

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 3 2023

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гильзева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Долгов Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авериевич, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартынов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Руستمовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сенча Александр Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

Л.А. БАЛЫКОВА, Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ, Х.Г. ОМАРОВА,
Д.Ю. ПУШКАРЬ, К.Я. ЗАСЛАВСКАЯ, Д.Н. ЗЕМСКОВ,
А.В. ТАГАНОВ, П.А. БЕЛЫЙ, А.В. ГОРЕЛОВ, Е.Д. КОЗЛОВ,
О.И. ШЕПЕЛЕВА, В.И. ПРЕКИНА, Е.В. СЕМЕНОВА

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ НЕТЯЖЕЛОГО COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ: В ФОКУСЕ МОЛНУПИРАВИР

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, этиотропная терапия, прогрессирование заболевания, молнупиравир, элиминация вируса.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с нетяжелым течением COVID-19. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное сравнительное открытое клиническое исследование молнупиравира (800 мг дважды в день курсом 5 дней в дополнение к симптоматической/патогенетической терапии) при подтвержденном COVID-19 в сравнении со стандартной терапией. Рандомизированы 240 пациентов (средний возраст – 43,5 года; 70% имели факторы риска) в отношении 1:1 в группу молнупиравира и группу стандартной терапии. Клиническую эффективность оценивали по результатам анализа ежедневного дневника пациента, данных физикального осмотра и ПНК SARS-CoV-2 в мазке из рото- и носоглотки. Первичной конечной точкой была доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень относительно исходного состояния через 2 недели от начала болезни. Достоверность оценивали при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера. **Результаты.** Молнупиравир: а) в 4 раза снижал риск прогрессирования заболевания к 14-15-му дню наблюдения в сравнении с риском в группе контроля (2,5% и 10% пациентов соответственно, $p = 0,0149$); б) ускорял элиминацию вируса к 6-7-му дню наблюдения (71,67% против 58,33% соответственно); в) ускорял клиническое выздоровление (которое к 6-7-му дню имели 19% пациентов группы молнупиравира и 6% пациентов на стандартной терапии); г) уменьшал частоту и выраженность симптомов COVID-19: кашель, агеузия. Частота нежелательных явлений у участников исследования была сопоставимой.

Выводы. Назначение молнупиравира позволяет снизить риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, уменьшить выраженность клинических проявлений COVID-19, вероятно, за счет ускорения элиминации вируса. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования молнупиравира для лечения COVID-19 в амбулаторных условиях.

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала существенным вызовом для мирового здравоохранения [12]. Несмотря на беспрецедентные меры, предпринятые при организации медицинской помощи, COVID-19 продолжает представлять серьезную проблему [5]. Вирус SARS-CoV-2 обладает высокой изменчивостью, постоянно эволюционирует, создавая реальную угрозу системе здравоохранения [23, 26], и если в первую и вторую волну пандемии были озабочены высокой смертностью пациентов из-за отсутствия эффективных методов этиотропного лечения [20], то во время пандемии SARS-CoV-2 Omicron врачи столкнулись с многократным ростом заболеваемости нетяжелыми формами заболевания, которые клинически почти неотличимы от других ОРВИ. При этом постковидные осложнения (возникающие как в остром, так и отдаленном периоде COVID-19), особенно у пациентов, не получавших этиотропную терапию и имеющих факторы риска, являются не менее серьезными,

чем в период доминирования штаммов γ и δ [10]. Всё это сместило акценты в оказании медицинской помощи на уровень первичного звена [19] и сделало крайне актуальным поиск универсальных этиотропных препаратов, эффективных в отношении большинства РНК-содержащих возбудителей ОРВИ.

Наряду с ожирением, артериальной гипертензией и другими факторами риска [16, 30], вирусная нагрузка, максимальная в первые дни болезни, во многом определяет тяжесть и прогноз коронавирусной инфекции [9, 17, 29]. И раннее начало специфической противовирусной терапии, в том числе препаратами фавипиравира, способствует более быстрому регрессу клинической симптоматики и препятствует формированию осложнений [2, 24].

Молнупиравир – препарат, эффективный в отношении широкого спектра РНК-вирусов [21, 25], что позволяет назначать его при манифестации симптомов ОРВИ, когда этиология еще не ясна. Его механизм действия связан с ингибированием репликации вирусов за счет «катастрофы вирусных ошибок» [18]. Молнупиравир продемонстрировал высокую активность в отношении SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях [22, 27], доказал безопасность и хорошую переносимость в клинической практике [8, 13]. У невакцинированных пациентов был ассоциирован с 30%-ным снижением риска госпитализации и смерти, снижением уровней РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки, а в общей популяции пациентов – с более коротким временем до отрицательного ПЦР-теста по сравнению с плацебо [11, 14]. На основании результатов исследований молнупиравир рекомендован ВОЗ к применению у амбулаторных «нетяжелых» пациентов с COVID-19 с высоким риском неблагоприятных исходов [15].

В Российской Федерации также был разработан и зарегистрирован препарат молнупиравира – Эсперавир®, капсулы [3], который был в последующем включен в схемы терапии пациентов во Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1].

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с нетяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования и участники. Клиническое исследование «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции» [4] проходило с 1 марта 2021 г. по 11 марта 2022 г. в 12 субъектах РФ в два этапа.

После I этапа, предусматривавшего оценку переносимости препарата (800 мг двукратно в сравнении с 800 мг однократно), был инициирован II этап исследования, имевший рандомизированный сравнительный дизайн. Рандомизировано 240 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 18–80 лет включительно невакцинированных или вакцинированных более чем за 1 месяц до настоящего исследования, имевших симптомы COVID-19 и положительный ПЦР или экспресс-тест к антигенам SARS-CoV-2 в течение последних 5 дней.

В исследование не включали беременных, кормящих, имевших детородный потенциал, но не желавших использовать надёжные методы контрацепции, уже принимавших молнупиравир или имевших аллергию на данный препарат или его компоненты, а также пациентов, нуждающихся в приеме препаратов запрещенной терапии.

Письменное информированное согласие получено от всех участников.

После процедуры скрининга участников рандомизировали на две группы в соотношении 1:1. *Первая группа* пациентов получала исследуемый препарат молнупиравир по 0,8 г дважды в день курсом 5 дней в сочетании со средствами патогенетической и симптоматической терапии, регламентированными действующими на тот момент ВМП [1]. *Вторая группа* участников получала стандартную противовирусную (за исключением средств запрещенной терапии – вакцины против вирусных инфекций, антиковидная плазма, моноклональные антитела с вируснейтрализующим действием), патогенетическую и симптоматическую терапию.

Эффективность и безопасность терапии оценивали по: 1) результатам заполнения пациентом дневника (включающего в том числе шкалу оценки основных симптомов COVID-19); 2) данным объективного осмотра (с определением клинического статуса по категориальной порядковой шкале) на каждом визите; 3) исследованию ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки до первого отрицательного результата [4]. Проведено шесть визитов: 0 (скрининг, не более 48 ч); 1 (рандомизация, день 1); 2 (день 6–7); 3 (день 11–12); 4 (день 14–15); 5 (день 21±1); 6 (завершение исследования, день 28±1). При этом визит 1 мог совпадать с визитом 0, а визиты 4–6 могли быть проведены очно или посредством телефонного звонка у пациентов с разрешением симптомов и отрицательным ПЦР-тестом.

Первичным критерием эффективности была доля пациентов с прогрессированием COVID-19 до более тяжелого течения (с ухудшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения течения COVID-19 (табл. 1) на две и более категории к 14–15-му дню наблюдения (визит 4).

Таблица 1

Категориальная порядковая шкала клинического улучшения

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения жизнедеятельности	1
	Ограничения жизнедеятельности имеются	2
Госпитализирован нетяжелое течение заболевания	Госпитализирован, кислородная терапия <u>отсутствует</u>	3
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция легких	6
крайне тяжелое течение заболевания	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопресоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

Также оценивались вторичные критерии эффективности:

- динамика клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на визитах 2 и 3 (табл. 1): доля пациентов с ухудшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на ≥ 1 категорию; доля пациентов, достигших категории 0 к визитам 2, 3; доля пациентов, достигших категории 1 к визитам 2, 3;
- доля пациентов с отрицательным анализом ПНК SARS-CoV-2 к визитам 2, 3 и 4;
- оценка выраженности симптомов к визитам 2–6 по шкале оценки основных симптомов COVID-19 (табл. 2).

Таблица 2

Шкала оценки основных симптомов COVID-19

№	Симптом Для п. 1–10 необходимо оценить тяжесть каждого симптома (по наихудшей оценке) за последние 24 ч	Оценка	Степень тяжести
1.	Заложенность носа или насморк		Отсутствует = 0 Умеренная = 1 Выраженная = 2 Тяжелая = 3
2.	Боль в горле		
3.	Одышка или затрудненное дыхание при нагрузках		
4.	Кашель		
5.	Утомляемость		
6.	Боль в мышцах или во всем теле		
7.	Головная боль		
8.	Озноб		
9.	Лихорадка (температура тела >38 °С)		
10.	Тошнота		
11.	Рвота за последние 24 ч		Отсутствует = 0 1–2 раза = 1 3–4 раза = 2 ≥ 5 = 3
12.	Диарея (жидкий или водянистый стул) за последние 24 ч		Отсутствует = 0 1–2 раза = 1 3–4 раза = 2 ≥ 5 = 3
13.	Обоняние за последние 24 ч		Обоняние не изменилось = 0 Снижение обоняния = 1 Обоняние отсутствует полностью = 2
14.	Вкусовая чувствительность за последние 24 ч		Вкус не изменился = 0 Снижение вкуса = 1 Вкус отсутствует полностью = 2

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась независимыми экспертами с использованием сертифицированного программного обеспечения (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22; актуальная версия, лицензия GPL-2/GPL-3).

Качественные данные представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов).

После проверки на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова) для сравнения показателей использовались непараметрические методы оценки.

Для анализа первичного и вторичных показателей эффективности использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера или критерия χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

1. Безопасность, переносимость и фармакокинетические молнупиравира у здоровых добровольцев. В ходе I этапа клинического исследования был выявлен высокий профиль безопасности и хорошая переносимость молнупиравира в различных дозах, не выявлено критериев остановки клинического исследования, а фармакокинетический профиль лекарственного препарата был сравним данными литературы [8, 11, 13, 22, 27]. Поэтому был инициирован II этап исследования, в ходе которого оценивались эффективность и безопасность молнупиравира в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

2. Эффективность молнупиравира в качестве этиотропного средства у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией. На II этапе клинического исследования после процедуры скрининга, включавшей 246 пациентов, 240 участников (92 мужчин (38,3%), 148 женщин (61,7%)) были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу терапии молнупиравиром (120 человек) и в группу стандартной терапии (120 человек). В ходе исследования были исключены 4 пациента в связи с появлением критерия исключения. Завершили исследование 236 пациентов (118 пациентов в группе терапии молнупиравиром) и 118 пациентов в группе стандартной терапии). Обе группы были сопоставимы по демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам. Средний возраст пациентов составил 43,5 года; 169 (70%) пациентов имели факторы риска прогрессирования COVID-19 [6], среди которых преобладали ожирение (33,9%) и артериальная гипертензия (34,8%).

Доля пациентов с прогрессированием течения COVID-19 к 14-15-му дню наблюдения (визит 4) по сравнению с исходным состоянием в группе терапии молнупиравиром составила 1,69% (2/118), в группе стандартной терапии – 8,47% (10/118). Анализ первичной конечной точки показал, что пациенты, принимавшие молнупиравир, в 4 раза реже имели прогрессирование заболевания до более тяжелого по сравнению с пациентами на стандартной терапии ($p = 0,0149$). Поскольку исследование проводилось в период с 01.12.2021 г. по 11.03.2022 г., когда преобладал штамм SARS-CoV-2 Delta [1, 20], можно предположить, что часть пациентов были инфицированы именно этим вариантом COVID-19.

Изменение клинического статуса оценивали на визитах 2 и 3 по доле (%) пациентов, достигших изменений по трем параметрам: ухудшение на одну и более категорию, достижение категории 0 и категории 1 по категориальной порядковой шкале. В группе терапии молнупиравиром не зафиксировано ни единого случая ухудшения клинического состояния к 6-7-му дню исследования (визит 2) и 11-12-му дню наблюдения (визит 3). Напротив, 23 (19%) пациента, получавшие молнупиравир, достигли полного выздоровления (категория 0) уже к 6–7-му дню от начала терапии, что в 3 раза превзошло аналогичный показатель в группе стандартной терапии (табл. 3).

В группе терапии молнупиравиром доля пациентов с отрицательным анализом ПНК SARS-CoV-2 к визиту 2 составила 72,88% (86/118), в группе стандартной терапии – 59,32% (70/118); к визиту 3 в группе терапии молнупиравиром – 97,46% (115/118), в группе стандартной терапии – 94,07% (111/118); к визиту 4 в группе приема молнупиравира – 97,46% (115/118), в группе стандартной терапии – 94,07% (111/118). В результате сравнительного анализа статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены к визиту 2 ($p = 0,0278$) и визиту 3 ($p = 0,0091$).

Таким образом, в группе пациентов, получавших молнупиравир, элиминация вируса наблюдалась в более ранние сроки, чем в группе стандартной терапии. Можно предположить, что данное обстоятельство обуславливает более быстрое исчезновение симптомов инфекционного заболевания у пациентов, принимающих молнупиравир, и снижает риски развития осложнений COVID-19.

В группе пациентов, получавших молнупиравир, симптом «кашель» к визиту 3 отсутствовал у 90,68% (107/118), а с «умеренной» степенью тяжести – у 9,32% (11/118) пациентов против 75,83% (90/118) и 23,73% (28/118) в группе стандартной терапии соответственно.

Таблица 3

Доля пациентов с изменением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (анализ в популяции всех рандомизированных пациентов), %

Показатель	Доля пациентов									
	6-7-й день (визит 2)					11-12-й день (визит 3)				
	группа терапии молнупиравиром		группа стандартной терапии		p	группа терапии молнупиравиром		группа стандартной терапии		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Ухудшение \geq 1 категории	0	0,00	3	2,50	0,2469	0	0,00	0	0,00	1,0000
Достижение категории 0	23	19,17	8	6,67	0,0039	69	57,50	52	43,33	0,0282
Достижение категории 1	27	22,50	14	11,67	0,0258	73	60,83	53	44,17	0,0097

В группе пациентов, получавших молнупиравир, к визиту 3 98,31% (116/118) пациентов не имели снижения вкуса, 1,69% (2/118) имели изменение вкуса, 0,00% (0/118) отмечали полное отсутствие вкуса. В группе стандартной терапии доля пациентов, у которых вкус не был нарушен, к визиту 3 составила 91,53% (108/118), со снижением вкуса – 7,63% (9/118), с полным отсутствием вкуса – 0,85% (1/118).

Сравнительный анализ симптомов заболевания выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами по частоте симптома «кашель» к 11-12-му дню (визит 3) наблюдения ($p = 0,012$) и «вкусовая чувствительность за последние 24 ч» к 11-12-му дню наблюдения (визит 3) ($p = 0,0423$). Таким образом, прием молнупиравира в более ранние сроки и у большего числа пациентов, включая коморбидных, облегчал основные симптомы заболевания и благоприятно влиял на общее состояние пациентов.

3. Безопасность молнупиравира на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией. За весь период наблюдения зарегистрировано 52 нежелательных явления (НЯ) у 40/240 (16,67%) участников исследования. При этом частота НЯ в исследуемых группах была сопоставимой (табл. 4). Наиболее частыми НЯ среди пациентов обеих групп были: повышение уровня АЛТ – у 11 (4,5%) и АСТ – у 9 (3,75%) участников, диарея – у 13 (5,4%), тошнота – у 7 (2,9%) пациентов. Все НЯ имели транзиторный характер, нивелировались к концу наблюдения и не требовали отмены терапии. Серьезных нежелательных явлений в группе терапии молнупиравиром не отмечалось.

Молнупиравир продемонстрировал предсказуемый, благоприятный профиль безопасности в терапии взрослых амбулаторных нетяжелых пациентов с COVID-19. Особо хотелось бы отметить эффективность и безопасность молнупиравира у пациентов из групп риска, для которых быстрая элиминация вируса существенно улучшает прогноз заболевания, что демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Таким образом, по результатам проведенного клинического исследования российский препарат «молнупиравир» у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 продемонстрировал:

– четырёхкратное снижение риска ухудшения течения заболевания ко 2-й неделе наблюдения по сравнению со стандартной терапией;

- более быстрый регресс клинической симптоматики (полное клиническое выздоровление на 6-7-й день наблюдения зарегистрировано у 19% пациентов из группы терапии молнупиравиром против 6% из группы стандартной терапии);
- более быстрый темп элиминации вируса из организма (PHK SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки не определялась на 6-7-й день от начала терапии у 71,67% пациентов, получавших молнупиравир, против 58,33% больных в группе стандартной терапии);
- достоверное снижение частоты и выраженности таких симптомов COVID-19, как кашель, нарушение вкусовой чувствительности, уже на 6-7-й день от начала терапии.

Таблица 4

Нежелательные явления

Нежелательное явление	Количество случаев		
	всего (n = 236)	группа терапии молнупиравиром (n = 118)	группа стандартной терапии (n = 118)
Абдоминальный дискомфорт	3	1	2
Астения	1	0	1
Боль в верхних отделах живота	1	0	1
Головная боль	3	2	1
Диарея	13	8	5
Дисгевзия	1	1	0
Лейкоцитурия	1	0	1
Повышение систолического артериального давления	1	1	0
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	11	5	6
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	9	5	4
Тошнота	7	4	3
Частая дефекация	1	1	0
НЯ: Коронавирусная инфекция COVID-19	3	1	2
НЯ: Фибрилляция предсердий	1	1	0
ИТОГО	56	30	26

В крупном исследовании MOVE-OUT [11] с участием 1433 амбулаторных невакцинированных пациентов, имеющих факторы риска, инфицированных SARS-CoV-2, прием молнупиравира в сравнении со стандартной терапией был ассоциирован с 30% снижением риска госпитализации по любой причине или смерти, уменьшением аносмии и усталости, снижением вирусной нагрузки на 3-, 5- и 10-й дни.

Другое недавнее крупное рандомизированное исследование PANORAMIC [7] с участием пациентов с COVID-19, в том числе вакцинированных от SARS-CoV-2, показало, что раннее добавление молнупиравира к обычной терапии не уменьшило числа госпитализаций или летальных исходов (которые были и без того низкими в обеих группах – 1% vs 1%), однако ассоциировалось с более быстрым исчезновением симптомов (лихорадки, кашля, усталости и общего недомогания) и более быстрым клиническим выздоровлением по сравнению с таковым в группе стандартной терапии. Это более быстрое выздоровление согласовалось со снижением вирусной нагрузки у участников, получавших молнупиравир, по сравнению с аналогичным показателем в группе стандартной терапии. Так, вирусная нагрузка не определялась на 7-й день у 7/34 (21%) участников в группе терапии молнупиравиром и 1/39 (3%) в группе стандартной терапии ($p = 0,039$).

Результаты недавней работы A.K.C. Wai et al. [28] продемонстрировали, что прием молнупиравира пациентами с Covid-19 легкого и среднетяжелого течения ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин, вероятности неплановой госпитализации, а у госпитализированных пациентов – со значительным снижением вероятности повторной госпитализации (=отношение шансов 0,71, 95%-ный доверительный интервал 0,52–0,97, $p = 0,031$) и значительной экономией денежных средств.

Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с результатами работ иностранных коллег и позволяют заключить, что молнупиравир доказал свою безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность в сравнении с традиционной терапией, и доказывают целесообразность назначения его при первых проявлениях ОРВИ даже в отсутствии подтвержденного SARS-CoV-2 (за счет широкого спектра противовирусной активности) с учетом эпидемиологической обстановки, клинического статуса пациента и факторов риска.

Клиническое наблюдение. Пациентка М., 59 лет, диагноз «Новая коронавирусная инфекция подтвержденная, легкой степени тяжести. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II ст., контролируемая, гипертрофия левого желудочка, риск III (высокий)».

Заболела 13.01.2022 г. когда повысилась температура тела до 37,7°C, появились головная боль, боли в мышцах, заложенность носа, сухой кашель, боль в горле, потливость, общая слабость, потеря обоняния и вкуса. В анамнезе – тесный контакт с больным COVID-19. Участковым терапевтом 14.01.2022 г. заподозрен COVID-19. Также известно, что с 2017 г. отмечает повышение артериального давления (максимально до 170/95 мм рт. ст.), постоянно принимает дилтиазем 180 мг/сут и эналаприл 20 мг/сут. Привита от COVID-19 (Гам-Ковид-Вак) 15.02.2021.

Общее состояние ближе к удовлетворительному. Температура тела 37,7°C. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Индекс массы тела 22,31 кг/м². Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Запах духов не слышит (аносмия). Гиперемия зева, небных дужек. Язык чистый, влажный. Форма грудной клетки правильная, перкуторный звук ясный легочный, хрипы не выслушиваются. Дыхание при аускультации над всей площадью легких везикулярное, с частотой – 18 в мин. Тоны сердца ясные, чистые, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 в мин. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена.

Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) – положительный от 14.01.2022 г. Пациентке предложено участие в клиническом исследовании. Информированное согласие получено. В общем анализе крови лимфоцитоз **до 42%** и ускоренная СОЭ до **16 мм/ч**, при биохимическом исследовании крови – повышение уровня СРБ до **8 мг/л** (табл. 5). На ЭКГ от 14.01.2022 г. Ритм синусовый, правильный, с ЧСС 80 в мин. ЭОС отклонена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии левого желудочка. PQ = 0,16 с, QTc = 0,39 с.

Пациентка рандомизирована в группу терапии молнупиравиром. Препарат из расчета 800 мг дважды в день курсом 5 дней и дневник самонаблюдения выданы на руки. Назначен домашний режим, обильное щелочное питье, сосудосуживающие капли в нос и экстракт календулы лекарственной цветков экстракт + ромашки аптечной цветков экстракт + тысячелистника обыкновенного травы для приема внутрь

и местного применения для полоскания горла, амброксол по 30 мг 3 раза в день, парацетамол 500 мг при повышении температуры тела выше 38°C. Пациентка продолжала принимать эналаприл 20 мг в сутки и дилтиазем 180 мг в сутки.

