты необходимости в их достижении;

- соглашается с тем, что научная статья будет распространяться на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License (CC BY), при которой опубликованные материалы могут быть использованы в коммерческих или некоммерческих целях при указании авторов;

- полностью принимает правила (Редакционную политику и Правила для авторов) журнала «Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"».

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев, возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию предоставляются в электронном виде через сайт либо на почту kursk-vestnik@mail.ru:

- официальное направление с подписью и печатью руководителя от учреждения, в котором выполнена работа (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение с подписью и печатью;

- статья (включая рефераты на русском и английском языках, сведения об авторах, таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) в формате *.doc, *.docx или *.rtf. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется начиная с первой;

- скан-копия авторского соглашения в формате PDF.

В сведениях об авторах на русском и английском языках для каждого автора отдельно указывается:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- ученая степень, ученое звание,
- должность, место и полный почтовый адрес работы,
- адреса электронной почты,
- ORCID iD (Open Researcher and Contributor iD),
- контактные номера телефонов (мобильные и рабочие).

Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное);

3. *Материалы представляется в формате *.doc, *.docx или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.*

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы);

4. *Рефераты* как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- шифр и наименование специальности, по которой выполнена представляемая работа;
- УДК (указывается только в реферате на русском);
- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, а затем инициалы автора (ов);
- полное название и полный почтовый адрес учреждений, в которых выполнена работа.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифических особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

После указания полного названия учреждения в скобках приводится аббревиатура с его общепринятым сокращением, *например*:

Курский государственный медицинский университет (КГМУ),

Россия, 305041, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Англоязычный вариант:

Kursk State Medical University (KSMU),
3, K. Marx st., Kursk, Kursk region,
305041, Russian Federation

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям;

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);

- аннотация;

- ключевые слова (keywords) или словосочетания через точку с запятой (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 150 до 250 слов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой связанный структурированный текст со следующими подзаголовками: **Цель (Objective), Материалы и методы (Materials and methods), Результаты (Results), Заключение (Conclusion)**. Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. *Текст статьи* приводится на следующей за англоязычной версией реферата странице.

При этом еще раз, но уже ЗАГЛАВНЫМИ буквами, на двух языках дублируется название статьи.

Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В тексте статьи могут быть использованы только следующие подзаголовки: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ» (на русском и английском языках), «ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ» (на русском и английском языках), «ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ» (на русском и английском языках), «СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ» (на русском и английском языках), «ЛИТЕРАТУРА».

Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ» (см. п. 14 настоящих Правил), для чего необходимо заручиться письменным согласием перечисляемых лиц (в редакцию не предоставляется).

6. *Микрофотографии и рисунки.* После каждого изображения в тексте статьи должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений, выполненные на двух языках: русском и английском. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации.

Иллюстрации должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Отдельными файлами в форматах .jpg, .png или .tiff с разрешением не менее 300 dpi в редакцию также предоставляются исходные версии иллюстраций без каких-либо обозначений на них.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Если иллюстрация создана с помощью специализированных программ, таких как Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft PowerPoint, LibreOffice Adobe Photoshop, GIMP и др., то в редакцию предоставляется исходный файл (например, формата .xls, .xlsx) с возможностью внесения изменений и редактирования оформления рисунка.

7. *Таблицы* (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

В таблицах сразу же после русскоязычного текста также приводится перевод на английский язык всех заголовков, цифр, единиц измерения и т.д.

8. *Сокращение слов в статье* допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Литература / References

Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита). Список литературы оформляется согласно стилю «Vancouver», **правила оформления списка литературы можно скачать на официальном сайте журнала: <https://www.kursk-vestnik.ru/> (в разделе «Правила для авторов».**

При оформлении ссылок в начале цитируемой работы указываются ВСЕ АВТОРЫ! Обязательным является указание DOI и/или URL при его наличии у статьи.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы и другие нерецензуемые источники.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Конфликт интересов / Conflict of interest

После изложения результатов исследования и их обсуждения авторы указывают наличие/отсутствие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.).

При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи» (The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

11. Личный вклад авторов / Authors contribution

Если в авторском списке представлены **более 4 авторов**, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора, например: разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи и т.д.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

12. Источники финансирования / Source of financing

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования» (The authors state that there is no funding for the study).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

13. Соответствие принципам этики / Conformity with the principles of ethics

В случае если направляемая на публикацию работа выполнена с участием людей и/или животных, в данном разделе необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

При проведении научно-исследовательских проектов с участием людей испытуемые должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

14. Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «БЛАГОДАРНОСТИ».

15. Авторское соглашение

В редакцию предоставляется скан-копия Авторского соглашения в формате PDF по форме, представленной на сайте журнала.

Если авторы представляют различные учреждения и/или получение подписей всех авторов одновременно сопряжено со значительными трудностями, допустимо прислать Авторское соглашение частями. При этом указанные части должны быть идентичны друг другу, включать все пункты настоящего Авторского соглашения и могут отличаться только последним пунктом – составом подписей соавторов. Иными словами, каждый из авторов должен быть ознакомлен со всеми пунктами настоящего Авторского соглашения, в чем редакция должна быть уверена благодаря получению от всех соавторов заполненного и подписанного (либо отдельно, либо коллективно) соглашения.

16. Рецензирование

Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется

предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 12,5.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 23.03.2020.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 262(Г)