Таблица 5

**Динамика лабораторно-инструментальных показателей пациента М.
в ходе терапии COVID-19 препаратом молнупиравир + патогенетическая,
симптоматическая терапия**

Показатель	День болезни		
	1-й	6-й	11-й
Гемоглобин, г/л	129	134	134
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,9	4,7	4,3
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	240	195	232
Гематокрит, %	38	38	38
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,1	7,3	6,8
Сегментоядерные, %	50	60	62
Лимфоциты, %	42	30	30
Моноциты, %	7	7	7
Базофилы	0	1	0
Эозинофилы, %	1	2	1
СОЭ, мм/ч	16	9	4
Билирубин общий, мкмоль/л	12,1	17	12,2
АЛТ, ед/л	20	17	15
АСТ, ед/л	37	32	23
Общий белок, г/л	75	73	72
Мочевина, ммоль/л	6,2	6,7	7,3
Креатинин, мкмоль/л	64	63	64
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,13	4,9	4,2
Щелочная фосфатаза, ед/л	158	154	151
СРБ, мг/л	8	0	0
Анализ мочи, отклонения от нормы	-	-	-

На фоне терапии отмечалась положительная динамика: на 3-и сутки произошла нормализация температуры тела, исчезла боль в горле, уменьшились заложенность носа, сухой кашель и потливость; на 6-е сутки появилось ощущение вкуса. На 7-е сутки лечения стала ощущать сильные запахи. По данным лабораторных анализов нормализовалось количество лимфоцитов, СОЭ, СРБ (табл. 5), получен отрицательный мазок на РНК SARS-CoV-2.

На 7-й день зафиксировано клиническое выздоровление.

При исследовании клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи на 11-й день наблюдения все показатели были в пределах референсных значений. Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 был отрицательным, показатели ЭКГ – без динамики.

Телефонные звонки на 14-, 21- и 28-й дни наблюдения выявили значительное улучшение самочувствия пациентки и отсутствие осложнений.

Приведенное клиническое наблюдение показывает эффективность и безопасность применения препарата молнупиравир в составе комплексной терапии COVID-19. Отмечены быстрое исчезновение симптомов заболевания, нормализация лабораторных показателей крови, свидетельствующих о купировании воспаления. Важными являются быстрая и стойкая элиминация вируса на 6-й день терапии, хорошая переносимость препарата, отсутствие гепато-

нефро- и кардиотоксичности, отсутствие прогрессирования заболевания, несмотря на имеющийся у пациентки фактор риска тяжелого течения COVID-19.

Выводы. Применение молнупиравира у амбулаторных нетяжелых пациентов с COVID-19 ассоциировано с уменьшением выраженности симптомов заболевания, быстрым клиническим и вирусологическим выздоровлением, возможностью профилактики прогрессирования заболевания, хорошей переносимостью препарата, в том числе при коморбидной патологии, потенциальным снижением числа обращений за медицинской помощью и нагрузки на первичное звено здравоохранения. Результаты собственного исследования и данные литературы свидетельствуют о клинической и фармакоэкономической целесообразности применения препарата молнупиравир для лечения амбулаторных взрослых пациентов с COVID-19 независимо от вакцинального статуса и лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2.

Литература

1. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрава России (версия 17 от 14.12.2022) [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 10.05.2023).
2. Изучение отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом / О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская и др. // Фармация и фармакология, 2022. Т. 10, № 2. С. 217–228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Эсперавир® (молнупиравир) [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef (дата обращения: 10.05.2023).
4. Открытое многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Эсперавир (молнупиравир), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослых пациентов с COVID-19. Протокол исследования: № MOL-112021 [Электронный ресурс]. URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05595824>.
5. Структура смертности пациентов амбулаторного центра в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.В. Бахитов, С.П. Алиев, В.М. Марцинкевич и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 2. С. 67–76. DOI: 10.24412/23-12-2935-2022-2-67-76.
6. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация, 2022. Т. 4, № 1. С. 14–36. DOI: 10.35425/rehab 104997.
7. Butler C.C., Hobbs F.D.R., Gbinigie O.A. et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*, 2023, vol. 401(10373), pp. 281–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1).
8. Fischer W.A., Eron J.J. Jr., Holman W. et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*, 2022, vol. 14(628), p. 7430. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7430>.
9. Guo X., Jie Y., Ye Y. et al. Upper Respiratory Tract Viral Ribonucleic Acid Load at Hospital Admission Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Disease Severity. *Open Forum Infect Dis*, 2020, vol. 7(7), p. 282. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa282>.
10. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*, 2021, vol. 19(7), pp. 409–424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-07>.
11. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2022, vol. 386(6), pp. 509–520. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
12. Jiang S., Xia S., Ying T. et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol*, 2020, vol. 17(5), p. 554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0372-4>.
13. Khoo S.H., Fitzgerald R., Fletcher T. et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*, 2021, vol. 76(12), pp. 3286–3295. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>.

14. Khoo S.H., Fitzgerald R., Saunders G. et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2023, vol. 23(2), pp. 183–195. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00644-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00644-2).
15. Lamontagne F., Agarwal A., Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*, 2020, vol. 370, p. 3379. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, vol. 142(1), pp. 68–78. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549).
17. Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A., et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2021, vol. 73(11), pp. 4197–4205. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.
18. Malone B., Campbell E.A. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, vol. 28(9), pp. 706–708. DOI: [10.1038/s41594-021-00657-8](https://doi.org/10.1038/s41594-021-00657-8).
19. Mostafavi E., Dubey A.K., Teodori L. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: A next phase of the COVID-19 pandemic and a call to arms for system sciences and precision medicine. *MedComm*, 2022, vol. 3(1), p. 119. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.119>.
20. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. WHO Solidarity Trial Consortium, Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 2021, vol. 384(6), pp. 497–511. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
21. Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, vol. 10(1), p. 00909. DOI: [10.1002/prp2.909](https://doi.org/10.1002/prp2.909).
22. Rosenke K., Hansen F., Schwarz B. et al. Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Nat Commun*, 2021, vol. 12(1), p. 2295. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22580-8>.
23. Shanmugaraj B., Malla A., Khorattanakulchai N., Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 omicron variant: Could it be another threat? *J Med Virol*, 2022, vol. 94(4), pp. 1284–1288. DOI: [10.1002/jmv.27532](https://doi.org/10.1002/jmv.27532).
24. Susilo R., Hidayati N. R., Asmarandani D., Fadhillah D. Study of the severity and early antiviral treatment for the duration of the recovery COVID-19 patients. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 2022, vol. 9(1), pp. 20–26. DOI: [10.31603/pharmacy.v9i1.7916](https://doi.org/10.31603/pharmacy.v9i1.7916).
25. Toots M., Yoon J.J., Cox R.M. et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med*, 2019, vol. 11(515), p. 5866. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax5866>.
26. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*, 2021, vol. 375, n2943. DOI: [10.1136/bmj.n2943](https://doi.org/10.1136/bmj.n2943).
27. Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E. et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*, 2021, vol. 591(7850), pp. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w>.
28. Wai A.K., Chan C.Y., Cheung A.W. et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, vol. 30, p. 100602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100602>.
29. Yuanlin He, Xin Xu, Qun Lu et al. High viral load suggests increased COVID-19 severity in a longitudinal cohort, 2020, PREPRINT (Version 1) available at *Research Square* [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-34267/v1>].
30. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 2020, vol. 81(2), pp. 16–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

БАЛЫКОВА ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (larisabalukova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>).

ПШЕНИЧНАЯ НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, Москва (natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>).

ОМАРОВА ХАДИЖАТ ГАДЖИЕВНА – кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, Москва (omarova@cmd.su; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>).

ПУШКАРЬ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, член академического консорциума академического содружества по изучению COVID-19,

главный внештатный специалист-уролог Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Россия, Москва (pushkardm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>).

ЗАСЛАВСКАЯ КИРА ЯКОВЛЕВНА – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацевцией медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (kiryonok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>).

ЗЕМСКОВ ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (dizem1978@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>).

ТАГАНОВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (matis87177@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>).

БЕЛЫЙ ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Россия, Москва (pbely@ncpharm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>).

ГОРЕЛОВ АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (zdn@pcr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>).

КОЗЛОВ ЕВГЕНИЙ ДМИТРИЕВИЧ – старший преподаватель кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (dr.kozlov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>).

ШЕПЕЛЕВА ОЛЬГА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (shepeleva-oi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-2787>).

ПРЕКИНА ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (vprekina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-722X>).

СЕМЕНОВА ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (yelenadan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-7110>).

Larisa A. BALYKOVA, Natalia Yu. PSHENICHNAYA,
Khadizhat G. OMAROVA, Dmitrii Yu. PUSHKAR,
Kira Ya. ZASLAVSKAIA, Dmitrii N. ZEMSKOV, Aleksei V. TAGANOV,
Petr A. BELYI, Aleksandr V. GORELOV, Evgenii D. KOZLOV,
Olga I. SHEPELEVA, Valentina I. PREKINA, Elena V. SEMENOVA

ETIOTROPIC THERAPY OF MILD COVID-19 IN OUTPATIENT PATIENTS: MOLNUPIRAVIR IS IN FOCUS

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, etiotropic therapy, disease progression, Molnupiravir, virus elimination.

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of the drug Molnupiravir in adult outpatients with mild Covid-19.

Materials and methods. A randomized comparative open clinical trial of Molnupiravir (800 mg twice daily for 5 days in addition to symptomatic/pathogenetic therapy) was conducted in confirmed COVID-19 in comparison with a standard therapy. 240 patients (average age –

43.5 years; 70% had risk factors) were randomized in a 1:1 ratio to the Molnupiravir group and the standard therapy group. Clinical efficacy was assessed based on the analysis of the patient's daily diary, physical examination data and SARS-CoV-2 RNA in the smear from the oropharynx and nasopharynx. The primary endpoint was the proportion of patients with the transition of COVID-19 course to a more severe degree relative to the initial state 2 weeks after the onset of the disease. Significance was assessed using a two-sided version of the Fisher Exact test.

Results. Molnupiravir: a) reduced the risk of disease progression by 4 times by the 14th–15th day of follow-up, compared with the risk in the control group (2.5% and 10% of patients, respectively, $p = 0.0149$); b) accelerated virus elimination by the 6th–7th day of follow-up (71.67% vs. 58.33%, respectively); c) accelerated clinical recovery (which by day 6-7 had 19% of patients in the Molnupiravir group, and 6% of patients on standard therapy); d) reduced the frequency and severity of COVID-19 symptoms: cough, ageusia. The incidence of adverse events in the study participants was comparable.

Conclusions. Molnupiravir administration reduces the risk of COVID-19 progression to a severe course, reduces the severity of COVID-19 clinical manifestations, probably by accelerating the virus elimination. The data obtained indicate feasibility of using Molnupiravir for COVID-19 treatment on an outpatient basis.

References

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Minzdrava Rossii (versiya 17 ot 14.12.2022)* [Interim guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) in Russia (version 17 of 12/14/2022)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/2-52/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (Accessed 10 May 2023).
2. Radaeva O.A., Balykova L.A., Zaslavskaya K.Ya. et al. *Izuchenie otdalennykh kliniko-patogeneticheskikh effektov protivovirusnogo lekarstvennogo preparata na osnove favipiravira v postkovidnom periode u patsientov s metabolicheskim sindromom* [Study of long-term clinical and pathogenetic effects of favipiravir-based anti-viral drug in patients with metabolic syndrome in post-covid period]. *Farmatsiya i farmakologiya*, 2022, no. 10(2), pp. 217–228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228.
3. *Instruktsiya po primeniyu lekarstvennogo preparata Esperavir® (molnupiravir)* [Instructions for use of the drug Esperavir® (molnupiravir)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?-routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef (Accessed 10 May 2023).
4. *Otkrytoe mnogotsentrovoye issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata Esperavir® (molnupiravir), kapsuly (OOO «PROMOMED RUS», Rossiya) u vzrosloi populyatsii s COVID-19. Protokol issledovaniya: № MOL-112021* [Open Multicenter Study for Assessment of Efficacy and Safety of the the Drug Esperavir® (Molnupiravir), Capsules (PROMOMED RUS LLC, Russia) in Adult Patients With COVID-19. Clinical Trial Protocol: No. MOL-112021]. Available at: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05595824> (Accessed 10 May 2023).
5. Bakhitov V.V., Aliev S.R., Martsinkevich V.M. et al. *Struktura smertnosti patsientov ambulatornogo tsentra v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)* [Structure of mortality among patients of an outpatient center during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Sovremennyye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoj statistiki*, 2022, no. 2, pp. 67–76. DOI: 10.24-412/2312-2935-2022-2-67-76.
6. Shcherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. *Faktory riska tyazhelogo techeniya i letalnogo iskhoda COVID-19* [Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*, 2022, no. 4(1), pp. 14–36. DOI: 10.35425/rehab 104997.
7. Butler C.C., Hobbs F.D.R., Gbinigie O.A. et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*, 2023, vol. 401(10373), pp. 281–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1).
8. Fischer W.A., Eron J.J. Jr., Holman W. et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*, 2022, vol. 14(628), p. 7430. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7430>.
9. Guo X., Jie Y., Ye Y. et al. Upper Respiratory Tract Viral Ribonucleic Acid Load at Hospital Admission Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Disease Severity. *Open Forum Infect Dis*, 2020, vol. 7(7), p. 282. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa282>.
10. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*, 2021, vol. 19(7), pp. 409–424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-07>.
11. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2022, vol. 386(6), pp. 509–520. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.

12. Jiang S., Xia S., Ying T. et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol*, 2020, vol. 17(5), p. 554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0372-4>.
13. Khoo S.H., Fitzgerald R., Fletcher T. et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*, 2021, vol. 76(12), pp. 3286–3295. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>.
14. Khoo S.H., Fitzgerald R., Saunders G. et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2023, vol. 23(2), pp. 183–195. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00644-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00644-2).
15. Lamontagne F., Agarwal A., Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*, 2020, vol. 370, p. 3379. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, vol. 142(1), pp. 68–78. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549).
17. Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A., et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2021, vol. 73(11), pp. 4197–4205. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.
18. Malone B., Campbell E.A. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, vol. 28(9), pp. 706–708. DOI: [10.1038/s41594-021-00657-8](https://doi.org/10.1038/s41594-021-00657-8).
19. Mostafavi E., Dubey A.K., Teodori L. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: A next phase of the COVID-19 pandemic and a call to arms for system sciences and precision medicine. *MedComm*, 2022, vol. 3(1), p. 119. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.119>.
20. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. WHO Solidarity Trial Consortium, Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 2021, vol. 384(6), pp. 497–511. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
21. Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, vol. 10(1), p. 00909. DOI: [10.1002/prp2.909](https://doi.org/10.1002/prp2.909).
22. Rosenke K., Hansen F., Schwarz B. et al. Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Nat Commun*, 2021, vol. 12(1), p. 2295. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22580-8>.
23. Shanmugaraj B., Malla A., Khorattanakulchai N., Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 omicron variant: Could it be another threat? *J Med Virol*, 2022, vol. 94(4), pp. 1284–1288. DOI: [10.1002/jmv.27532](https://doi.org/10.1002/jmv.27532).
24. Susilo R., Hidayati N. R., Asmarandani D., Fadhilah D. Study of the severity and early antiviral treatment for the duration of the recovery COVID-19 patients. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 2022, vol. 9(1), pp. 20–26. DOI: [10.31603/pharmacy.v9i1.7916](https://doi.org/10.31603/pharmacy.v9i1.7916).
25. Toots M., Yoon J.J., Cox R.M. et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med*, 2019, vol. 11(515), p. 5866. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax5866>.
26. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*, 2021, vol. 375, n2943. DOI: [10.1136/bmj.n2943](https://doi.org/10.1136/bmj.n2943).
27. Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E. et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*, 2021, vol. 591(7850), pp. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w>.
28. Wai A.K., Chan C.Y., Cheung A.W. et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, vol. 30, p. 100602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100602>.
29. Yuanlin He, Xin Xu, Qun Lu et al. High viral load suggests increased COVID-19 severity in a longitudinal cohort, 2020, PREPRINT (Version 1) available at *Research Square* [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-34267/v1>].
30. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 2020, vol. 81(2), pp. 16–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

LARISA A. BALKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Medicine Institute, Head of the Pediatrics Department, National Research Ogarov Mordovia State University, Russia, Saransk (larisabalkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>).

NATALIA YU. PSHENICHNAYA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia, Moscow (pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>).

KHADIZHAT G. OMAROVA – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Research Department, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on

Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia, Moscow (omarova@cmd.su; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>).

DMITRII Yu. PUSHKAR – Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Academic Consortium of the Academic Community for the Study of COVID-19, Chief Freelance Urologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Urology Department, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Russia, Moscow (pushkardm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>).

KIRA Ya. ZASLAVSKAIA – Assistant Lecturer, Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry with the Course of Organization and Management of Pharmacy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (kiryonok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>).

DMITRII N. ZEMSKOV – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Course in Pharmaceutical Technology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (dizem1978@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>).

ALEKSEI V. TAGANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Dermatovenerology with a Course of Cosmetology, Faculty of Continuous Medical Education, Institute of Medicine, RUDN University, Russia, Moscow (matis87177@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>).

PETR A. BELYI – Candidate of Medical Sciences, Senior Laboratory Assistant, Department of Propeaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Russia, Moscow (pbely@ncpharm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>).

ALEKSANDR V. GORELOV – Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Professor, Department of Pediatric Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, Moscow (zdn@pcr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>).

EVGENII D. KOZLOV – Senior Lecturer, Department of Outpatient Therapy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (dr.kozlov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>).

OLGA I. SHEPELEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (shepeleva-oi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-2787>).

VALENTINA I. PREKINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (vprekina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-722X>).

ELENA V. SEMENOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Course in Pharmaceutical Technology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (yelenadan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-7110>).

Формат цитирования: Балыкова Л.А., Пшеничная Н.Ю., Омарова Х.Г., Пушкарь Д.Ю., Заславская К.Я., Земсков Д.Н., Таганов А.В., Белый П.А., Горелов А.В., Козлов Е.Д., Шепелева О.И., Прекина В.И., Семенова Е.В. Этиотропная терапия нетяжелого COVID-19 у амбулаторных пациентов: в фокусе молниупиравир [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 1–15. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-1-15.

УДК 616.89-008.12
ББК 58.1

А.В. ГОЛЕНКОВ

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УБИЙСТВ В ЧУВАШИИ (2011–2020 ГОДЫ)

Ключевые слова: психические расстройства, невменяемость, убийства, алкогольное опьянение, Чувашия (Россия).

Убийства являются одной из важных причин смертности населения России, а большинство агрессоров страдают психическими расстройствами.

Цель исследования – изучение структуры психических расстройств убийц и ее особенностей в Чувашии в 2011–2020 гг.

Материалы и методы. На судебно-психиатрической экспертизе обследовано 507 убийц (409 мужчин и 98 женщин) в возрасте от 15 до 83 лет (средний возраст – $40,65 \pm 13,82$ года). Учитывались психические расстройства, медико-социальные и криминальные показатели убийц, а также 507 жертв.

Результаты. 474 убийств совершены одиночно, 14 – в группе из 2-4 человек; обычные убийства составили 96,5%, с двумя и более жертвами – 3,5%. Постгомицидные самоубийства у агрессоров наблюдались в 2,5%. Психические расстройства квалифицировались на судебно-психиатрической экспертизе у 72,6% испытуемых, чаще всего алкогольная зависимость (20,1%), особенно среди женщин (27,6%). Из других психических расстройств отмечались: личностные расстройства (13,8%), органические психические расстройства (12,8%), шизофрения (6,3%), умственная отсталость (2,8%) и коморбидные психические расстройства (16,8%). Невменяемыми признаны 10,5%, чаще всего больные шизофренией и органическими психическими расстройствами. Орудиями (способом) убийств в 94% случаев являлись колюще-режущие предметы, «тупое оружие» и удушение. Женщины достоверно чаще прибегали к «холодному оружию», а мужчины – к «тупому оружию». Более 40% жертв составили члены семьи, более 50% – знакомые, друзья и только 6,3% оказались незнакомыми людьми. Женщины достоверно чаще убивали своих супругов (сожителей и др.) и детей, а мужчины – знакомых. В состоянии алкогольного опьянения в момент убийства было 84,0% преступников. Выпивали вместе и агрессор, и жертва в 59% случаев. Невменяемые убийцы (с выраженными психическими расстройствами) были существенно старше, имели более низкий уровень образования, семейный статус, наследственную отягощенность психическими расстройствами, различные органические вредности, чаще убивали двух и более жертв, совершали постгомицидные самоубийства (7,5%).

Выводы. Почти $\frac{3}{4}$ всех убийц имели психические расстройства, а каждый пятый – психические расстройства вследствие злоупотребления алкоголем. Ведущей причиной убийств являлись конфликты, возникающие между знакомыми людьми и/или членами семьи на фоне алкогольного опьянения. Определенную роль играли криминальный опыт участников инцидента, длительные неприязненные отношения, готовность к нанесению телесных повреждений жертве и убийству другого человека.

Актуальность. Для российской демографии проблема убийств является весьма актуальной в связи с высокими показателями распространенности этой причины смерти по сравнению с таковыми в других странах Европы и мира [5]. Несмотря на существенное снижение смертности от убийств в последние годы в нашей стране, она вносит существенный вклад в структуру смертности от внешних причин [3].

Одной из основных причин убийств являются психические расстройства (ПР) [10, 11, 15, 17], которые коррелируют с разными формами насилия и другими преступлениями против личности (против жизни и здоровья) [2]. Имеются свидетельства того, что лица с выраженными ПР в 4–10 раз чаще совершают убийства по сравнению с людьми без ПР [22]. В частности, более всего способствуют этому психотические нарушения [9, 16, 20], особенно у больных шизофренией [7, 12, 21]. Кроме того, повышенный риск агрессивного и/или гомицидного поведения

имеют психически больные лица с расстройствами личности и злоупотребляющие психоактивными веществами [8, 17, 19]. Однако структура ПР убийц может отличаться не только в разных регионах мира [10, 13, 14, 16], но и даже в пределах одной страны в связи с их социокультурной дифференциацией [2], позитивными и негативными тенденциями в сфере общественного психического здоровья населения России [6].

Наши предыдущие исследования убийств в Чувашии затрагивали период с 1981 по 2010 г. [11]. В последние годы это вид преступлений в республике существенно снизился в первую очередь благодаря сокращению потребления населением алкогольных напитков и некоторому улучшению социально-экономических показателей [12].

Цель исследования – изучение структуры ПР убийц и ее особенностей в Чувашии в 2011–2020 гг.

Материалы и методы. На судебно-психиатрической экспертизе (СПЭ) в 2011–2020 гг. в Республиканской психиатрической больнице в г. Чебоксары обследовано 507 убийц (409 мужчин и 98 женщин) в возрасте от 15 до 83 лет (средний возраст – $40,65 \pm 13,82$ года). Учитывались ПР испытуемых, их медико-социальные (пол, возраст, уровень образования, семейное положение, перенесенные заболевания, наследственная психопатологическая отягощенность) и криминальные показатели (наличие опьянения в момент преступления, судимость агрессора, убийства в прошлом, орудия агрессии, сокрытие, наличие соучастников, число жертв, самоубийство после убийства), а также пол, возраст и взаимоотношение жертв с агрессором.

Критериями включения в исследования являлись случаи умышленного причинения смерти другому человеку с квалификацией их по ст. 105 (убийство) Уголовного кодекса Российской Федерации (УК РФ). Критериями исключения из исследования были случаи обвинения по другим статьям УК РФ, незаконченной СПЭ и убийства, совершенные ранее 2011 г. или позднее 2020 г.

Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (расчет среднего значения – M , стандартного отклонения – SD) и χ^2 -распределения. Когда один или несколько показателей были ≤ 5 , использовали поправку Йейтса.

Результаты исследования. В Чувашии за 10 лет (2011–2020 гг.) СПЭ проведена 507 убийцам по 488 убийствам, в которых жертвами оказались 507 человек (68,6% мужского пола, 31,4% – женского; детей – 5,3%). 474 убийства совершены единолично, 14 – в группе из 2–4 человек; обычные убийства составили 96,5%, с двумя и более жертвами – 3,5%. Постгомицидные самоубийства [1] у агрессоров наблюдались в 12 случаях (2,5%). В городской местности совершено 52,9% убийств, в сельской – 47,1%.

Ранее судимых было 59,8% (мужчин больше, чем женщин; 66,3% vs 32,7%; $\chi^2 = 37,130$, $df = 1$; $p < 0,001$), в том числе многократно – 41,8% (среди мужчин – 47,9% vs 16,3% у женщин; $\chi^2 = 32,437$, $df = 1$; $p < 0,001$); повторное убийство совершили 8,1% агрессоров.

В состоянии алкогольного опьянения в момент убийства было 84,0% преступников (мужчин больше, чем женщин – 85,8% vs 76,5%; $\chi^2 = 5,081$, $df = 1$; $p = 0,024$). Выпивали вместе: агрессор и жертва в 59% случаев; употребляли различные суррогаты алкоголя 27,0%. В случаях убийств, совершенных женщинами, жертва чаще оказывалась в состоянии опьянения (77,1% vs 64,7%; $\chi^2 = 5,385$, $df = 1$; $p = 0,020$).

Как видно из табл. 1, те или иные ПР имели 72,6% испытуемых, чаще всего алкогольную зависимость (20,1%). Невменяемыми были признаны 10,5%. У женщин достоверно чаще диагностировалась алкогольная зависимость ($\chi^2 = 4,176$, $df = 1$; $p = 0,041$), у мужчин несколько чаще (и только в выборке из 368 лиц с ПР) – органические ПР ($\chi^2 = 3,881$, $df = 1$; $p = 0,048$).

Таблица 1

ПР у испытуемых на СПЭ, %

Группа ПР	Оба пола	Мужчины	Женщины
Алкогольная зависимость	20,1	18,4	27,6
Личностные расстройства	13,8	14,4	11,2
Органические ПР	12,8	14,2	7,1
Шизофрения	6,3	6,1	7,1
Умственная отсталость	2,8	2,7	3,1
Коморбидные ПР	16,8	16,6	17,4
Без ПР	27,4	27,6	26,5
Всего	100,0	100,0	100,0

От уголовной ответственности освобождались и направлялись на принудительное лечение в специализированные психиатрические стационары с постоянным и интенсивным наблюдением больные с шизофренией (в 100%), органическими ПР (23,1%), умственной отсталостью (28,6%) и коморбидными ПР (2,4%). Психопатологическими механизмами по М.М. Мальцевой, у них являлись: бредовая мотивация, императивные галлюцинации и автоматизмы, интеллектуальная несостоятельность, эмоциональная бесконтрольность, дефицит высших эмоций, извращенность и расторможенность влечений [4].

Орудиями (способом) убийств в 94% случаев являлись колюще-режущие предметы, «тупое оружие» и удушение; на все прочие методы в сумме пришлось 6% (табл. 2). Женщины достоверно чаще прибегали к «холодному оружию» ($\chi^2 = 12,663$, $df = 1$; $p < 0,001$), а мужчины – к избиению, в том числе с использованием твердых предметов (молоток, палки и другие тупые предметы с повреждениями от прямой механической силы) ($\chi^2 = 8,256$, $df = 1$; $p = 0,004$).

Таблица 2

Используемые способы (орудия) убийств, %

Орудие (способ) убийства	Оба пола	Мужчины	Женщины
«Холодное оружие» (колюще-режущие предметы)	61,1	57,4	77,1
«Тупое оружие» (избиение, удары и др.)	19,9	22,4	9,4
Удушение	13,0	13,6	10,4
Огнестрельное оружие	1,6	2,0	–
Прочее	1,8	1,7	2,1
Несколько орудий	2,6	2,9	1,0
Всего	100,0	100,0	100,0

Как видно из табл. 3, более 40% жертв составили члены семьи и родственники, более 50% – знакомые, друзья, соседи и только 6,3% оказались случайными (незнакомыми) людьми. Женщины достоверно чаще убивали своих супругов (сожителей, любовников и др.) ($\chi^2 = 66,935$, $df = 1$; $p < 0,001$) и детей ($\chi^2 = 8,834$, $df = 1$; $p = 0,002$), а мужчины – знакомых ($\chi^2 = 40,570$, $df = 1$; $p < 0,001$).

Разделение всех убийц для анализа на три группы (без ПР, вменяемых лиц с ПР и невменяемых вследствие психической патологии) показало, что невменяемые были самыми возрастными людьми (средний возраст – $44,16 \pm 15,58$ года), среди которых больше всего лиц в возрасте 60 лет и старше

($\chi^2 = 16,382$; $df = 2$; $p < 0,001$). Они также имели самый низкий уровень образования ($\chi^2 = 40,153$; $df = 6$; $p < 0,001$), психопатологическую отягощенность (39,6%; $\chi^2 = 15,384$; $df = 2$; $p < 0,001$), чаще были одинокими (не имели собственной семьи) ($\chi^2 = 14,343$; $df = 6$; $p = 0,026$), в прошлом перенесли какие-то органические вредности ($\chi^2 = 14,857$; $df = 2$; $p < 0,001$), убивали двух и более лиц (9,4% vs 2,2% и 2,9%, $\chi^2 = 6,899$; $df = 2$; $p = 0,031$), совершали постгомицидные самоубийства (7,5%; $\chi^2 = 7,009$; $df = 2$; $p = 0,003$) и, как правило, направлялись на стационарную СПЭ (53,7%; $\chi^2 = 20,542$; $df = 2$; $p < 0,001$). Вменяемые лица с ПР чаще страдали алкогольной зависимостью (32,4%; $\chi^2 = 23,742$; $df = 2$; $p < 0,001$), личностными расстройствами (21,9%; $\chi^2 = 13,137$; $df = 2$; $p < 0,001$) и коморбидными ПР (26,7%; $\chi^2 = 17,109$; $df = 2$; $p < 0,001$), имели судимость ($\chi^2 = 66,068$; $df = 2$; $p < 0,001$), убийства совершали в состоянии алкогольного опьянения ($\chi^2 = 58,218$; $df = 2$; $p < 0,001$), употребляя различные суррогаты алкоголя ($\chi^2 = 14,061$; $df = 2$; $p < 0,001$), а агрессию направляли на своих собутыльников, с которыми вместе употребляли спиртное ($\chi^2 = 19,281$; $df = 2$; $p < 0,001$).

Таблица 3

Жертвы убийств, %

Жертва убийства	Оба пола	Мужчины	Женщины
Супруги (сожителю, партнеры)	22,7	15,3	54,1
Родители	7,5	7,1	9,4
Родственники	8,1	9,0	4,2
Знакомые, друзья, соседи	50,1	56,9	20,8
Незнакомые	6,3	7,8	–
Дети	5,3	3,9	11,5
Всего	100,0	100,0	100,0

Причинами убийств являлись: ссоры, конфликты и драки – в 82,6%, различные проявления ПР (психопатологические механизмы агрессивного поведения по [4]) – в 11,1%, ревность – в 1,6%, материальная выгода – в 1,2%, месть – в 1,2%, сокрытие другого деликта (чаще всего, изнасилования) – в 1,0%, злость, несдержанность по отношению к ребенку («плохой поведенческий контроль») – в 0,8%, mercy killing (убийство из сострадания) – в 0,4%. Злоупотребление алкоголем (употребление преимущественно крепких алкогольных напитков в больших дозах) вызывает серьезные психотоксические эффекты, которые приводят к крайне агрессивному поведению, заканчивающиеся физическим насилием и убийством, особенно у лиц с ПР [11, 17, 19].

Обсуждение. Настоящее исследование основывалось на репрезентативной выборке из 507 убийц, обследованных комиссией экспертов на СПЭ в течение 10 лет, что является своеобразным научным стандартом таких работ [10, 16, 17, 20, 21]. Собранные нами находки подтверждают ранее обнаруженные закономерности о структуре ПР у убийц в Чувашии, орудиях и жертвах агрессии, алкогольном опьянении и др. [11]. Между тем частота психической патологии у испытуемых агрессоров в 2011–2020 гг. выросла с 46,7% до 72,6%. Причинами этого скорее всего являются более точная диагностика ПР за счет лучшего сбора сведений на подэкспертных, дальнейшее развитие психиатрической службы в республике с ростом ее ресурсов, более частое проведение стационарной СПЭ. Однако в ряде случаев неполнота либо отсутствие данных об испытуемых, короткое время наблюдения не позволили обосновать наличие ПР на амбулаторной СПЭ [12]. Анализ показал, что по сравнению

с предыдущим исследованием стали чаще проводиться посмертные СПЭ, особенно в случаях убийств с последующим самоубийством преступника [1].

Показатели в 70% ПР и более у убийц встречаются в литературе [10]. Причем большинство этих случаев связано с употреблением психоактивных веществ [7]. А. Putkonen et al. обнаружили 74% таких наркологических больных среди преступников, совершивших убийство или покушавшихся на убийство [19]. Т. Palijan et al. пишут о связи между ПР и сопутствующим злоупотреблением психоактивными веществами в 50-80% уголовных дел на СПЭ [17]. ПР увеличивает риск убийства в два раза у мужчин и в шесть раз у женщин. Шизофрения без алкоголизма увеличила отношение шансов более чем в семь раз; шизофрения с сопутствующим алкоголизмом в 17 раз. Вообще, от 30 до 70% убийц имели ПР [21].

Значения, близкие нашему (10,5%), среди признанных невменяемыми лиц, совершивших убийство, также в целом находят подтверждение в литературе. В судах Австралии с 1993 по 2016 г. 7,8% преступников (из 2159) были освобождены от уголовного наказания в связи с выраженными ПР (психозами и шизофренией) [16]. В обзоре литературы по матереубийству 13,6% правонарушителей были признаны невиновными по причине невменяемости из-за ПР, а 25,9% правонарушителей понесли «меньшую уголовную ответственность» (ограниченную вменяемость) [9].

Неумеренное употребление алкоголя агрессорами и, соответственно, ведущая роль ПР вследствие этого психоактивного вещества, нередко в сочетании с другими ПР, являются одними из главных факторов совершения убийств в Чувашии. Кроме крепких алкогольных напитков (преимущественно водка) нужно указать употребление агрессорами и жертвами суррогатов алкоголя (самогон, лекарственные формы для наружного применения, препараты химии, косметические средства) в 27,0% случаев. Опьянение от них наступает быстрее и длится дольше, протекает с двигательным возбуждением, агрессивными действиями и утратой способности контролировать свое поведение [11].

Колюще-режущие предметы, тупое оружие и удушение являются наиболее распространенными способами убийств во многих странах мира [14, 15, 18, 23]. Какой-либо связи между орудиями агрессии и психопатологией, по аналогии с таковыми в зарубежных исследованиях, нам выявить не удалось [15]. Несмотря на редкость использования огнестрельного оружия убийцами, его частота может возрастать при совершении постгомицидных самоубийств и двойных (массовых) убийц [1]. Получил подтверждения факт знакомства агрессора и жертвы при большинстве убийств [7], как и более частое убийство своих супругов и детей женщинами [13].

Выводы. Большинство (почти $\frac{3}{4}$) убийств в Чувашии совершаются лицами, страдающими различными ПР, но число невменяемых остается стабильным (около 10%) на протяжении длительного периода времени, как и структура психической патологии (шесть перечисленных групп ПР). Велика доля таких преступлений, совершенных в состоянии алкогольного опьянения, ранее судимыми лицами трудоспособного возраста по причине ссор и межличностных конфликтов. Убийства совершаются различными подручными средствами с направленностью агрессии на лиц из ближайшего окружения. Невыраженная психическая патология в сочетании с употреблением крепкого алкоголя являются на сегодняшний день ведущими причинами криминальной агрессии в республике.

Литература

1. *Голенков А.В.* Постгомицидные самоубийства // Суицидология. 2018. Т. 9, № 3(32). С. 3–15. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-3-15.
2. *Кандрычин С.В.* Смертность от внешних причин и социокультурная дифференциация российских регионов // Проблемы развития территории. 2017. № 3(89). С. 78–91.
3. *Кашепов А.В.* Социально-экономические факторы смертности в период с 2000 по 2020 гг. // Социально-трудовые исследования. 2020. № 3(40). С. 18–30. DOI: 10.34022/2658-3712-2020-40-3-18-30.
4. *Мальцева М.М.* Психопатологические механизмы общественно опасных действий больных с психическими расстройствами / Руководство по судебной психиатрии в 2 т.: практ. пособие / под ред. А.А. Ткаченко. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Юрайт, 2023. Т. 2. С. 213-226.
5. Потери российского населения от внешних причин и специфика их учета / В.Г. Семёнова, А.Е. Иванова, Т.П. Сабгайда и др. // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. Т. 67, № 2. С. 7. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-7.
6. *Шматова Ю.Е.* Позитивные и негативные тенденции в сфере общественного психического здоровья населения России в 2005–2018 годах // Society and Security Insights. 2020. Т. 3, № 4. С. 202–214. DOI: 10.14258/ssi(2020)4-16.
7. *Almomen Z.A., Alqahtani A.H., Alafghani L.A. et al.* Homicide in Relation to Mental Illness: Stigma Versus Reality. *Cureus.*, 2022, vol. 14(12), e32924. DOI: 10.7759/cureus.32924.
8. *Carabellese F., Felthous A.R., Mandarelli G. et al.* Women and Men who Committed Murder: Male/Female Psychopathic Homicides. *J. Forensic Sci.*, 2020, vol. 65(5), pp. 1619–1626. DOI: 10.1111/1556-4029.14450.
9. *Feola A., Ciamarra P., Mascolo P. et al.* Matricide and psychiatric evaluation: An update. *Leg. Med. (Tokyo)*, 2023, vol. 63, 102258. DOI: 10.1016/j.legalmed.2023.102258.
10. *Gajic Z., Milatovic J., Golubovic B. et al.* Sociodemographic and psychiatric characteristics among homicide offenders in Serbia – the province of Vojvodina (1996-2005). *Med. Pregl.*, 2016, vol. 69(7-8), pp. 224–229. DOI: 10.2298/mpns1608224g.
11. *Golenkov A., Large M., Nielssen O., Tsymbalova A.* Homicide and mental disorder in a region with a high homicide rate. *Asian J. Psychiatr.*, 2016, vol. 23, pp. 87–92. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.07.015.
12. *Golenkov A., Large M., Nielssen O., Tsymbalova A.* Forty-year study of rates of homicide by people with schizophrenia and other homicides in the Chuvash Republic of the Russian Federation. *BJPsych. Open*, 2022, 8, no 1, pp. A406. DOI: 10.1192/bjo.2021.1048.
13. *Kazemian K., Raymond S., Azoulay M., Gasman I.* Homicides committed by women with mental disorders: A descriptive study conducted in a French secure unit. *J. Forensic Sci.*, 2023, vol. 68(2), pp. 568–577. DOI: 10.1111/1556-4029.15207.
14. *Kidd S.H., Hughes N.S., Crichton J.H.* Kitchen knives and homicide: a systematic study of people charged with murder in the Lothian and Borders region of Scotland. *Med. Sci. Law*, 2014, vol. 54(3), pp. 167–173. DOI: 10.1177/0025802413496409.
15. *Minero V.A., Barker E., Bedford R.* Method of homicide and severe mental illness: A systematic review. *Aggress. Violent Behav.*, 2017, vol. 37, pp. 52–62. DOI: 10.1016/j.avb.2017.09.007.
16. *Nielssen O., Lyons G., Oldfield K. et al.* Rates of homicide and homicide associated with severe mental illness in NSW between 1993 and 2016. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2022, vol. 56(7), pp. 836–843. DOI: 10.1177/00048674211040016.
17. *Palijan T.Z., Muzinić L., Radeljak S.* Psychiatric comorbidity in forensic psychiatry. *Psychiatr. Danub.*, 2009, vol. 21(3), pp. 429–436.
18. *Park J., Son H.* Weapon Use in Korean Homicide: Differences Between Homicides Involving Sharp and Blunt Instruments. *J. Forensic Sci.*, 2018, vol. 63(4), pp. 1134–1137. DOI: 10.1111/1556-4029.13673.
19. *Putkonen A., Kotilainen I., Joyal C.C., Tiihonen J.* Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders: a structured clinical study on dual and triple diagnoses. *Schizophr. Bull.*, 2004, vol. 30(1), pp. 59–72. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007068.
20. *Richard-Devantoy S., Bouyer-Richard A.I., Annweiler C. et al.* Major mental disorders, gender, and criminological circumstances of homicide. *J. Forensic Leg. Med.*, 2016, vol. 39, pp. 117–124. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.01.014.
21. *Richard-Devantoy S., Chocard A.S., Bourdel M.C. et al.* Homicide and major mental disorder: what are the social, clinical, and forensic differences between murderers with a major mental disorder and murderers without any mental disorder? *Encephale*, 2009, vol. 35(4), pp. 304-314. DOI: 10.1016/j.encep.2008.05.006.
22. *Simpson A.I., Penney S.R., Jones R.M.* Homicide associated with psychotic illness: What global temporal trends tell us about the association between mental illness and violence. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2022, vol. 56(11), pp. 1384-1388. DOI: 10.1177/00048674211067164.
23. *Thomsen A.H., Leth P.M., Hougen H.P., Villesen P.* Asphyxia homicides in Denmark 1992–2016. *Int. J. Legal Med.*, 2022, vol. 136(6), pp. 1773–1780. DOI: 10.1007/s00414-022-02787-0.

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

Andrei V. GOLENKOV

PSYCHIATRIC ASPECTS OF MURDERS IN CHUVASHIA (2011–2020)

Key words: mental disorders, insanity, murders, alcohol intoxication, Chuvashia (Russia).

Murders are one of the most important causes of mortality in Russia, and most aggressors suffer from mental disorders.

The purpose of the research is to study the structure of mental disorders of murderers and its features in Chuvashia in 2011–2020.

Materials and methods. The forensic psychiatric examination examined 507 murderers (409 men and 98 women) aged 15 to 83 years (average age – 40.65±13.82 years). Mental disorders, medical, social and criminal indicators of murderers, as well as 507 victims were taken into account.

Results. 474 murders were committed single-handedly, 14 – in a group of 2-4 people; ordinary murders accounted for 96.5%, those with two or more victims – 3.5%. Post-homicidal suicides in aggressors were observed in 2.5%. Mental disorders were qualified in forensic psychiatric examinations in 72.6% of the subjects, most often they were alcohol dependence (20.1%), especially among women (27.6%). Among other mental disorders, personality disorders (13.8%), organic mental disorders (12.8%), schizophrenia (6.3%), mental retardation (2.8%) and comorbid mental disorders (16.8%) were noted. 10.5%, most often patients with schizophrenia and organic mental disorders, are recognized as insane during forensic psychiatric examinations. The instruments (method) of murder in 94% of cases were piercing and cutting objects, "blunt weapons" and strangulation. Women were significantly more likely to use "bladed weapons", and men – to "blunt weapons". More than 40% of the victims were family members, more than 50% were acquaintances, friends, and only 6.3% were strangers. Women were significantly more likely to kill their spouses (unmarried cohabitants etc.) and children, and men – acquaintances. 84.0% of criminals were intoxicated at the time of the murder. Both the aggressor and the victim drank together in 59% of cases. Insane murderers (with pronounced mental disorders) were significantly older, had a lower level of education, family status, hereditary burden of mental disorders, various organic harms, they killed two or more victims more often and committed post-homicidal suicides (7.5%).

Conclusions. Almost three-quarters of all murderers had mental disorders, and one in five had mental disorders due to alcohol abuse. The leading cause of the murders was conflicts arising between familiar people and/or family members against the background of alcohol intoxication. A certain role was played by the criminal experience of the participants in the incident, long-term hostile relations, readiness to inflict bodily harm to the victim and murder another person.

References

1. Golenkov A.V. *Postgomitsidnye samoubiistva* [Post-homicidal suicide]. *Suitsidologiya*, 2018, vol. 9, no. 3(32), pp. 3–15. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-3-15.
2. Kandrychyn S.V. *Smertnost' ot vneshnikh prichin i sotsiokul'turnaya differentsiatsiya rossiiskikh regionov* [Mortality from external causes and socio-cultural differentiation of Russian regions]. *Problemy razvitiya territorii*, 2017, no. 3(89), pp. 78–91.
3. Kashpev A.V. *Sotsial'no-ekonomicheskie faktory smertnosti v period s 2000 po 2020 gg.* [Socio-economic factors of mortality in the period from 2000 to 2020]. *Sotsial'no-trudovye issledovaniya*, 2020, no 3 (40), pp. 18-30. DOI: 10.34022/2658-3712-2020-40-3-18-30.
4. Mal'tseva M.M. *Psikhopatologicheskie mekhanizmy obshchestvenno opasnykh deistvii bol'nykh s psikhicheskimi rasstroistvami* [Psychopathological mechanisms of socially dangerous actions of patients with mental disorders]. Tkachenko A.A., ed. *Rukovodstvo po sudebnoi psikhiiatrii v 2 t.: prakt. posobie. 4-e izd., pererab. i dop.* [Guide to forensic psychiatry. 2 vols. 4th ed.]. Moscow, Yurait Publ., 2023, vol. 2, gl. 27, pp. 213-226.
5. *Poteri rossiiskogo naseleniya ot vneshnikh prichin i spetsifika ikh ucheta* [Losses of the Russian population from external causes and the specifics of their accounting]. Semenova V.G., Ivanova A.E., Sabgaida T.P. i dr. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of public health], 2021, vol. 67, no. 2, pp. 7. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-7.

6. Shmatova Yu.E. *Pozitivnye i negativnye tendentsii v sfere obshchestvennogo psikhicheskogo zdorov'ya naseleniya Rossii v 2005-2018 godakh* [Positive and negative trends in the field of public mental health of the Russian population in 2005-2018]. *Society and Security Insights*, 2020, vol. 3, no. 4, pp. 202–214. DOI: 10.14258/ssi(2020)4-16.
7. Almomen Z.A., Alqahtani A.H., Alafghani L.A. et al. Homicide in Relation to Mental Illness: Stigma Versus Reality. *Cureus.*, 2022, vol. 14(12), e32924. DOI: 10.7759/cureus.32924.
8. Carabellese F., Felthous A.R., Mandarelli G. et al. Women and Men who Committed Murder: Male/Female Psychopathic Homicides. *J. Forensic Sci.*, 2020, vol. 65(5), pp. 1619–1626. DOI: 10.1111/1556-4029.14450.
9. Feola A., Ciamarra P., Mascolo P. et al. Matricide and psychiatric evaluation: An update. *Leg. Med. (Tokyo)*, 2023, vol. 63, 102258. DOI: 10.1016/j.legalmed.2023.102258.
10. Gajic Z., Milatovic J., Golubovic B. et al. Sociodemographic and psychiatric characteristics among homicide offenders in Serbia – the province of Vojvodina (1996-2005). *Med. Pregl.*, 2016, vol. 69(7-8), pp. 224–229. DOI: 10.2298/mpns1608224g.
11. Golenkov A., Large M., Nielssen O., Tsymbalova A. Homicide and mental disorder in a region with a high homicide rate. *Asian J. Psychiatr.*, 2016, vol. 23, pp. 87–92. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.07.015.
12. Golenkov A., Large M., Nielssen O., Tsymbalova A. Forty-year study of rates of homicide by people with schizophrenia and other homicides in the Chuvash Republic of the Russian Federation. *BJPsych. Open*, 2022, 8, no 1, pp. A406. DOI: 10.1192/bjo.2021.1048.
13. Kazemian K., Raymond S., Azoulay M., Gasman I. Homicides committed by women with mental disorders: A descriptive study conducted in a French secure unit. *J. Forensic Sci.*, 2023, vol. 68(2), pp. 568–577. DOI: 10.1111/1556-4029.15207.
14. Kidd S.H., Hughes N.S., Crichton J.H. Kitchen knives and homicide: a systematic study of people charged with murder in the Lothian and Borders region of Scotland. *Med. Sci. Law*, 2014, vol. 54(3), pp. 167–173. DOI: 10.1177/0025802413496409.
15. Minero V.A., Barker E., Bedford R. Method of homicide and severe mental illness: A systematic review. *Aggress. Violent Behav.*, 2017, vol. 37, pp. 52–62. DOI: 10.1016/j.avb.2017.09.007.
16. Nielssen O., Lyons G., Oldfield K. et al. Rates of homicide and homicide associated with severe mental illness in NSW between 1993 and 2016. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2022, vol. 56(7), pp. 836–843. DOI: 10.1177/00048674211040016.
17. Palijan T.Z., Muzinić L., Radeljak S. Psychiatric comorbidity in forensic psychiatry. *Psychiatr. Danub.*, 2009, vol. 21(3), pp. 429–436.
18. Park J., Son H. Weapon Use in Korean Homicide: Differences Between Homicides Involving Sharp and Blunt Instruments. *J. Forensic Sci.*, 2018, vol. 63(4), pp. 1134–1137. DOI: 10.1111/1556-4029.13673.
19. Putkonen A., Kotilainen I., Joyal C.C., Tiihonen J. Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders: a structured clinical study on dual and triple diagnoses. *Schizophr. Bull.*, 2004, vol. 30(1), pp. 59–72. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007068.
20. Richard-Devantoy S., Bouyer-Richard A.I., Annweiler C. et al. Major mental disorders, gender, and criminological circumstances of homicide. *J. Forensic Leg. Med.*, 2016, vol. 39, pp. 117–124. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.01.014.
21. Richard-Devantoy S., Chocard A.S., Bourdel M.C. et al. Homicide and major mental disorder: what are the social, clinical, and forensic differences between murderers with a major mental disorder and murderers without any mental disorder? *Encephale*, 2009, vol. 35(4), pp. 304–314. DOI: 10.1016/j.encep.2008.05.006.
22. Simpson A.I., Penney S.R., Jones R.M. Homicide associated with psychotic illness: What global temporal trends tell us about the association between mental illness and violence. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2022, vol. 56(11), pp. 1384–1388. DOI: 10.1177/00048674211067164.
23. Thomsen A.H., Leth P.M., Hougen H.P., Villesen P. Asphyxia homicides in Denmark 1992–2016. *Int. J. Legal Med.*, 2022, vol. 136(6), pp. 1773–1780. DOI: 10.1007/s00414-022-02787-0.

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

Формат цитирования: Голенков А.В. Психиатрические аспекты убийств в Чувашии (2011–2020 годы) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2023. – № 3. – С. 16–23. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-16-23.

УДК 618
ББК 57.16

С.А. ЗАЛЕССКАЯ, Е.А. ЗУБАРЕВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
Л.И. ИЛЬЕНКО, А.Н. СЕНЧА, А.Л. КОРЕЕВ

НОВЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД»

Ключевые слова: плацентарный кровоток, Superb Micro-Vascular Imaging, плацентарная недостаточность.

Ведущим процессом в ранние сроки беременности является формирование системы мать–плацента–плод. Центральным звеном системы мать–плацента–плод является плацента. Особенности строения плаценты отражают сложные взаимоотношения между материнским организмом и плодом. Нарушение формирования и функционирования плаценты лежит в основе развития таких осложнений, как прерывание беременности с ранних сроков, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преэклампсия, преждевременные роды. В связи с этим комплексный подход в исследовании гемодинамической системы мать–плацента–плод приобретает особое значение. Одним из наиболее перспективных диагностических методов остается ультразвуковое исследование.

Цель исследования – повысить эффективность диагностики и прогнозирования гестационных осложнений, ассоциированных с нарушением гемодинамических параметров в системе мать–плацента–плод.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациенток в срок между 30-й и 32-й неделями беременности с одноплодной самостоятельно наступившей беременностью: 20 пациенток с нормальным течением беременности и 20 пациенток с диагнозом «плацентарная недостаточность». Ультразвуковое исследование включало стандартную эхографию в В-режиме, цветное доплеровское картирование и использование современных методик – технологии трехмерного построения изображения и инновационной методики высокоточной микрососудистой визуализации SMI (Superb Micro-Vascular Imaging).

Результаты и обсуждение. У пациенток с нормальным течением беременности преобладал вариант трехмерной модели сосудистой сети со сложным массивным сосудистым плетением, тогда как в группе с плацентарной недостаточностью трехмерная сосудистая модель выглядела просто: несколько переплетенных сосудов. При визуальной оценке сосудистого дерева плаценты с помощью технологии SMI у пациенток с плацентарной недостаточностью выявлено отсутствие четкого сосудистого рисунка в зоне интереса, тогда как у пациенток с нормальным течением беременности определялся активный плацентарный кровоток.

Выводы. Применение современных ультразвуковых технологий позволяет получать информацию о состоянии плацентарного кровотока, что позволяет своевременно диагностировать развитие плацентарной недостаточности.

Введение. Внедрение в перинатальную медицину ультразвуковых методов исследования позволяет более детально подойти к изучению процессов формирования функциональной гемодинамической системы мать–плацента–плод. Центральным звеном данной системы является плацента [3, 7]. Нарушение формирования и функционирования плаценты лежит в основе развития таких осложнений, как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преэклампсия и преждевременные роды [1, 10, 13].

Нарушение плацентарной гемодинамики приводит к возникновению плацентарной недостаточности, которая лежит в основе развития таких осложнений второй половины беременности, как преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП) [11, 14, 15]. В настоящее время к осложнениям, связанным с патологией маточно-плацентарного кровотока, относят также преждевременные роды (ПР)

[9, 18, 21]. Основные причины плацентарной недостаточности остаются недостаточно понятными.

В практической деятельности для диагностики нарушений в системе мать–плацента–плод активно применяются В-режим, доплерометрические технологии, трехмерная визуализация. Эхографическим исследованием гемодинамических процессов в отдельных звеньях системы мать–плацента–плод занимались многие отечественные и зарубежные ученые, однако представленные в них данные носят противоречивый характер [4]. Одни авторы считают нарушение кровотока в спиральных артериях основным прогностическим признаком патологии беременности с ранних сроков, ряд других исследователей оспаривает это утверждение, не выявив нарушений гемодинамических процессов в маточных и спиральных артериях [12]. R. Akolekar et al. доказали целесообразным в первом триместре исследовать кровотоки в маточных артериях, которые легко визуализируются в ранние сроки при исследовании матки в парасагиттальной плоскости [16].

Оценка кровотока в маточных артериях в первом триместре является составляющей расчета риска по развитию плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода и преждевременных родов.

Во второй половине беременности для выявления групп риска по развитию гестационных осложнений оценивается состояние кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, венозном протоке, средней мозговой артерии. Недостатком ультразвукового исследования во второй половине беременности является отсутствие подробного изучения эхографической структуры плаценты и плацентарных гемодинамических процессов. Многие авторы в своих исследованиях обращали внимание на особенности структуры плаценты при различных гестационных осложнениях [2]. Есть работы, в которых отражены попытки выявить взаимосвязь между нарушением кровотока в маточных артериях и крупных плацентарных сосудах и развитием осложнений второй половины беременности.

Существуют работы, посвященные исследованию гемодинамики плацентарного ложа с помощью технологии трехмерного построения изображения, однако трехмерное изображение дает представление только о пространственном распределении сосудистой сети, но не позволяет изучать гемодинамику в сосудах ворсинчатого дерева плаценты [19].

В настоящий момент не существует единого подхода в изучении системы мать–плацента–плод при нормальном и осложненном течении беременности [5, 6]. Не разработаны алгоритмы исследования плацентарного кровотока и критерии оценки его состояния [8, 22].

Инновационная ультразвуковая технология SMI (Superb Micro-Vascular Imaging – высокоточная микрососудистая визуализация) позволяет получать изображение мельчайших сосудистых структур с низким уровнем резистентности кровотока. Кроме того, высокая способность разрешения сводит к минимуму возможность возникновения артефактов движения. В последние 5 лет в мировой литературе появляются результаты исследования сосудистого дерева плаценты с помощью данной методики [17, 20].

Цель исследования – повысить эффективность диагностики и прогнозирования гестационных осложнений, ассоциированных с нарушением гемодинамических параметров в системе мать–плацента–плод.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациенток в срок беременности 30–32 недели с одноплодной самостоятельно наступившей беременностью: 20 пациенток с нормальным течением беременности и 20 пациенток с диагнозом плацентарная недостаточность. Ультразвуковое исследование включало стандартную эхографию в В-режиме, цветное доплеровское картирование и использование современных методик – технологии трехмерного построения изображения и инновационной методики высокоточной микрососудистой визуализации SMI (Superb Micro-Vascular Imaging). Эхография проводилась на ультразвуковой системе Aplio™ 500 компании Canon Medical Systems конвексным 2,0–5,0 и 4,0–8,0 МГц трансвагинальным датчиками. При каждом исследовании численные значения теплового и механического индексов были менее 1,0, использовался принцип ALARA при применении специальной акушерской программы.

Для сравнения ультразвуковых параметров между основной группой и группой сравнения применялся *t*-критерий Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при *P*-значении < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе ультразвукового исследования в срок 30–32 недели беременности при использовании В-режима были проанализированы следующие показатели: толщина плаценты, количество околоплодных вод с вычислением индекса амниотической жидкости, а также расположение плаценты по отношению к внутреннему зеву. Данные показатели не имели статистических отличий между исследуемыми группами (таблица).

Ультразвуковое исследование плаценты в срок 30–32 недели беременности

Ультразвуковые параметры	Группа		<i>P</i> -значение
	основная (<i>n</i> = 20)	сравнения (<i>n</i> = 20)	
Толщина плаценты, мм	32±1,4	32,65±1,5	0,03
Количество вод, ИАЖ, см	14,6±1,3	15,7±1,7	0,22
Расстояние от края плаценты до внутреннего зева, мм	6,95±0,05	7,1±0,064	0,04

Путем ультразвукового доплерометрического исследования определен ИР и ПИ в правой и левой маточных артериях, артерии пуповины. Статистически значимых различий между полученными данными в исследуемых группах не выявлено. Исследуемые параметры маточно-плацентарного комплекса находились в пределах нормальных значений.

На следующем этапе нами проведено объемное построение плацентарной сосудистой сети. У пациенток с нормальным течением беременности преобладал вариант трехмерной модели сосудистой сети со сложным массивным сосудистым плетением (рис. 1), тогда как в группе с плацентарной недостаточностью трехмерная сосудистая модель выглядела просто: несколько переплетенных сосудов (рис. 2). Полученные модели трехмерного построения плацентарного кровотока указывают на очевидную обедненную, патологическую сосудистую сеть у пациенток с плацентарной недостаточностью.

Однако технологии трехмерного построения изображения позволяют оценивать сосуды второго и третьего порядка, более мелкие сосудистые структуры мы изучали на следующем этапе. С помощью встроенной технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) оценивалось состояние сосудистого дерева в котиледоне центральной части

плаценты. Зоной интереса выбрана именно центральная часть так как обменные процессы в сосудах ворсин котиледона центральной части повышены в сравнении с парацентральной и краевой частями плаценты. Мы не имели технической возможности использовать числового показатель для оценки состояния сосудистого дерева плаценты.

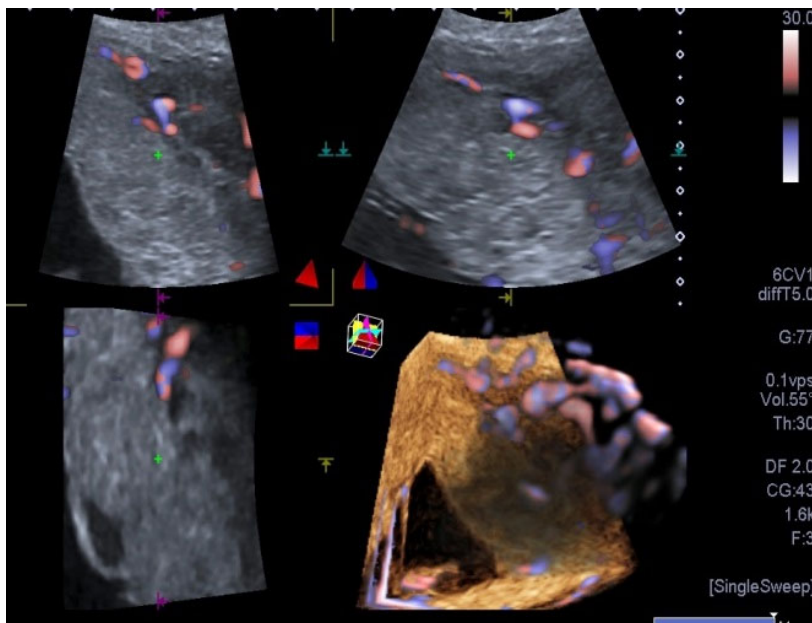


Рис. 1. Технология трехмерного построения изображения.
Группа с нормальным течением беременности

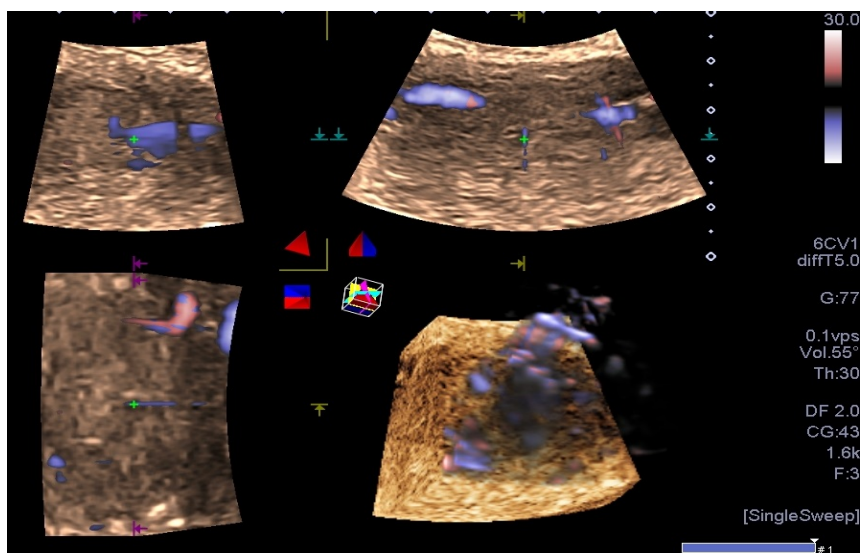


Рис. 2. Технология трехмерного построения изображения.
Группа с плацентарной недостаточностью

При визуальной оценке сосудистого дерева плаценты у пациенток с плацентарной недостаточностью выявлено отсутствие четкого сосудистого рисунка в зоне интереса (рис. 3). Изображения, полученные с помощью технологии высокоточной визуализации микрососудов (SMI), не передавали нормальную морфологическую архитектуру плаценты: стволовая ворсина, ворсины первого, второго, третьего порядка не имели четкого изображения сосудистого дерева плаценты.

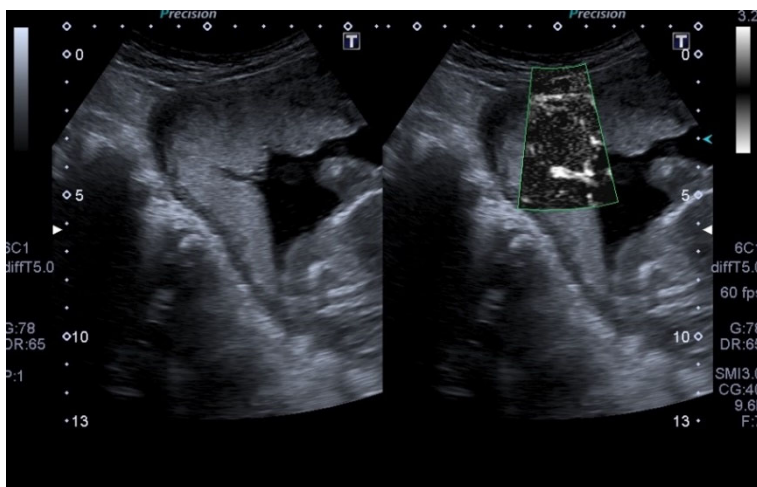


Рис. 3. Режим SMI. Визуальная оценка сосудистого дерева котиледона центральной части плаценты в группе пациенток с плацентарной недостаточностью

При визуальной оценке у пациенток в группе с нормальным течением беременности сосудистое дерево в зоне интереса имело выраженный сосудистый рисунок с сохранением морфологической архитектоники: стволовая ворсина, ворсины первого, второго, третьего порядка (рис. 4).

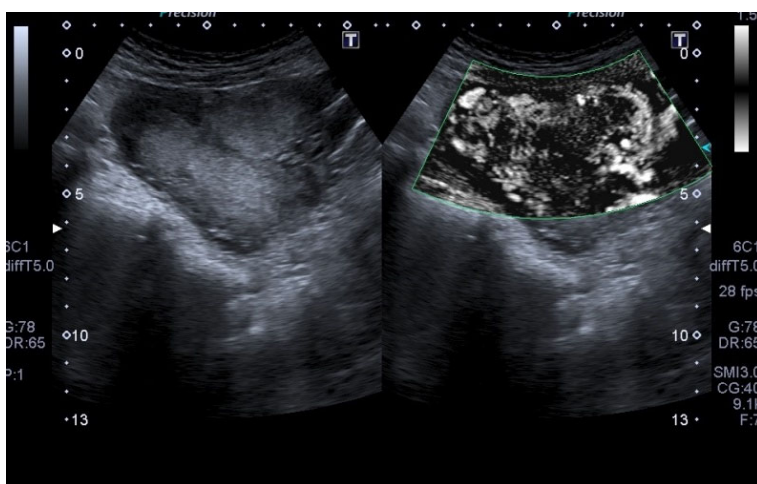


Рис. 4. Режим SMI. Визуальная оценка сосудистого дерева котиледона центральной части плаценты в группе пациенток с нормальным течением беременности

Наши результаты еще раз подтверждают, что нарушение гемодинамики плацентарного сосудистого русла ассоциировано с развитием поздних гестационных осложнений [1, 2]. Применение методики SMI по сравнению с доплерометрическими технологиями дает больший объем информации о состоянии микрососудистой сети, что особенно важно для исследования сосудов низкого калибра [19, 20]. Таким образом, данная методика является более эффективной при прогнозировании развития нежелательных акушерских исходов.

Выводы. Динамика развития сосудистого дерева отражает состояние плаценты на различных сроках беременности. Плацентарная дисфункция, в большинстве случаев лежащая в основе преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов, обусловлена патологическими изменениями плацентарного сосудистого русла и изменением кровообращения в сосудистом дереве плаценты. Применение современных ультразвуковых технологий позволяет получать информацию о состоянии плацентарного кровотока, что позволяет своевременно диагностировать развитие плацентарной недостаточности.

Этическое утверждение. Исследование проводилось в соответствии с решением Этического комитета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва.

Информированное согласие на публикацию. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (*WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013*) и обработку персональных данных.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему // Гинекология. 2017. № 4. С. 50–52.
2. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И., Пархоменко Ю.Г. Плацентарная дисфункция у ВИЧ-инфицированных беременных // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 41–47.
3. Диндяев С.В., Виноградов С.Ю. Медицинская эмбриология. М.: Юрайт, 2020. 347 с.
4. Захаров С.М., Чечнева М.А., Будькина Т.С. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. № 19(6). С. 16–22.
5. Зубарев А.Р. Новые ультразвуковые технологии в ангиологии: руководство для врачей. М.: Стром, 2017. 144 с.
6. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Шатоха Ю.В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография. М.: Реальное время, 2018. 200 с.
7. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности // Архив патологии. 2019. № 81(4). С. 5–10.
8. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Видар, 2020. 704 с.
9. Особенности экспрессии мРНК гена прогестерониндуцированного блокирующего фактора в плаценте при преждевременных родах / Ю.Э. Доброхотова, Д.Ю. Трофимов, А.И. Щеголев и др. // Акушерство и гинекология. 2017. № 7. С. 62–67.
10. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В.С. Белоусова, А.Н. Стрижаков, О.А. Свитич и др. // Акушерство и гинекология. 2020. № 2. С. 82–87.
11. Ультразвуковые и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода / Н.В. Низяева, Э.Ю. Амирасланов, Н.А. Ломова и др. // Акушерство и гинекология. 2019. № 11. С. 97–106.
12. Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Трехмерная энергетическая доплеровская оценка васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании преэклампсии в первом триместре // Акушерство и гинекология. 2018. № 2. С. 36–43.
13. Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты // Акушерство и гинекология. 2019. № 3. С. 54–62.

14. Щеголеву А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при задержке роста плода // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С. 12–18.
15. Щеголеву А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2020. № 6. С. 21–28.
16. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R. et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenatal diagnosis*, 2011, vol. 31(1), pp. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.1001/pd.2660>.
17. Binder J. De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018, vol. 52(1), pp. 60–65. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.17564>.
18. Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2017, vol. 24(5), pp. 659–667. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.553694>.
19. Pellaers D. Assessment and validation of a novel three-dimensional power Doppler VOCAL sonobiopsy technique. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017, vol. 50, p. 210. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.18173>.
20. Sainz J.A. Study of the Development of Placental Microvasculature by Doppler SMI (Superb Microvascular Imaging): A Reality Today. *Ultrasound Med Biol.*, 2020, vol. 46(12), pp. 3257–3267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.017>.
21. Sperling R. *Obstetrics and Gynecology*. John Wiley & Sons Inc., 2020, 400 p.
22. Sun B., Parks W.T., Simhan H.N. et al. Early pregnancy immune profile and preterm birth classified according to uteroplacental lesions. *Placenta*, 2020, vol. 89, pp. 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.12.007>.

ЗАЛЕССКАЯ СОФЬЯ АЛЕКСЕЕВНА – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (sofia.zalessskaya@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2881-0788>).

ЗУБАРЕВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (zubareva-elena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-4715>).

ДОБРОХОТОВА ЮЛИЯ ЭДУАРДОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>).

ИЛЬЕНКО ЛИДИЯ ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии № 2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (dpfrsmu@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>).

СЕНЧА АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (senchavyatka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>).

КОРЕЕВ АЛЕКСАНДР ЛЬВОВИЧ – ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (koreev.a@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7693-593X>).

Sofia A. ZALESSKAIA, Elena A. ZUBAREVA, Yulia E. DOBROKHOTOVA,
Lidia I. ILJENKO, Alexander N. SENCHA, Alexander L. KOREEV

NOVEL ULTRASOUND TECHNOLOGIES IN ASSESSING THE STATE OF THE MOTHER–PLACENTA–FETUS SYSTEM

Key words: *placental blood flow, Superb Micro-Vascular Imaging, placental insufficiency.*

The leading process in early pregnancy is forming the mother–placenta–fetus system. The central link of the mother–placenta–fetus system is the placenta. The structural features of the placenta reflect complex relationship between the mother's body and the fetus. Disorder

in forming and functioning of the placenta underlies the development of complications such as early termination of pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, preeclampsia, premature birth. In this regard, an integrated approach in studying the hemodynamic system of mother–placenta–fetus is of particular importance. Ultrasound examination remains one of the most promising diagnostic methods.

The aim of the study is to increase the effectiveness of diagnosis and prediction of gestational complications associated with violation of hemodynamic parameters in the mother–placenta–fetus system.

Materials and methods. The study included 40 patients between the 30th and 32nd weeks of pregnancy with a singleton spontaneous pregnancy: 20 patients with normal course of pregnancy and 20 patients with a diagnosis of placental insufficiency. Ultrasound examination included standard echography in B-mode, color Doppler mapping and the use of modern techniques – three-dimensional imaging technology and innovative techniques of high-precision microvascular imaging SMI (Superb Micro-Vascular Imaging).

Results and discussion. In patients with normal pregnancy, a variant of a three-dimensional model of the vascular network with a complex massive vascular network prevailed, whereas in the group with placental insufficiency, a three-dimensional vascular model looked simple: several intertwined vessels. Visual assessment of the placental vascular tree using SMI technology revealed the absence of a clear vascular pattern in the area of interest in patients with placental insufficiency, whereas active placental blood flow was determined in patients with normal pregnancy.

Conclusions. The use of modern ultrasound technologies enables to obtain information about the state of placental blood flow, which gives the opportunity to diagnose the development of placental insufficiency in a timely manner.

References

1. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I. *Platsentarnaya nedostatochnost' i ugroza preryvaniya beremennosti: sovremenniy vzglyad na problemu* [Placental insufficiency and threatened miscarriage: a modern view on the problem]. *Ginekologiya*, 2017, no. 4, pp. 50–52.
2. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I., Parkhomenko Yu.G. *Platsentarnaya disfunktsiya u VICH-infitsirovannykh beremennykh* [Placental dysfunction in HIV-infected pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2018, no. 9, pp. 41–47.
3. Dindyaev S.V., Vinogradov S.Yu. *Meditsinskaya embriologiya* [Medical Embryology]. Moscow, Yurait Publ., 2020, 347 p.
4. Zakharov S.M., Chechneva M.A., Budykina T.S. *Vozможности ul'trazvukovoi diagnostiki strukturnykh narusheniy platsenty* [Possibilities of ultrasound diagnostics of structural disorders of placenta]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 2019, no. 19(6), pp. 16–22.
5. Zubarev A.R. *Novye ul'trazvukovye tekhnologii v angiologii: rukovodstvo dlya vrachei* [New Ultrasound Technologies in Angiology: A Guide for Physicians]. Moscow, Strom Publ., 2017, 144 p.
6. Medvedev M.V., Al'tynnik N.A., Shatokha Yu.V. *Ul'trazvukovaya diagnostika v ginekologii: mezh-dunarodnye konsensusy i ob'emnaya ekhografiya* [Ultrasound diagnostics in gynecology: international consensus and volumetric ultrasonography]. Moscow, Real'noe vremya Publ., 2018, 200 p.
7. Milovanov A.P. *Tsitotrofoblasticheskaya invaziya – vazhneishiy mekhanizm platsentatsii i progressii beremennosti* [Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placentation and pregnancy progressio]. *Arkhiv patologii*, 2019, no. 81(4), pp. 5–10.
8. Ozerskaya I.A. *Ekhografiya v ginekologii. 3-e izd., pererab. i dop.* [Ultrasonography in gynecology. 3rd ed.]. Moscow, Vidar Publ., 2020, 704 p.
9. Dobrokhotova Yu.E., Trofimov D.Yu., Shchegolev A.I. et al. *Osobennosti ekspressii mRNK gena progesteronindutsirovannogo blokiryushchego faktora v platsente pri prezhdevremennykh rodakh* [Placental PIBF1 gene mRNA expression during preterm labor]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2017, no. 7, pp. 62–67.
10. Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A. et al. *Prezhdevremennyye rody: prichiny, patogenez, taktika* [Preterm birth: causes, pathogenesis, and management]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 2, pp. 82–87.
11. Nizyaeva N.V., Amiraslanov E.Yu., Lomova N.A. et al. *Ul'trastrukturnyye i immunogistokhimicheskie osobennosti platsenty pri preeklampsii v sochetanii s zaderzhkoi rosta ploda* [Placental ultrastructural and immunohistochemical changes in preeclampsia with concomitant fetal growth restriction]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2019, no. 11, pp. 97–106.
12. Kholin A.M., Khodzhaeva Z.S., Gus A.I. *Trekhmernaya energeticheskaya dopplerovskaya otsenka vaskulyarizatsii platsentarnogo lozha v prognozirovani preeklampsii v pervom trimestre* [3D power doppler placental bed vascularization in the first trimester prediction of preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2018, no. 2, pp. 36–43.
13. Shchegolev A.I., Serov V.N. *Klinicheskaya znachimost' porazheniy platsenty* [Clinical significance of placental lesions]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2019, no. 3, pp. 54–62.

14. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Serov V.N. *Naruseniya struktury i vaskulyarizatsii vorsin platsenty pri zaderzhke rosta ploda* [Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the fetal growth restriction]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, no. 4, pp. 12–18.
15. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Serov V.N. *Sintsitiotrofoblast vorsin platsenty v norme i pri preeklampsii* [The syncytiotrophoblast of the placental villi in health and in preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 6, pp. 21–28.
16. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R. et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia form maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal diagnosis*, 2011, vol. 31(1), pp. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.1001/pd.2660>.
17. Binder J. De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018, vol. 52(1), pp. 60–65. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.17564>.
18. Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2017, vol. 24(5), pp. 659–667. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.553694>.
19. Pellaers D. Assessment and validation of a novel three-dimensional power Doppler VOCAL sonobiopsy technique. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017, vol. 50, p. 210. DOI: <https://doi.org/10.1002-uog.18173>.
20. Sainz J.A. Study of the Development of Placental Microvasculature by Doppler SMI (Superb Microvascular Imaging): A Reality Today. *Ultrasound Med Biol.*, 2020, vol. 46(12), pp. 3257–3267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.017>.
21. Sperling R. *Obstetrics and Gynecology*. John Wiley & Sons Inc., 2020, 400 p.
22. Sun B., Parks W.T., Simhan H.N. et al. Early pregnancy immune profile and preterm birth classified according to uteroplacental lesions. *Placenta*, 2020, vol. 89, pp. 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.12.007>.

SOFIA A. ZALESSKAIA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Assistant of the Department of Ultrasound Diagnostics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (sofia.zallesskaya@bk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2881-0788>).

ELENA A. ZUBAREVA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (zubarova-elena@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-4715>).

YULIA E. DOBROKHOTOVA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (pr.dobrohotova@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>).

LIDIA I. ILJENKO – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Pediatrics № 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (dpfrsmu@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>).

ALEXANDER N. SENCHA – Doctor of Medical Sciences, Head of Visual Diagnostics Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (senchavyatka@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>).

ALEXANDER L. KOREEV – Assistant Lecturer, Department of Ultrasound Diagnostics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (koreev.a@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7693-593X>).

Формат цитирования: Залесская С.А., Зубарева Е.А., Доброхотова Ю.Э., Ильенко Л.И., Сенча А.Н., Кореев А.Л. Новые ультразвуковые технологии в оценке состояния системы «мать–плацента–плод» [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 3. – С. 24–32. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-24-32.

С.И. ПАВЛОВА, В.Р. ПРОКОПЬЕВА, О.И. МИЛОВА, А.А. ПАВЛОВ

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ У ДЕТЕЙ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, белок SMN, ген SMN1, ген SMN2, шкалы оценки двигательных функций, патогенетическая терапия, нусинерсен, рисдиплам.

С 2020 г. в Чувашской Республике начали использовать патогенетическую фармакотерапию спинальной мышечной атрофии у детей. К настоящему времени накоплены результаты более чем двухлетнего применения нусинерсена и рисдиплама.

Целью исследования стало обобщение опыта патогенетической фармакотерапии спинальной мышечной атрофии с оценкой факторов, определяющих ее эффективность у детей в Чувашской Республике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 15 стационарных больных спинальной мышечной атрофией, проходивших лечение в условиях психоневрологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии за период с 2020 по май 2023 гг. Эффективность терапии оценивалась с помощью клинических шкал оценки двигательных функций, рекомендованных для пациентов со спинальной мышечной атрофией.

Результаты исследования. В группе пациентов с тяжелыми проявлениями (I тип спинальной мышечной атрофии) клинические улучшения двигательных функций на фоне лечения наблюдались у 50%, отсутствовала положительная динамика у 30%, у 20% было зарегистрировано ухудшение. Следует обратить внимание на тот факт, что при раннем начале терапии (до 6 месяцев после манифестации заболевания) у 100% пациентов наблюдали хотя бы незначительный прирост двигательных функций. Ни у одного из пациентов со спинальной мышечной атрофией I или II типов при позднем начале не только не отмечалось эффективности нусинерсена и/или рисдиплама, но и неоднократно происходило ухудшение двигательных функций. За период наблюдения детей даже при констатации фактов улучшения моторной функции в баллах, зачастую прогрессировали нарушение глотания и дыхательная недостаточность, что требовало перевода на зондовое кормление и продолженной искусственной вентиляции легких. При этом фактов возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты не отмечено.

Выводы. Анализ фармакотерапии нусинерсеном и рисдипламом у детей со спинальной мышечной атрофией в Чувашской Республике свидетельствует о лучшем эффекте патогенетической терапии при раннем ее начале и меньшей исходной степени тяжести заболевания. Следует констатировать, что ни в одном из случаев не наблюдалось значимого улучшения качества жизни. Кроме того, с целью эффективного использования этих препаратов следует разработать объективные методы оценки выживаемости мотонейронов и качества жизни, а также рекомендовать сроки инициации патогенетической терапии.

Введение. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это тяжелое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации мотонейронов передних рогов спинного мозга. Основной причиной развития заболевания является гомозиготная мутация гена *SMN1*, локализованного на длинном плече хромосомы 5 (5q13). Эта мутация приводит к дефициту белка выживаемости мотонейронов SMN. У здоровых людей белок SMN кодируется двумя генами: геном *SMN1*, а также его центромерной копией *SMN2*. Следует отметить, что из продуктов гена *SMN2* только около 10–20% является функционально полноценным SMN-белком [14].

При СМА наиболее частыми мутациями *SMN1* являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7-8. Однако в 5% случаев встречаются компаунд-мутация: делеция 1 копии гена *SMN1* и точечная мутация в другом аллеле. Поскольку в результате мутации продукт гена *SMN1* становится полностью функционально неполноценным, число копий гена *SMN2* определяет тяжесть СМА: чем больше копий гена *SMN2*, тем больше синтезируется белка выживаемости мотонейронов и тем легче протекает заболевание.

В зависимости от возраста манифестации и тяжести течения заболевания выделяют несколько клинических типов СМА. СМА типа 0, или врожденная СМА, – наиболее тяжелая форма болезни с внутриутробной манифестацией: двигательная активность у новорожденных практически отсутствует, без обеспечения дыхательной поддержки ребенок погибает. СМА типа I (болезнь Верднига–Гоффмана) манифестирует в возрасте до 6 месяцев, при этом отмечаются выраженная проксимальная мышечная слабость, задержка моторного развития, неспособность ребенка сидеть без поддержки, трудности при глотании, сосании, дыхании, без лечения такие дети погибают обычно до 2-летнего возраста [14]. СМА типа II (болезнь Дубовица) проявляется в возрасте 6–18 месяцев, характеризуется менее тяжелым течением. При этом типе СМА дети могут сидеть, но не могут ходить самостоятельно. Около 70% пациентов доживают до 25 лет, остальные погибают в подростковом возрасте от дыхательной недостаточности [6]. СМА типа III (болезнь Кугельберга–Веландер) возникает в возрасте от 18 месяцев до 18 лет. Больные СМА типа III могут самостоятельно передвигаться до определенного возраста, в последующем утрачивая эту способность. СМА типа IV появляется в возрасте старше 18 лет, больные способны передвигаться самостоятельно, дыхательные нарушения в большей части случаев не развиваются [13].

До недавнего времени не существовало патогенетического и этиотропного лечения СМА. В настоящее время в клинической практике применяются уже несколько лекарственных препаратов для патогенетической и генозаместительной терапии. Препарат патогенетической терапии нусинерсен является антисмысловым олигонуклеотидом, который увеличивает долю транскриптов мРНК с включением экзона 7, способствуя образованию большего количества белка *SMN*. Нусинерсен вводится интратекально, рекомендован для пожизненного введения. Другим патогенетически направленным препаратом является рисдиплам. Это низкомолекулярное соединение, модифицирующее сплайсинг пре-мРНК гена *SMN2*, что способствует увеличению экспрессии белка *SMN*. Рисдиплам применяется ежедневно перорально, пожизненно.

Для генозаместительной терапии используется лекарственный препарат онасемноген абепарвовек, механизм действия которого основан на введении в организм функционирующей копии гена *SMN1* с помощью аденовирусного вектора. Согласно инструкции по медицинскому применению онасемноген абепарвовек вводится внутривенно однократно.

С 2020 г. в Чувашской Республике начали использовать патогенетическую фармакотерапию СМА: препараты нусинерсен и рисдиплам, тогда как, по данным Государственного реестра лекарственных средств, препарат онасемноген абепарвовек был зарегистрирован в России только с ноября 2022 г., (в настоящее время лишь единицы получили этот препарат в ЧР). Таким образом, к настоящему времени накоплены результаты более чем двухлетнего применения нусинерсена и рисдиплама.

Цель исследования – обобщение опыта патогенетической фармакотерапии СМА с оценкой факторов, определяющих ее эффективность у детей в ЧР.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных 15 пациентов со СМА, проходивших лечение в условиях психоневрологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии за период с 2020 г. по май 2023 г. (таблица). Диагноз СМА был установлен на основании клинической картины (соматический и неврологический статусы) и подтвержден результатами ДНК анализа в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Следует отметить, что диагноз СМА детям в ЧР устанавливают только в БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава ЧР, поэтому данное исследование учитывает всех детей с диагнозом СМА в ЧР за указанный период.

Характеристика пациентов Чувашской Республики со СМА, получавших патогенетическую фармакотерапию нусинерсеном и/или рисдипламом в период с 2020 по 2023 г.

Параметры		Тип СМА		
		1-й	2-й	3-й
Количество пациентов		10	4	1
Пол	мужской	3	1	
	женский	7	3	1
Возраст пациентов на момент начала патогенетической терапии	до 6 месяцев	2	0	0
	старше 6 месяцев	8	4	1
Число копий гена SMN2	2	9	1	
	3	1	3	
	4			1
Патогенетическая терапия	нусинерсен	3	1	1
	нусинерсен/рисдиплам	3	2	
	рисдиплам	1	1	
Искусственная вентиляция легких	до проведения патогенетической терапии	3	0	0
	за время наблюдения	7	0	0
Нарушение глотания	до проведения патогенетической терапии	5	0	0
	за время наблюдения	9	0	0
	перевод на зондовое кормление за время наблюдения	1	0	0
	установка гастростомы за время наблюдения	4	0	0
Способность самостоятельно сидеть	до проведения патогенетической терапии	0	0	0
	за время наблюдения	0	0	0
Способность ходить	до проведения патогенетической терапии	0	0	0
	за время наблюдения	0	0	0

Всем пациентам до начала патогенетической терапии проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, электрокардиография, ультразвуковое обследование органов брюшной полости, почек, сердца, рентгенография органов грудной клетки, позвоночника, крупных суставов), консультации врачей специалистов (гастроэнтеролог, диетолог, кардиолог, пульмонолог, ортопед, детский хирург, педиатр).

Патогенетическая фармакотерапия. Препараты нусинерсен и рисдиплам использовались в строгом соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Нусинерсен вводили эндолумбально по стандартной методике с анестезиологическим пособием или без него, рисдиплам вводили перорально. Пациенты находились под наблюдением невролога и анестезиолога-реаниматолога

в психоневрологическом отделении. На фоне проводимой фармакотерапии оценивали общее двигательное развитие, моторную функцию: на фоне применения нусинерсена с периодичностью 1 раз в 4 месяца, рисдиплама – 1 раз в 12 месяцев.

Оценка двигательных функций. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями для оценки моторной функции применялись следующие шкалы: шкала HINE (Hammersmith Infant Neurological Exam) – с целью общей оценки двигательной активности у ребенка со СМА I типа (в возрасте до 24 месяцев) [5]; шкала HFMSE (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) – для функциональной оценки двигательной активности у пациентов со СМА с 2-летнего возраста [12]; шкала RULM (Revised Upper Limb Module) – для функциональной оценки движений в руках у детей и взрослых со СМА II и III типов с 2-летнего возраста [10], шкала CHOP-INTENT (the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development) – для оценки двигательных функций у пациентов со СМА, неспособных к самостоятельному передвижению [8].

Статистическая обработка результатов. Для анализа данных использованы методы описательной статистики с применением программного комплекса Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день официальная статистика по СМА как в ЧР, так и в Российской Федерации отсутствуют. В 2020 г. в рамках научного эпидемиологического исследования получены данные о распространённости СМА на территории РФ в 25 регионах [1]. По результатам этого исследования ожидаемая общая заболеваемость СМА в РФ составила от 0,82 до 1,21 на 100 000 населения. Исходя из настоящего анализа в ЧР в 2020 г. общая заболеваемость составила 1,16, в 2021 г. – 0,39, в 2022 – 0 на 100 000 детского населения.

Данная работа представляет опыт применения патогенетической терапии у детей со СМА в ЧР. Проведена оценка эффективности применения патогенетической терапии у пациентов со СМА I–III типов в условиях психоневрологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии. Необходимо отметить, что выборка пациентов, получивших патогенетическую терапию, была разнородна по возрасту, типу СМА, количеству копий SMN2, инициации патогенетической фармакотерапии и включала пациентов с разными двигательными нарушениями.

Всего за период 2020–2023 гг. в ЧР диагноз СМА был установлен 20 детям. Из них 5 пациентов не получали патогенетическую терапию: представители 2 пациентов (СМА I и II типов) отказались от нее; 1 пациент сменил место регистрации (переезд в другой регион); 1 пациент – в связи с летальным исходом; 1 пациент находится на стадии дообследования и уточнения диагноза. Таким образом, на сегодняшний момент проведен анализ медицинских карт 15 пациентов со СМА в возрасте от 2 месяцев до 13 лет, из которых было 10 детей со СМА I типа, 4 детей со СМА II типа и 1 ребенок со СМА III типа (см. таблицу).

Во всех случаях диагноз СМА был подтвержден с помощью генетических тестов. Так, у 14 пациентов была выявлена гомозиготная делеция 7-8 экзонов гена SMN1, у 1 пациента зарегистрирована делеция 7-8 экзонов гена SMN1 и точечная мутация с. 815A>G (р. Tyr272Cys, CM951174) в 6 экзоне гена SMN1 в компаунд-гетерозиготном состоянии. Практически у всех пациентов (9 детей) со СМА I типа определялись 2 копии гена SMN2 (у 1 ребенка – 3 копии), при СМА II типа большинство пациентов имели 3 копии гена SMN2 (у 1 ребенка – 2 копии),

а при СМА III типа – 4 копии гена SMN2. Необходимо отметить, что в одной и той же группе пациенты с большим числом копий имели более сохраненные моторные функции. Все 15 пациентов получали патогенетическую терапию лекарственными препаратами нусинерсен и/или рисдиплам. Однако в связи с тем, что эти препаратов стали доступными к назначению с 2020 г. лечение у разных пациентов было инициировано в разные сроки от манифестации заболевания или установки диагноза.

В группе пациентов со СМА I типа у 5 пациентов патогенетическая терапия нусинерсеном была инициирована в ранние сроки – уже через 1–6 месяцев после установки диагноза СМА, для 4 пациентов введение нусинерсена стало доступно позже: от 8 месяцев до нескольких лет после манифестации заболевания. Так, например, в группе позднего начала лечения 1 пациенту со СМА I типа было назначено лечение рисдипламом только через 7 лет после установки диагноза.

Как показал ретроспективный анализ положительная динамика в объективном статусе и при оценке моторной функции по баллам наблюдалась только при раннем начале применения нусинерсена: не позднее чем через 6 месяцев после установки диагноза СМА [2]. Так, у этих пациентов после 4 введений нусинерсена наблюдали незначительный прирост по шкале CHOPINTEND (+1,8) и отсутствие эффекта по шкале HINE, а после 6 введений нусинерсена прирост показателя увеличился до +8,5 балла CHOPINTEND и +1,75 балла по шкале HINE [10, 14]. Однако у пациентов, которые начали получать нусинерсен поздно наблюдалась отрицательная динамика при оценке моторной функции по любым шкалам: с летальным исходом у одного пациента. Некоторые пациенты (4 человека) ввиду неэффективности лечения нусинерсеном были переведены на терапию рисдипламом. Пациент с очень поздним началом терапии рисдипламом также характеризовался отсутствием эффекта и летальным исходом.

Необходимо отметить, что в группе пациентов со СМА I типа до инициации патогенетической терапии на ИВЛ находилось 3 детей, в последующем несмотря на проводимую патогенетическую терапию у 4 пациентов прогрессировала дыхательная недостаточность, которая привела к переводу на ИВЛ.

Группа пациентов со СМА II типа и III типов генетически характеризовались наличием 3–4 копий гена SMN2, что обеспечило исходно более высокие показатели моторных функций по двигательным шкалам [15]. Однако в этой группе не было пациентов с ранним началом патогенетического лечения, пациенты стали получать нусинерсен и/или рисдиплам только через 5 и более лет после установленного диагноза СМА. В этой группе терапию нусинерсеном получали 2 ребенка; ещё 2 пациента лечили нусинерсеном с последующим переходом на терапию рисдипламом ввиду терапевтической неэффективности нусинерсена, 1 ребенок получал только рисдиплам.

По результатам оценки моторных функций у 3 пациентов со СМА II типа по шкале RULM отмечена отрицательная динамика: средний расчетный балл уменьшился от –3 до –7. Только у 1 пациента наблюдали увеличение до +4 за период с 2020 по 2023 г. [7]. По шкале HFMSE у всех пациентов отмечена отрицательная динамика, средняя оценка уменьшилась до –3,25 балла.

Пациенты с III типом СМА были наиболее сохраненные. Несмотря на то, что в этой группе мы наблюдали эффекты патогенетической терапии лишь при позднем ее начале (через 13 лет после установки диагноза), у 1 пациента через 4 введения нусинерсена была незначительная положительная динамика только по шкале HFMSE +2 балла. Следует подчеркнуть, что через 6 введений

этого препарата средняя оценка двигательных функций улучшилась: по шкале по шкале RULM +8, по шкале HFMSE +6 баллов [7].

По данным систематического обзора рандомизированных клинических исследований, положительные результаты патогенетического лечения пациентов со СМА I типа наблюдались также при раннем начале терапии с исходно большим количеством копий гена SMN2 [2]. Эффективность терапии в группе пациентов со СМА II типа и III типов также зависела от количества копий гена SMN2.

В целом в группе пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями (СМА I типа) клинические улучшения двигательных функций верхних и нижних конечностей на фоне проведения патогенетического лечения нусинерсеном и рисдипламом были неярко выраженными и наблюдались у 5 пациентов (50%), отсутствовала положительная динамика терапии у 3 пациентов (30%), у 2 пациентов (20%) было зарегистрировано ухудшение по сравнению с исходным уровнем двигательных функций. Однако следует обратить пристальное внимание на тот факт, что при раннем начале терапии (до 6 месяцев после манифестации СМА) у 100% пациентов наблюдали хотя бы незначительный прирост двигательных функций (изменения по шкале CHOP INTEND были наиболее значимыми), при этом улучшение чаще всего происходило лишь после 4–6 введений нусинерсена [4]. Ни у одного из пациентов со СМА I или II типов (0% пациентов) при позднем начале не только не отмечалось эффективности патогенетической терапии нусинерсеном и/или рисдипламом, но и неоднократно происходило ухудшение двигательных функций.

С целью оценки эффективности патогенетической терапии в настоящее время рекомендовано использовать систему шкал, которые позволяют оценивать двигательную активность с подсчетом баллов. Однако рутинный подсчет баллов не отражает общую двигательную активность и качество жизни пациента: способность к самостоятельному дыханию, глотанию, передвижению (сидение, ползание, ходьба). Так, за период оценки детей со СМА в Чувашской Республике даже при констатации фактов улучшения моторной функции в баллах зачастую прогрессировали нарушение глотания и дыхательная недостаточность, что требовало перевода на зондовое кормление (вплоть до установок гастростомы) и продолженной ИВЛ (см. таблицу).

В литературе описаны различные нежелательные реакции на введение нусинерсена или рисдиплама [3, 9, 11]. За более чем два года анализа случаев СМА в ЧР фактов возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты отмечено не было. Однако для того, чтобы обратить внимание на то, что позднее начало терапии характеризовалось отсутствием эффекта, в 6 случаях были заполнены карты-извещения.

Низкая эффективность, отсутствие эффекта или даже констатация отрицательной клинической динамики на фоне патогенетической терапии может быть обусловлена различными внутренними (генетические особенности популяции ЧР) и внешними факторами. Наиболее вероятным, на наш взгляд, является то, что СМА является прогрессирующим заболеванием. Ухудшение состояния пациентов связано с постепенно нарастающей гибелью мотонейронов в отсутствие нейротрофических факторов. Несомненно, при значительной утрате мотонейронов у пациентов введение нусинерсена или рисдиплама (модуляторов сплайсинга пре-мРНК в мотонейроне) оказывается совершенно неэффективным и, по нашему мнению, не может быть рекомендовано с учетом не только экономической нецелесообразности и крайне высокой стоимости препаратов, но и в первую очередь из-за утраты мишени для патогенетического воздействия.

За время наблюдения пациентов со СМА в ЧР у 4 пациентов, получавших патогенетическую терапию, наступил летальный исход. Это были пациенты со СМА I и II типов. Во всех случаях летального исхода патогенетическая терапия нусинерсеном и/или ридипламом была начата довольно поздно: более чем через 6 месяцев после манифестации заболевания и установки диагноза СМА. Анализ летальных исходов показал отсутствие причинно-следственной связи между приемом лекарственных препаратов (нусинерсена/ридиплама) и наступлением летального исхода.

Выводы. Таким образом, анализ фармакотерапии нусинерсеном и ридипламом у детей со СМА в ЧР свидетельствует о лучшем эффекте патогенетически направленной терапии при раннем ее начале и меньшей исходной степени тяжести СМА. Следует констатировать, что ни в одном из случаев наблюдения за пациентами не было значимого улучшения качества жизни. Кроме того, с целью эффективного использования этих препаратов следует разработать объективные методы оценки выживаемости мотонейронов и качества жизни пациента, а также рекомендовать сроки инициации патогенетической терапии.

Литература

1. Первое наблюдательное эпидемиологическое исследование по определению распространенности спинальной мышечной атрофии на территории Российской Федерации / В.И. Стародубов, О.В. Зеленова, И.П. Витковская и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020. №4. С. 298–316. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00115.
2. Abbas K.S., Eltaras M.M., El-Shahat N.A., Abdelazeem B. et al. The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58(2), p. 213. DOI: 10.3390/medicina58020213.
3. Acsadi G., Crawford T.O., Müller-Felber W., Shieh P.B. et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study. *Muscle Nerve*, 2021, vol. 63(5), pp. 668–677. DOI: 10.1002/mus.27187.
4. Albrechtsen S.S., Born A.P., Boesen M.S. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review. *Dan. Med. J.*, 2020, vol. 67(9), A02200100.
5. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*, 2018, vol. 57(1), pp. 142–146. DOI: 10.1002/mus.25705.
6. Cancés C., Richelme C., Barnerias C., Espil C. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Arch Pediatr.*, 2020 vol. 27(7S), pp. 18–22. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30272-4.
7. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C., Bovis F. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2021, vol. 16(1), p. 430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z.
8. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J., Martens W.B. et al. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.*, 2011, vol. 23(4), pp. 322–326. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.
9. Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Servais L. et al. FIREFISH StudyGroup. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(12), pp. 1110–1119. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8.
10. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J., Ramsey D. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve*, 2017, vol. 55(6), pp. 869–874. DOI: 10.1002/mus.25430.
11. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S., Nascimento A. et al. SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(1), pp. 42–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.
12. Pera M.C., Coratti G., Forcina N., Mazzone E.S. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.*, 2017, vol. 17(1), p. 39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9.
13. Salort-Campana E., Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr.*, 2020, vol. 27(7S), pp. 23–28. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30273-6.

14. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2019, vol. 12(12), p. 6281. DOI: 10.1002/14651858.

15. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, vol. 6, no. 1(1), p. 6282. DOI: 10.1002/14651858.

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

ПРОКОПЬЕВА ВИТАЛИНА РОДИОНОВНА – врач-клинический фармаколог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (p.vitalina82@mail.ru).

МИЛОВА ОКСАНА ИГОРЕВНА – заведующая психоневрологическим отделением, врач-невролог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (milova.rdkb@yandex.ru).

ПАВЛОВ АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – главный врач, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (doctorpavlov@mail.ru).

Svetlana I. PAVLOVA, Vitalina R. PROKOPEVA, Oksana I. MILOVA, Anatolii A. PAVLOV

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PATHOGENETIC PHARMACOTHERAPY FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN CHILDREN IN THE CHUVASH REPUBLIC

Key words: spinal muscular atrophy, SMN protein, SMN1 gene, SMN2 gene, motor function assessment scales, pathogenetic therapy, Nusinersen, Risdiplam.

Since 2020, pathogenetic pharmacotherapy of spinal muscular atrophy in children has been introduced into use in the Chuvash Republic. To date, the results of more than two years of using Nusinersen and Risdiplam have been accumulated.

The aim of the study was to generalize the experience of pathogenetic pharmacotherapy for spinal muscular atrophy with an assessment of the factors determining its effectiveness in children in the Chuvash Republic.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 15 inpatient patients with spinal muscular atrophy who were treated in the settings of the neuropsychiatric department of the Republican Children's Clinical Hospital under the Health Ministry of Chuvashia for the period from 2020 to May 2023 was carried out. The effectiveness of therapy was evaluated using clinical scales for assessing motor functions recommended for patients with spinal muscular atrophy.

Study results. In the group of patients with severe manifestations (type I spinal muscular atrophy), clinical improvements in motor functions during treatment were observed in 50%, there was no positive dynamics in 30%, deterioration was registered in 20%. Attention should be paid to the fact that at the early start of therapy (up to 6 months after the disease manifestation), at least a slight increase in motor functions was observed in 100% of patients. On the other hand, the effectiveness of Nusinersen and/ or Risdiplam was observed in none of the patients with type I or II spinal muscular atrophy at late therapy, but these patients also repeatedly observed deterioration of motor functions. During the period of observing the children, even when the facts of improvement in motor function in points were established, swallowing disorders and respiratory failure often progressed, which required probe feeding and continued artificial pulmonary ventilation. At this, no facts of developing undesirable adverse reactions to medications were noted.

Conclusions. The analysis of pharmacotherapy with Nusinersen and Risdiplam in children with spinal muscular atrophy in the Chuvash Republic indicates a better effect of pathogenetic therapy at its early onset and a lower initial severity of the disease. It should be noted that there was no significant improvement in the quality of life in any of the cases. In addition, in order to effectively use these drugs, objective methods should be developed to assess the survival of motor neurons and the quality of life, as well as to recommend the timing of pathogenetic therapy initiation.

References

1. Starodubov V.I., Zelenova O.V., Vitkovskaya I.P. et al. *Pervoe observatsionnoe epidemiologicheskoe issledovanie po opredeleniyu rasprostranennosti spinal'noi myshechnoi atrofii na territorii Rossiiskoi Federatsii* [The first observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal

muscular atrophy in the Russian Federation]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*, 2020, no. 4, pp. 298–316. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00115.

2. Abbas K.S., Eltaras M.M., El-Shahat N.A., Abdelazeem B. et al. The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58(2), p. 213. DOI: 10.3390/medicina58020213.

3. Acsadi G., Crawford T.O., Müller-Felber W., Shieh P.B. et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study. *Muscle Nerve*, 2021, vol. 63(5), pp. 668–677. DOI: 10.1002/mus.27187.

4. Albrechtsen S.S., Born A.P., Boesen M.S. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review. *Dan. Med. J.*, 2020, vol. 67(9), A02200100.

5. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*, 2018, vol. 57(1), pp. 142–146. DOI: 10.1002/mus.25705.

6. Cancès C., Richelme C., Barnerias C., Espil C. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Arch Pediatr.*, 2020 vol. 27(7S), pp. 18–22. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30272-4.

7. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C., Bovis F. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2021, vol. 16(1), p. 430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z.

8. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J., Martens W.B. et al. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.*, 2011, vol. 23(4), pp. 322–326. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.

9. Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Servais L. et al. FIREFISH StudyGroup. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(12), pp. 1110–1119. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8.

10. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J., Ramsey D. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve.*, 2017, vol. 55(6), pp. 869–874. DOI: 10.1002/mus.25430.

11. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S., Nascimento A. et al. SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(1), pp. 42–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

12. Pera M.C., Coratti G., Forcina N., Mazzone E.S. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.*, 2017, vol. 17(1), p. 39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9.

13. Salort-Campana E., Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr.*, 2020, vol. 27(7S), pp. 23–28. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30273-6.

14. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2019, vol. 12(12), p. 6281. DOI: 10.1002/14651858.

15. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, vol. 6, no. 1(1), p. 6282. DOI: 10.1002/14651858.

SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

VITALINA R. PROKOPEVA – Clinical Pharmacologist, Vice Head, Chuvash Republic Children Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (p.vitalina82@mail.ru).

OKSANA I. MILOVA – Head of Psychoneurological Department, Chuvash Republic Children Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (milova.rdkb@yandex.ru).

ANATOLII A. PAVLOV – Head of Chuvash Republic Children Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (doctorpavlov@mail.ru).

Формат цитирования: Павлова С.И., Прокопьева В.Р., Милова О.И., Павлов А.А. Анализ эффективности патогенетической фармакотерапии спинальной мышечной атрофии у детей в Чувашской Республике [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 33–41. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-33-41.

УДК 615.214.2:615.065:616.895.87

ББК 56.145.51+52.817.105+53.527

Д.Г. СЕМЕНИХИН, И.С. БУРАШНИКОВА, А.М. КАРПОВ, О.В. БАШМАКОВА

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКСИЗИНА НА АКАТИЗИЮ И ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Ключевые слова: гидроксизин, антипсихотики, транквилизаторы, неврологические побочные эффекты, экстрапирамидные расстройства, акатизия, коррекция.

Побочные эффекты антипсихотических средств являются наиболее актуальной проблемой при фармакотерапии шизофрении. Используемые для коррекции побочных эффектов лекарственные препараты различных фармакологических групп, включая корректоры холинолитики, транквилизаторы-бензодиазепины, имеют тяжелые побочные эффекты, что обосновывает поиск не менее эффективных и при этом более безопасных альтернатив.

Цель исследования – оценка корригирующего действия гидроксизина на акатизию и другие неврологические нарушения, возникшие как побочные эффекты антипсихотической терапии.

Материалы и методы. В исследовании была проанализирована выраженность побочных эффектов у 43 пациентов, страдающих параноидной шизофренией, получающих монотерапию антипсихотиками, до назначения, на 7-й и 21-й день после начала приема гидроксизина. Выраженность побочных эффектов оценивалась по шкалам ESRS и шкале оценки лекарственно вызванной акатизии.

Результаты. Было показано достоверное корригирующее действие гидроксизина на акатизию и другие неврологические побочные эффекты антипсихотиков на 7-й день терапии гидроксизином. Достоверно снизилась выраженность паркинсонизма, дискинезии, акатизии и тремора. Пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, снижение уровня тревоги, связанной с заболеванием, пребыванием в психиатрическом стационаре, побочными эффектами психофармакотерапии. Гидроксизин достоверно снижал выраженность акатизии, оцененную как объективно, так и субъективно пациентами. Наблюдались снижение потребности больных в движении, изменении положения тела, улучшение сна, снижение эмоционального напряжения. В целом гидроксизин оказал положительное влияние в виде уменьшения патологической двигательной активности и снижения выраженности эмоциональных проявлений, связанных с побочным действием антипсихотиков, которое сохранялось на 21-й день терапии гидроксизином в отсутствие клинически значимых нежелательных побочных эффектов.

Выводы. Результаты исследования показывают эффективность гидроксизина для коррекции неврологических побочных эффектов антипсихотиков наряду с хорошей переносимостью и обосновывают возможности расширения его использования в комплексной терапии параноидной шизофрении.

Актуальность. Побочные эффекты антипсихотических средств являются наиболее актуальной проблемой при фармакотерапии шизофрении [11]. Неврологические нарушения, возникающие при приеме антипсихотиков, наиболее тяжело переносятся больными, выступают как дополнительный фактор стигматизации, усиливают социальную дезадаптацию, ведут к росту экономических затрат на лечение [2, 11, 25].

Согласно Руководству Американской психиатрической ассоциации DSM-IV, выделяют паркинсонизм, острую дискинезию, акатизию и поздние дискинезии как неврологические побочные эффекты антипсихотической терапии. Акатизия наиболее тяжело переносится больными и встречается, по разным данным, у 8–75% пациентов, нередко сочетаясь с другими побочными эффектами [9, 20]. Акатизия является наиболее частой причиной отказа больных от антипсихотической терапии [23].

Для коррекции неврологических экстрапирамидных расстройств, возникших как побочные эффекты терапии антипсихотиками, используют корректоры-холинолитики, ноотропы, транквилизаторы, неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол) [3, 4, 7, 13]. В то же время назначение корректоров-холинолитиков связано с развитием холинолитических побочных эффектов, таких как нарушение перистальтики кишечника, нарушение мочеиспускания, развитие зависимости [4–6], что является существенным фактором, ухудшающим процесс терапии. Ранее проведенные исследования также выявили наличие корректирующего влияния транквилизаторов на побочные эффекты антипсихотической фармакотерапии, что указывает на многофакторность патогенеза данного состояния и наличия в нем выраженных психогенных компонентов. В то же время транквилизаторы-бензодиазепины также могут вызвать патологическое пристрастие, обладают выраженным миорелаксирующим действием. Пропранолол имеет много противопоказаний при соматических заболеваниях сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, способен усугубить гипотонические реакции; его одновременный прием с некоторыми антипсихотическими средствами и анксиолитиками (хлорпромазин, триоксазин и другие), а также ингибиторами МАО (пиразидол) противопоказан.

В связи с этим актуальным является поиск более безопасной альтернативы для коррекции неврологических побочных эффектов антипсихотиков, в том числе акатизии. Атипичные транквилизаторы, такие как метилтетраазо-бициклооктандион (Мебикар), фамотизол (Афобазол), также показали наличие корректирующей активности [10, 16].

Представляет интерес изучение воздействия атипичного транквилизатора гидроксизина на побочные эффекты терапии антипсихотиками. Гидроксизин достаточно давно используется в клинической медицине, обладает антигистаминным, седативным, выраженным анксиолитическим действием [15, 19, 24]. Выявлено положительное влияние гидроксизина на нарушенные когнитивные функции у пожилых больных [8].

Цель исследования – оценить корректирующее действие гидроксизина на акатизию и другие неврологические нарушения, возникшие как побочные эффекты антипсихотической терапии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница имени академика В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Нами наблюдались 43 больных параноидной шизофренией, находившихся на стационарном лечении, у которых присутствовали акатизия и другие неврологические побочные эффекты, связанные с проводимой антипсихотической терапией. Было получено добровольное информированное согласие каждого пациента на прием гидроксизина. С учетом клинико-фармакологических характеристик, таких как транквилизирующее действие, стабилизация сна, снижение эмоционального напряжения, тревоги, с целью коррекции неврологических побочных эффектов нами был предложен гидроксизин. Средний возраст пациентов составил $31,6 \pm 4,8$ года, среди них мужчин 20 (46,5%), женщин 23 (53,5%). Все больные были госпитализированы в психиатрический стационар во второй и более раз, что снижает вероятность психогенных влияний, связанных с первичной госпитализацией и инициацией терапии антипсихотиками [17]. Все пациенты получали монотерапию антипсихотиками: рисперидон – 18 человек (суточная доза 6–12 мг), галоперидол – 10 человек (3–10 мг/сут.), трифтазин – 15 человек (4–12 мг/сут.). Помимо антипсихотиков, некоторые пациенты получали антидепрессанты, нормотики и другую фармакотерапию при наличии клинических показаний.

Гидроксизин назначался в суточной дозе 75–112,5 мг (от 3 до 4,5 табл./сут.). Длительность приема гидроксизина определялась клиническим состоянием больных, при необходимости они принимали его более 21 дня. Терапия антипсихотиками при этом была продолжена в той же суточной дозе.

У всех больных отмечались неврологические побочные эффекты разной степени выраженности, нередко сочетающиеся друг с другом. Количественная оценка выраженности симптомов побочных эффектов антипсихотической терапии проводилась посредством широко распространенных шкал – шкалы экстрапирамидных симптомов ESRS [22] и шкалы лекарственно индуцированной акатизии [21]. Выраженность побочных эффектов антипсихотиков оценивалась до назначения гидроксизина, на 7-й и 21-й день приема гидроксизина.

Шкала ESRS состоит из нескольких разделов, позволяющих оценить симптомы паркинсонизма, дистонии и дискинезии и степень их выраженности по 6-балльной шкале [22]. Данная шкала в настоящее время широко применяется для оценки побочных эффектов терапии психотропными препаратами [12, 13].

Шкала лекарственно вызванной акатизии оценивает объективные признаки и субъективные ощущения пациента и их выраженность по 3-балльной шкале [21].

При проведении статистической обработки полученных результатов в сравнении двух величин использовалась гипотеза однородности [1].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи параметрических методов с использованием критерия Стьюдента, а также при помощи непараметрических методов с применением точного критерия Фишера, посредством программы Statistica 6 [14].

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая картина наблюдаемых у пациентов побочных эффектов антипсихотиков соответствовала таковой, описанной в литературе [4, 12, 18]. Синдром паркинсонизма, возникший как побочный эффект антипсихотической терапии, характеризовался гипокинезией, мышечной ригидностью, тремором. Отмечались вестибулярные нарушения, передвижение в «позе боксера». Больные эмоционально реагировали на возникшие нарушения, связывая их с проводимой в условиях психиатрического стационара терапией.

Результаты исследования влияния гидроксизина на экстрапирамидные нарушения, в том числе на акатизию, возникшие вследствие антипсихотической фармакотерапии, представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Динамика выраженности экстрапирамидных нарушений, возникших как побочные эффекты антипсихотической фармакотерапии, по шкале ESRS до начала приема, на 7-й и 21-й день приема гидроксизина, n = 43

Анализируемые параметры	Оценка по шкале ESRS, $M \pm m$, баллы			Достоверность различий	
	до приема гидроксизина (0)	7-й день приема гидроксизина (1)	21-й день приема гидроксизина (2)	(0) и (1)	(1) и (2)
Общая клиническая картина остроты паркинсонизма	4,31±0,56	2,08±0,18	2,13±0,31	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Общая клиническая картина остроты дискинезии	4,98±0,41	1,93±0,29	1,96±0,35	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Острая скручивающая дистония (n = 7)	3,52±0,81	2,44±0,36	2,01±0,38	$p > 0,1$	$p > 0,1$
Тремор	4,65±0,36	2,22±0,31	2,31±0,41	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Акатизия	4,93±0,39	1,56±0,38	1,64±0,29	$p < 0,05$	$p > 0,1$

Таблица 2

Динамика выраженности акатизии, индуцированной антипсихотиками, по шкале лекарственно-индуцированной акатизии до начала приема, на 7-й и 21-й день приема гидроксизина, $n = 43$

Анализируемые параметры	Оценка по шкале лекарственно-индуцированной акатизии, $M \pm m$, баллы			Достоверность различий	
	до приема гидроксизина (0)	7-й день приема гидроксизина (1)	21-й день приема гидроксизина (2)	(0) и (1)	(1) и (2)
Объективная оценка	2,31±0,2	1,12±0,14	1,2±0,21	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Субъективное осознание двигательного беспокойства	2,09±0,14	0,82±0,09	0,93±0,17	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Переживание двигательного беспокойства	2,79±0,24	1,3±0,16	1,26±0,19	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Глобальная оценка акатизии	4,18±0,33	1,62±0,27	1,69±0,3	$p < 0,05$	$p > 0,1$

Представленные в табл. 1 результаты показывают достоверное снижение выраженности проявлений синдрома паркинсонизма, дискинезии, акатизии и тремора. Отсутствие достоверных результатов в отношении острой скручивающей дистонии может быть объяснено малым числом больных ($n = 7$) и тем, что данное нарушение чаще наблюдается у первично госпитализированных больных, проходящих антипсихотическую терапию [12]. В ходе применения гидроксизина больные отмечали улучшение общего самочувствия, снижение уровня тревоги, связанной с заболеванием, пребыванием в психиатрическом стационаре, побочными эффектами психофармакотерапии.

Положительная динамика прослеживалась также в отношении синдрома акатизии (см. табл. 2).

Гидроксизин достоверно редуцировал все анализируемые параметры акатизии, включая как объективно наблюдаемые нарушения, так субъективно оцениваемые пациентами. Внешне наблюдалось снижение потребности больных в движении, изменении положения тела, некоторое улучшение сна, уменьшение эмоционального напряжения. Снизилась потребность больных в постоянном движении, уменьшилось ощущение внутреннего беспокойства, интенсивность тягостных ощущений в мышцах ног и способность переносить их. Больные отмечали увеличение способности контролировать собственную двигательную активность, положение тела, уменьшались неприятные ощущения в ногах, наблюдалось улучшение сна.

В целом оценка действия препарата показала как уменьшение патологической двигательной активности, так и уменьшение эмоциональных проявлений, связанных с побочным действием антипсихотиков. Полученные нами результаты указывают на наличие корригирующего действия гидроксизина на экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотиков. Различия в оценке симптомов по шкалам до приема гидроксизина и на 7-й день приема гидроксизина носят достоверный характер, что указывает на достоверность редуцирующего влияния гидроксизина на неврологические проявления побочных эффектов антипсихотиков. Оценка выраженности побочных эффектов на 21-й день терапии указывает на устойчивость корригирующего действия гидроксизина.

Наиболее частыми побочными эффектами гидроксизина являются сонливость, заторможенность. В нашем исследовании не было выявлено жалоб со стороны пациентов на увеличение выраженности данных симптомов. Таким образом, на основании наших данных можно заключить, что гидроксизин является,

по крайней мере не менее эффективным, чем бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам), в коррекции побочных эффектов антипсихотиков [7]. При этом гидроксизин лишен нежелательных побочных эффектов транквилизаторов-бензодиазепинов и, в отличие от метилтетраазобициклооктандиона (Мебикар) и фамотизола (Афобазол), обладает быстро наступающим корригирующим эффектом.

Выводы. Гидроксизин обладает корригирующим действием в отношении побочных эффектов антипсихотической фармакотерапии. Результаты данного исследования являются основанием для более широкого использования гидроксизина в комплексной терапии параноидной шизофрении.

Литература

1. Айвозен С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Основы моделирования и первичная обработка данных. М.: Финансы и статистика, 1983. 440 с.
2. Башмакова О.В., Семенухин Д.Г., Карпов А.М. Биопсихосоциальные аспекты профессиональной деятельности врачей-психиатров. Казань: Меддок, 2012. 136 с.
3. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Современные возможности коррекции побочных эффектов антидепрессантов и антипсихотиков // Психиатрия и психофармакотерапия. 2020. Т. 22, № 4. С. 14–20.
4. Бурашникова И.С. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): дис. ... канд. мед.наук. М., 2018. 137 с.
5. Бурашникова И.С., Миннекеева К.А., Семенухин Д.Г. Оценка результатов использования атипичных нейролептиков в психиатрическом стационаре Республики Татарстан в 2008-2012 гг.: безопасность и влияние на бюджет // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 1. С. 61–65.
6. Бурашникова И.С., Семенухин Д.Г. Анализ потребления лекарственных средств-корректоров побочных эффектов нейролептической терапии // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины: сб. материалов науч.-практ. конф. молодых ученых с международным участием. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2014. С. 37–39.
7. Влияние бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на экстрапирамидные нарушения, возникшие при антипсихотической терапии параноидной шизофрении / Д.Г. Семенухин, М.Л. Максимов, А.М. Карпов и др. // Фарматека. 2017. № 20(353). С. 57–60.
8. Влияние препарата Атаракс на когнитивные функции при лечении тревожных расстройств / А.Е. Бобров, М.А. Кулыгина, М.А. Белянчикова и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 3. С. 30–34.
9. Жиленков О.В. О корреляции нейролептических депрессий и акатизии [Электронный ресурс] // Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии: сб. науч. работ Ин-та неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины и Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 (Сабуровой дачи), посвященный 210-летию Сабуровой дачи / под общ. ред. П.Т. Петрюка, А.Н. Бачерикова. Киев; Харьков, 2010. Т. 5. URL: <http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper036.htm> (дата обращения: 10.02.2023).
10. Кузнецова А.Л. Коррекция афобазолом побочных эффектов галоперидола и трифтазина и поиск новых нейролептиков в ряду Pго-содержащих тетрапептидов: дис. ... канд.биол. наук. М., 2011. 137 с.
11. Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 12, № 3. С. 100–108.
12. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000. 207 с.
13. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 8. С. 31–35.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: Медиасфера, 2002. 312 с.
15. Рябоконт И.В. Атаракс при тревожных расстройствах (обзор) // РМЖ. 2011. № 15. С. 984.
16. Семенухин Д.Г. Особенности применения мебикара в комплексной терапии некоторых психических заболеваний: автореф. дис. ... канд.мед. наук. Казань, 1991. 22 с.
17. Семенухин Д.Г. Проявления побочных эффектов нейролептической терапии при первой и последующих госпитализациях у больных параноидной шизофренией // Психическое здоровье. 2009. Т. 7, № 12(43). С. 30–32.
18. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. Л.: Медицина, 1988. 168 с.

19. Чернецов Н.Ю. Сравнительная эффективность терапии тревожно-депрессивных расстройств современными антидепрессантами и атипичным транквилизатором гидроксизин у пациентов психотерапевтического кабинета городской поликлиники // Материалы XIV съезда психиатров России (15–18 ноября 2005 г.) М.: Медпрактика-М, 2005. С. 203–204.

20. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Айд Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии: пер. с англ. Киев: Ника-Центр, 1999. 694 с.

21. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 1989, vol. 154, pp. 672–676.

22. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annable L., Jones B.D. The Extrapyramidal Symptoms Rating Scale. *Can J Neurol Sci.*, 1980, vol. 7 (3), pp. 233–244.

23. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1990, vol. 10(1), pp. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004714-199002000-00003>.

24. Krebs M.O. Le trouble anxieux: clinique et implication neurobiologiques. *La Revue des Entretiens de Bichat*, 2001, vol. 2(5).

25. Morrison P., Meehan T., Stomski N.J. Living with antipsychotic medication side-effects: the experience of Australian mental health consumers. *Int J Ment Health Nurs.*, 2015, vol. 24(3), pp. 253–261. DOI: [10.1111/inm.12110](https://doi.org/10.1111/inm.12110). Epub 2014 Dec 22. PMID: 25529392.

СЕМЕНИХИН ДМИТРИЙ GERMANOVICH – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (sdg1957@mail.ru).

БУРАШНИКОВА ИРИНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (irinabis25@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8511-5696>).

КАРПОВ АНАТОЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психотерапии и наркологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (kam1950@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-5571>).

БАШМАКОВА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и наркологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (olga_bash@rambler.ru).

Dmitry G. SEMENIKHIN, Irina S. BURASHNIKOVA,
Anatoly M. KARPOV, Olga V. BASHMAKOVA

THE EFFECT OF HYDROXYZINE ON AKATHISIA AND OTHER NEUROLOGICAL SIDE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

Key words: Hydroxyzine, antipsychotics, tranquilizers, neurological side effects, extrapyramidal disorders, akathisia, correction.

Side effects of antipsychotic drugs are the most urgent problem in the pharmacotherapy of schizophrenia. Medications used to correct side effects of various pharmacological groups, including correctors of cholinolytics, tranquilizers-benzodiazepines, have severe side effects, which justifies the search for no less effective and at the same time safer alternatives.

The aim of the study was to evaluate the corrective effect of Hydroxyzine on akathisia and other neurological disorders that develop as side effects of antipsychotic therapy.

Materials and methods. The study analyzed the severity of side effects in 43 patients suffering from paranoid schizophrenia receiving monotherapy with antipsychotics, before their administration, on the 7th and 21st day after the start of taking Hydroxyzine. The severity of side effects was assessed by the ESRS scales and the scale of evaluating drug-induced akathisia.

Results. A significant corrective effect of Hydroxyzine on akathisia and other neurological side effects of antipsychotics was shown on the 7th day of Hydroxyzine therapy, the severity of Parkinsonism, dyskinesia, akathisia and tremor significantly decreased. Patients noted an improvement in general well-being, a decrease in the level of anxiety associated with the disease, staying in a psychiatric hospital, side effects of psychopharmacotherapy. Hydroxyzine significantly

reduced the severity of akathisia, assessed both objectively and subjectively by patients. There was a decrease in the need of patients to move, to change the position of the body, improved sleep, reduced emotional stress. In general, Hydroxyzine had a positive effect in the form of a decrease in pathological motor activity and a decrease in the severity of emotional manifestations associated with the side effect of antipsychotics, which persisted on the 21st day of Hydroxyzine therapy in the absence of clinically significant undesirable side effects.

Conclusions. The results of the study show the effectiveness of Hydroxyzine for correcting neurological side effects of antipsychotics along with good tolerability and substantiate the possibility of expanding its use in the complex therapy of paranoid schizophrenia.

References

1. Aivozen S.A., Enyukov I.S., Meshalkin L.D. *Osnovy modelirovaniya i pervichnaya obrabotka dannykh* [Fundamentals of modeling and primary data processing]. Moscow, Finansy i statistika Publ., 1983, 440 p.
2. Bashmakova O.V., Semenikhin D.G., Karpov A.M. *Biopsichosotsial'nye aspekty professional'noi deyatel'nosti vrachei-psikhiatrov* [Biopsychosocial aspects of the professional activity of psychiatrists]. Kazan, Meddok Publ., 2012, 136 p.
3. Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Sovremennye vozmozhnosti korrektsii pobochnykh effektov antidepressantov i antipsikhotikov* [Modern possibilities for correcting the side effects of antidepressants and antipsychotics]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 14–20.
4. Burashnikova I.S. *Kliniko-farmakologicheskie podkhody k optimizatsii primeneniya antipsikhotikov v psikiatricheskom statsionare (farmakoeconomika, farmakoepidemiologiya, monitoring pobochnykh reaksii, farmakogenetika): dis... kand.med. nauk* [Clinical and pharmacological approaches to optimizing the use of antipsychotics in a psychiatric hospital (pharmacoeconomics, pharmacoepidemiology, monitoring of adverse reactions, pharmacogenetics). Cand. Diss.]. Moscow, 2018, 137 p.
5. Burashnikova I.S., Minnekeeva K.A., Semenikhin D.G. *Otsenka rezul'tatov ispol'zovaniya atipichnykh neuroleptikov v psikiatricheskom statsionare Respubliki Tatarstan v 2008–2012 gg.: bezopasnost' i vliyaniye na byudzhet* [Evaluating the results of use of atypical antipsychotics in psychiatric hospital in the Republic of Tatarstan in 2008–2012: safety and budget burden]. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2015, no. 1, pp. 61–65.
6. Burashnikova I.S., Semenikhin D.G. *Analiz potrebleniya lekarstvennykh sredstv-korrektorov pobochnykh effektov neurolepticheskoi terapii* [Analysis of the consumption of medicines-correctors of the side effects of neuroleptic therapy]. In: *Aktual'nye voprosy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny: sb. materialov nauch.-prakt. konf. molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem* [Topical issues of experimental and clinical medicine: collected papers]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2014, pp. 37–39.
7. Semenikhin D.G., Maksimov M.L., Karpov A.M. et al. *Vliyanie bromdigidroklorfenilbenzodiazepina na ekstrapiramidnye narusheniya, vznikshie pri antipsikhoticheskoi terapii paranoidnoi shizofrenii* [Influence of bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine on extrapyramidal disorders that arose during antipsychotic therapy of paranoid schizophrenia]. *Farmateka*, 2017, no. 20(353), pp. 57–60.
8. Bobrov A.E., Kulygina M.A., Belyanchikova M.A. et al. *Vliyanie preparata Ataraks na kognitivnyye funktsii pri lechenii trevozhnykh rasstroystv* [Influence of Atarax on cognitive functions in the treatment of anxiety disorders]. *Atmosfera. Nervnye bolezni*, 2005, no. 3, pp. 30–34.
9. Zhilenkov O.V. *O korrelyatsii neurolepticheskikh depressii i akatizii* [On the correlation of neuroleptic depression and akathisia]. In: *Petryuk P.T., Bacherikov A.N., eds. Aktual'nye voprosy sovremennoi psikiatrii i narkologii: Sbornik nauchnykh rabot Instituta nevrologii, psikiatrii i narkologii AMN Ukrainy i Khar'kovskoi oblastnoi klinicheskoi psikiatricheskoi bol'nitsy № 3 (Saburovoi dachi), posvyashchennyi 210-letiyu Saburovoi dachi* [Topical issues of modern psychiatry and narcology: Collection of scientific papers of the Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine and the Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3 (Saburova dacha), dedicated to the 210th anniversary of Saburova dacha]. Kiev, Kharkiv, 2010, vol. 5. Available at: <http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper036.htm>.
10. Kuznetsova A.L. *Korreksiya afobazolom pobochnykh effektov galoperidola i triflazina i poisk novykh neuroleptikov v ryadu Pro-Tyr-soderzhashchikh tetrapeptidov: dis. ... kand. biol. nauk* [Correction of the side effects of haloperidol and triflazine with afobazole and the search for new antipsychotics in the series of Pro-Tyr-containing tetrapeptides: Cand. Diss.]. Moscow, 2011, 137 p.
11. Lyubov E.B. *Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya shizofrenii* [Socio-economic burden of schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*, 2012, vol. 12, no. 3, pp. 100–108.
12. Malin D.I. *Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv* [Side effects of psychotropic drugs]. Moscow, Vuzovskaya kniga Publ., 2000, 207 p.
13. Malin D.I., Kozyrev V.V., Ravilov R.S. *Ekstrapiramidnye pobochnye efekty neuroleptikov: klassifikatsiya i sovremennyye sposoby korrektsii* [Extrapyramidal side effects of neuroleptics: classification and modern methods of correction]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*, 2001, vol. 3, no. 8, pp. 31–35.

14. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of application programs Statistica]. Moscow, Mediasfera Publ., 2002, 312 p.
15. Ryabokon' I.V. *Ataraks pri trevozhnykh rasstroistvakh (obzor)* [Atarax in anxiety disorders (review)]. *Russkii Medicinskii Zhurnal*, 2011, no. 15, p. 984.
16. Semenikhin D.G. *Osobennosti primeneniya mebikara v kompleksnoi terapii nekotorykh psikhicheskikh zabolevaniy: avtoref. dis... kand. med. nauk* [Peculiarities of the use of mebicar in the complex therapy of certain mental illnesses: Abstract of Doct. Diss.]. Kazan, 1991, 22 p.
17. Semenikhin D.G. *Proyavleniya pobochnykh effektov neirolepticheskoi terapii pri pervoi i posleduyushchikh gospitalizatsiyakh u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei* [Manifestations of side effects of neuroleptic therapy during the first and subsequent hospitalizations in patients with paranoid schizophrenia]. *Psikhicheskoe zdorov'e*, 2009, vol. 7, no. 12(43), pp. 30–32.
18. Spivak L.I., Raiskii V.A., Vilenskii B.S. *Oslozhneniya psikhofarmakologicheskoi terapii* [Complications of psychopharmacological therapy]. Leningrad, Meditsina Publ., 1988, 168 p.
19. Chernetsov N.Yu. *Sravnitel'naya effektivnost' terapii trevozhno-depressivnykh rasstroistv sovremennymi antidepressantami i atipichnym trunkvilizatorom gidroksizinom u patsientov psikhoterapevticheskogo kabineta gorodskoi polikliniki* [Comparative efficacy of treatment of anxiety-depressive disorders with modern antidepressants and the atypical tranquilizer hydroxyzine in patients of the psychotherapeutic office of a city polyclinic]. In: *Materialy XIV s'ezda psikhiatrov Rossii (15–18 noyabrya 2005 g.)* [Proc. of the 14th Congress of Psychiatrists of Russia (2005, Nov. 15–18)]. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2005, pp. 203–204.
20. Janicak P.G., Davis J.M. et al. Principles and practice of psychopharmacotherapy. LWW, 1993. (Russ. ed.: *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii*. Kiev, Nika-Tsentrl Publ., 1999, 694 p.).
21. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 1989, vol. 154, pp. 672–676.
22. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annable L., Jones B.D. The Extrapyrmidal Symptoms Rating Scale. *Can J Neurol Sci.*, 1980, vol. 7(3), pp. 233–244.
23. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1990, vol. 10(1), pp. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004714-199002000-00003>.
24. Krebs M.O. Le trouble anxieux: clinique et implication neurobiologiques. *La Revue des Entretiens de Bichat*, 2001, vol. 2 (5).
25. Morrison P., Meehan T., Stomski N.J. Living with antipsychotic medication side-effects: the experience of Australian mental health consumers. *Int J Ment Health Nurs.*, 2015, vol. 24(3), pp. 253–261. DOI: 10.1111/inm.12110. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25529392.

DMITRY G. SEMENIKHIN – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – Branch of RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Russia, Kazan (sdg1957@mail.ru).

IRINA S. BURASHNIKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – Branch of RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Russia, Kazan (irinabis25@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8511-5696>).

ANATOLY M. KARPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychotherapy and Narcology, Kazan State Medical Academy – Branch of RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Russia, Kazan (kam1950@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-5571>).

OLGA V. BASHMAKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychotherapy and Narcology, Kazan State Medical Academy – Branch of RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Russia, Kazan (olga_bash@rambler.ru).

Формат цитирования: Семенихин Д.Г., Бурашникова И.С., Карпов А.М., Башмакова О.В. Влияние гидроксилина на акатизию и другие неврологические побочные эффекты антипсихотиков при лечении параноидной шизофрении [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 42–49. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-42-49.

А.А. БАГДАСАРЯН, Е.В. БЛИНОВА, Е.А. КУТОРКИНА,
В.А. ПАКИНА, А.А. ЕПИШКИНА, О.М. ТУМУТОВА, Е.В. БОГОСЛОВСКАЯ,
Е.В. СЕМЕЛЕВА, И.В. ФЕДОСЕЙКИН, Д.С. БЛИНОВ

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ANTI-EGFR ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 9-ДИГИДРОАКРИДОНА*

Ключевые слова: рак желудка, культура клеток, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), активность, подавляющая концентрация.

Основой современных стратегий лечения онкологических заболеваний является применение лекарственных препаратов. Высокая частота рефрактерности и формирования резистентности опухолевых клеток к анти-EGFR лекарственным средствам диктует необходимость разработки новых активных ингибиторов этой внутриклеточной киназы.

Целью настоящей работы явилось изучение противоопухолевого действия нового соединения – производного 9-дигидроакридона на *in vitro* моделях EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток.

Материал и методы. В работе изучено соединение 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она L-2-гидрокси-бутандиоват (лабораторный шифр учреждения разработчика ЛХТ-17-19). Для исследования использовались три культуры рака желудка человека. Анализ подавления роста опухолевых клеток проводили в тесте с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом, внутриклеточную идентификацию фосфорилированной формы рецепторной тирозинкиназы – методом вестерн-блоттинга.

Результаты исследования. Соединение 9-дигидроакридона дозозависимо подавляет рост EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток рака желудка человека. Наибольшей чувствительностью к соединению обладают клетки культуры Hs746T, наименьшей – MKN1. В основе противоопухолевой активности вещества лежит способность снижать внутриклеточный пул активированной формы рецепторной тирозинкиназы EGFR.

Выводы. Полученные результаты позволяют рассматривать соединение ЛХТ-17-19 как перспективное соединение для последующего доклинического изучения его противоопухолевых свойств в животных системах.

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности на планете. Основной терапевтической стратегией борьбы с онкологическими заболеваниями является применение лекарственных препаратов [5, 6]. Технологический прогресс современной медицинской науки позволил шагнуть далеко вперед в понимании как биологической природы злокачественного роста, так и особенностей поведения неопластических клеток в системе опухоль – макроорганизм. Это обусловило появление иммунобиологических и молекулярно-направленных или таргетных противоопухолевых лекарственных средств, прецизионно воздействующих на ключевые элементы метаболической активности злокачественных клеток [3].

Вместе с тем низкомолекулярные соединения сохраняют большое значение в качестве источника создания новых перспективных лекарственных

* Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда №23-25-00097, <https://rscf.ru/project/23-25-00097>.

препаратов для адресного воздействия на внутриклеточную мишень [9]. При этом чрезвычайно важное значение имеет выбор как мишени, так и архитектуры потенциального лиганда. Значение рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) как драйвера канцерогенеза давно известно [7]. Гиперэкспрессия EGFR вовлечена в опухолевую прогрессию при ряде ЗНО как эпителиальной, так и иной морфологической природы [2]. На рынке лекарственных препаратов представлены и ингибиторы этого маркера, включенные в протоколы лечения опухолевых заболеваний. Однако высокая частота рефрактерности и формирования резистентности опухолевых клеток к анти-EGFR лекарственным средствам диктует необходимость разработки новых активных ингибиторов данной внутриклеточной киназы. В этой связи наше внимание привлек класс химических веществ низкой молекулярной массы – производные 9-дигидроакридона [8]. В проведенных ранее исследованиях было показано, что соединения из этого класса демонстрируют широкий спектр фармакологических эффектов, среди которых и противоопухолевый. Механизм антибластного эффекта связывают как с антитубулиновым действием молекул, активацией апоптоза опухолевых клеток, так и с воздействием на внутриклеточные киназы [8]. В отделе химии, технологии и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ» под руководством профессора С.Я. Скачиловой был выполнен количественный анализ «структура – активность» ряда новых молекул указанного класса, в результате чего был отобран и синтезирован кандидат с наибольшей прогнозной вероятностью наличия анти-EGFR активности [1].

Цель исследования – изучить противоопухолевое действие нового соединения – производного 9-дигидроакридона на *in vitro* моделях EGFR-экспрессирующих опухолей.

Материалы и методы исследования. Работа проведена в строгом соответствии с требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199н «О надлежащей лабораторной практике». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В работе использовали соединение 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она L-2-гидрокси-бутандиоват (лабораторный шифр учреждения разработчика ЛХТ-17-19) в форме субстанции с чистотой 99,8%, синтезированное в АО «ВНЦ БАВ» (Россия) и любезно предоставленное для исследования профессором С.Я. Скачиловой.

В исследовании использовали линии клеток рака желудка человека AGS, Hs746T и MKN1, экспрессирующие EGFR дикого типа. Клеточная культура AGS была приобретена в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC, каталожный номер 89090402). Клеточная культура MKN1 (каталожный номер RCB1003) была получена из банка клеток RIKEN BioResource Center (Япония). Клетки Hs746T были получены из коллекции клеточной биологии ATCC (LGC Standards GmbH, Германия, каталожный номер ATCC HTB-135). Клетки AGS и MKN1 культивировали в среде RPMI 1640 (Life Technologies, Дармштадт, Германия) с добавлением 2 мМ L-глутамин в соответствии с рекомендациями производителя. Клетки линии Hs746T культивировали в модифицированной среде Дульбекко (DMEM) с прибавлением GlutaMAX™-1, 4500 мг/л D-глюкозы и пирувата натрия (Life Technologies, Дармштадт, Германия). Во все среды для

культивирования клеток добавляли 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) Sera Plus (PAN-Biotech, Германия) с содержанием пенициллина и стрептомицина (Merck Sigma-Aldrich, Германия) в концентрациях 100 МЕ/мл, 100 мкг/мл соответственно. После оттаивания замороженных клеток рутинным методом подтверждали отсутствие микоплазмы в кондиционированной среде. Клеточные культуры инкубировали в CO₂ инкубаторе при температуре 37°C. Исследование влияния соединения ЛХТ-17-19 на пролиферацию и жизнеспособность опухолевых клеток культур AGS, Hs746T и MKN1 проводили в экспоненциальную фазу роста в МТТ-тесте с бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ, Merck Sigma-Aldrich, Германия), время экспозиции соединения в среде культивирования составляло 24 часа [4]. Оптическую плотность измеряли при длине волны 540 нм с помощью многолучного полуавтоматического спектрофотометра StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

Для определения влияния ЛХТ-17-19 на уровень киназной активности EGFR оценивали статус фосфорилирования фермента методом вестерн-блоттинга на фоне 24-часовой экспозиции культуры клеток с различными концентрациями (от 0,5 до 10 мкМ) исследуемого ингибитора. Для нокдауна EGFR в исходных клетках (культура рака желудка AGS, Hs746T и MKN1) и в соответствующих клетках, получавших фармакологическое воздействие соединением ЛХТ-17-19, использовали 500 нг EGFR siRNA (каталожный номер EHU076761, Merck Sigma-Aldrich, Германия) в 12-луночном формате. Образцы белка из клеток собирали в буфере Лэммли в соотношении 2:1 по сравнению с образцом, затем их денатурировали при 100°C в течение 10 мин. Фосфорилированную (активную) и нефосфорилированную (неактивную) формы рецепторной тирозинкиназы EGFR исследовали с использованием специфических первичных и вторичных антител в оптимизированных концентрациях (каталожный номер D38B1, Cell Signaling, США). Все измерения проводили при трехкратном повторении.

Полученные результаты анализировали методами вариационной статистики: для сравнения вычисленных коэффициентов подавления роста опухоли применяли критерий Манна–Уитни, для сравнения уровня активной киназы в клетках вычисляли среднее значение для каждой культуры в трех повторностях, после чего полученные результаты сравнивали с применением критерия ANOVA и post-hoc теста Тьюки. Зависимость между активностью и уровнем активной формы EGFR изучили с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона. Достоверность различий сравниваемых величин определяли при 95%-ном уровне значимости.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования изучили противоопухолевое действие ЛХТ-17-19 в диапазоне концентраций в отношении трех культур рака желудка человека, экспрессирующего EGFR. Как хорошо видно на рис. 1, инкубация клеток рака желудка Hs746T, AGS и MKN1 с различными концентрациями 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она L-2-гидрокси-бутандиоата сопровождалась зависимым от концентрации подавлением роста опухолевых клеток со значением 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) 0,32 мкМ (95% доверительный интервал (ДИ) 0,11-0,54 мкМ), 3,82 мкМ (95% ДИ 0,00-8,3 мкМ) и 27,63 мкМ (95% ДИ 14,28–40,97 мкМ) соответственно (p = 0,001 при межгрупповом сравнении). При этом в культуре MKN1 вещество ЛХТ-17-19 в самой низкой изученной концентрации не вызывало угнетения жизнеспособности клеток, напротив, лишь при увеличении концентрации соединения до 1 мкМ наблюдали формирование цитотоксического действия.

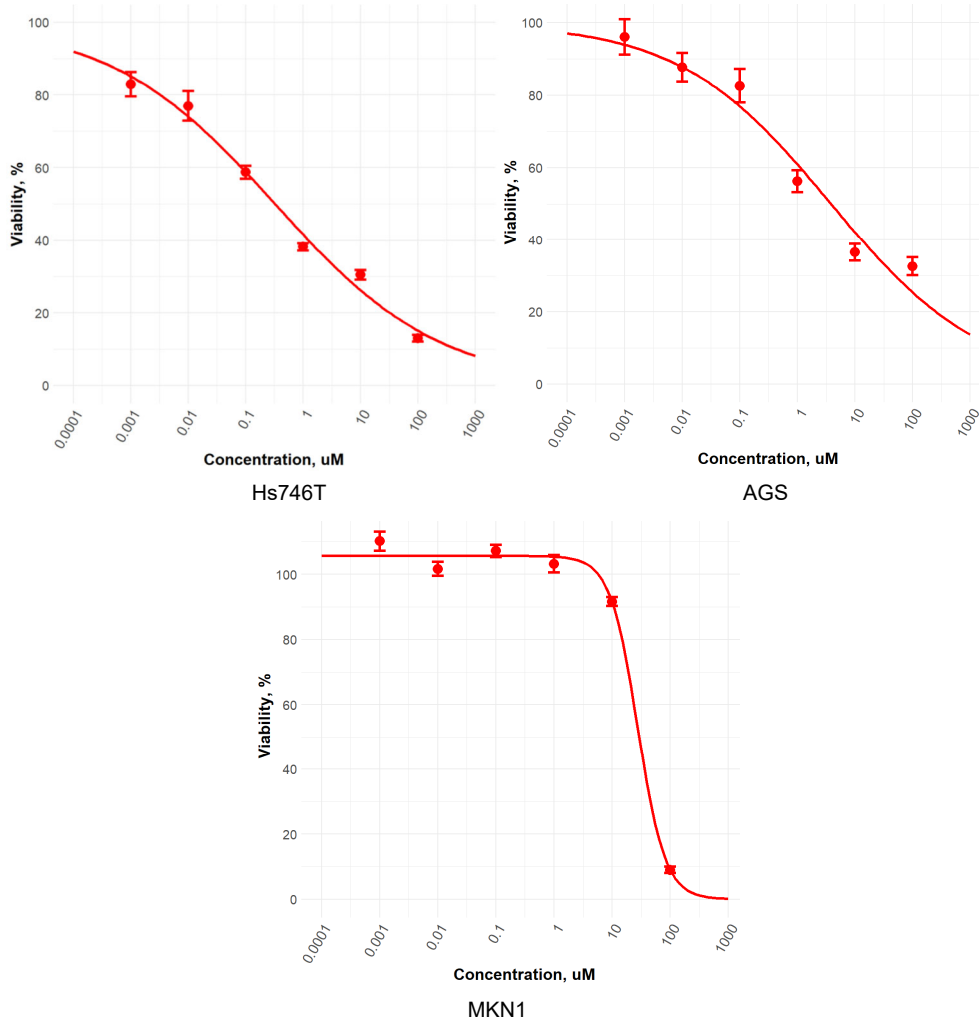


Рис. 1. ЛХТ-17-19 подавляет рост EGFR-экспрессирующих клеток рака желудка (viability – % живых клеток в культуре; concentration – концентрация ЛХТ-17-19 в среде культивации)

При изучении влияния экспериментального воздействия на активность внутриклеточного драйвера онкогенеза методом вестерн-блоттинга было установлено, что во всех трех культурах клеток EGFR-экспрессирующего рака желудка обнаруживали снижение уровня фосфорилированной формы рецепторной тирозинкиназы (рис. 2), однако уровень подавления активности фермента варьировал между культурами. Так, если в культуре Hs746T доля активного фермента составляла $4\pm 1\%$ от общей киназной фракции, в культуре AGS – $17\pm 3\%$, то в культуре MKN1 – $39\pm 5\%$ ($p = 0,001$ при межгрупповом сравнении).

Сохраняющаяся высокая смертность от онкологических заболеваний диктует необходимость поиска новых эффективных средств лечения. Одним из таких направлений поиска является разработка действующих веществ кандидатов в лекарственные препараты, направленных на подавление значимых для опухолевой прогрессии внутриклеточных сигнальных механизмов.

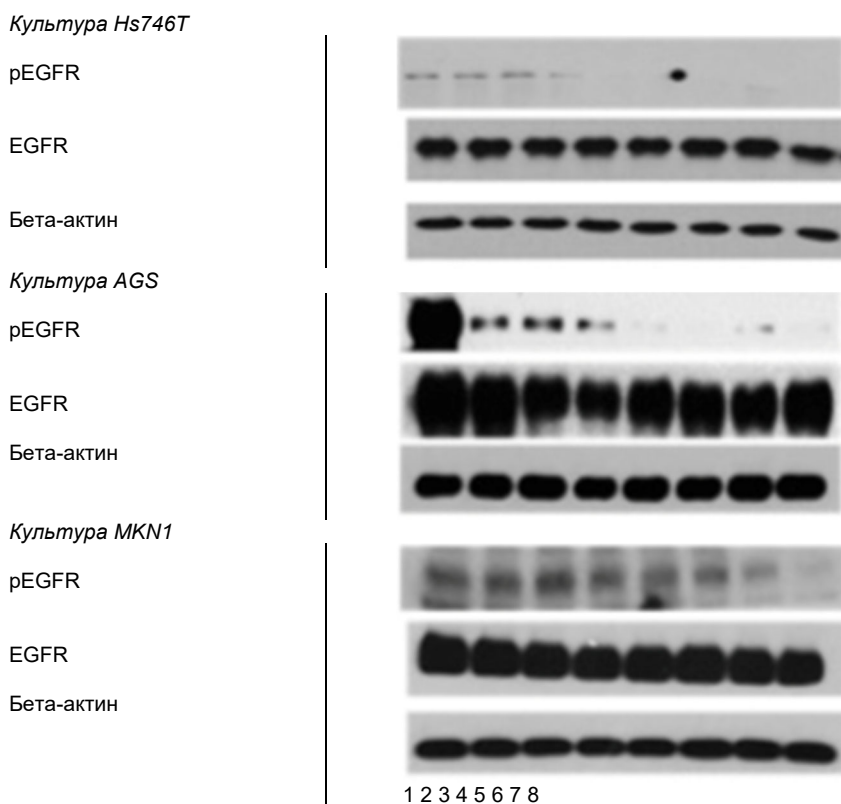


Рис. 2. ЛХТ-17-19 ингибирует активность EGFR в зависимости от концентрации в культурах клеток рака желудка: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 – концентрации соединения в диапазоне от 10^{-7} до 10 М

В своем исследовании мы изучили противоопухолевый потенциал перспективного отечественного вещества – производного 9-дигидроакридон ЛХТ-17-19 на трех культурах рака желудка человека, экспрессирующих EGFR. Выбор указанных культур был обусловлен тем, что проведенный ранее внеэкспериментальный скрининг молекулы выявил высокую вероятность связи противоопухолевого действия соединения и его ингибиторной активности в отношении киназного домена EGFR [1]. Проверке этих двух гипотез и была посвящена настоящая работа.

Мы установили, что в культурах клеток Hs746T и AGS ЛХТ-17-19 демонстрирует высокую подавляющую активность при инкубации культур с низкими концентрациями вещества, динамика эффекта отражает зависимость от концентрации закономерность. Опухолевые клетки культуры MKN1 демонстрировали рефрактерность к низким и умеренным концентрациям ЛХТ-17-19 в диапазоне до 1 мкМ, однако погибали при увеличении концентрации ингибитора до 10 мкМ.

Нам удалось показать, что доля фосфорилированной формы рецепторной тирозинкиназы EGFR также колеблется в разных культурах опухолевых клеток в зависимости от концентрации ЛХТ-17-19, а проведение корреляционного анализа позволило установить сильную прямую связь (коэффициент $R = 0,93$, $p = 0,005$) между долей жизнеспособных клеток в культуре и долей активной формы EGFR.

Полученные результаты позволяют рассматривать соединение ЛХТ-17-19 как перспективное фармакологически активное вещество для последующего доклинического изучения его противоопухолевых свойств в животных системах.

Выводы. 1. Соединение 9-дигидроакридона дозозависимо подавляет рост EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток рака желудка человека. Наибольшей чувствительностью к веществу обладают клетки культуры Hs746T, наименьшей – MKN1.

2. В основе противоопухолевой активности вещества лежит способность снижать внутриклеточный пул активированной формы рецепторной тирозинкиназы EGFR.

Литература

1. Blinova E.V., Epishkina A.V., Tumutolova O.M., Deryabina O.N. et al. Antitumor activity of the novel pyridine derivative. *Research Results in Pharmacology*, 2022, vol. 8, pp. 81–86.
2. Liu X., Wang P., Zhang C., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017, vol. 8, pp. 50209–50220.
3. Min H.Y., Lee H.Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp. Mol. Med.*, 2022, vol. 54, pp. 1670–1694.
4. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 1983, vol. 65, pp. 55–63.
5. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2015, vol. 93, pp. 52–79.
6. Roy P.S., Saikia B.J. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J. Cancer*, 2016, vol. 53, no. 3, pp. 441–442.
7. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol. Oncol.*, 2018, vol. 12, pp. 3–20.
8. Varakumar P., Rajagopal K., Aparna B., Raman K. et al. Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review. *Molecules*. 2022, vol. 28, id 193.
9. Zhong L., Li Y., Xiong L., Wang W., Wu M. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, vol. 6, id 201.

БАГДАСАРЯН АЛИНА АРСЕНОВНА – аспирантка кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-8766>).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

КУТОРКИНА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (slava-kpss@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5572-4225>).

ПАКИНА ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (shapo-viktoriya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-5737>).

ЕПИШКИНА АННА АЛЕКСЕЕВНА – аспирантка кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (afina-nn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7681-0382>).

ТУМУТолова Оксана Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Национальный исследовательский

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Россия, Саранск (tumutolov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8809-6507>).

БОГОСЛОВСКАЯ ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (jane221189@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4044-7776>).

СЕМЕЛОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Россия, Саранск (shtanina37@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-4968>).

ФЕДОСЕЙКИН ИЛЬЯ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (ilfedosei@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-1955>).

БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

Alina A. BAGDASARYAN, Ekaterina V. BLINOVA, Ekaterina A. KUTORKINA, Victoria A. PAKINA, Anna A. EPISHKINA, Oksana M. TUMUTOLOVA, Evgenia V. BOGOSLOVSKAYA, Elena V. SEMELEVA, Ilya V. FEDOSEIKIN, Dmitry S. BLINOV

ANTITUMOR ANTI-EGFR ACTION OF A NEW DERIVATIVE OF 9-DIHYDROACRIDONE

Key words: gastric cancer, cell culture, epidermal growth factor receptor (EGFR), activity, suppressive concentration.

The basis of modern strategies for the treatment of oncological diseases is the use of pharmaceutical products. A high frequency of refractoriness and formation of tumor cells' resistance to anti-EGFR drugs dictates the need to develop new active inhibitors of this intracellular kinase.

The aim of this work was to study the antitumor effect of a new compound – a derivative of 9-Dihydroacridone on *in vitro* models of EGFR-expressing tumor cells.

Material and methods. The compound of 9-aminium-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridine-1(2H)-one L-2-hydroxy-butandioate (laboratory cipher of the developer institution LHT-17-19) was studied. Three cultures of human stomach cancer were used for the study. The analysis of tumor cell growth suppression was performed in a test with 3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, intracellular identification of the phosphorylated form of receptor tyrosine kinase – by Western blotting.

Study results. The compound of 9-dihydroacridone dose-dependently suppresses the growth of EGFR-expressing tumor cells of human gastric cancer. Hs746T culture cells have the greatest sensitivity to the compound, MKN1 has the least. The antitumor activity of the substance is based on the ability to reduce the intracellular pool of the activated form of receptor tyrosine kinase EGFR.

Conclusions. The obtained results allow enable to consider the compound LHT-17-19 as a promising compound for the subsequent preclinical study of its antitumor properties in animal systems.

References

1. Blinova E.V., Epishkina A.V., Tumutolova O.M., Deryabina O.N. et al. Antitumor activity of the novel pyridine derivative. *Research Results in Pharmacology*, 2022, vol. 8, pp. 81–86.
2. Liu X., Wang P., Zhang C., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017, vol. 8, pp. 50209–50220.
3. Min H.Y., Lee H.Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp. Mol. Med.*, 2022, vol. 54, pp. 1670–1694.
4. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 1983, vol. 65, pp. 55–63.

5. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2015, vol. 93, pp. 52–79.
6. Roy P.S., Saikia B.J. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J. Cancer*, 2016, vol. 53, no. 3, pp. 441–442.
7. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol. Oncol.*, 2018, vol. 12, pp. 3–20.
8. Varakumar P., Rajagopal K., Aparna B., Raman K. et al. Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review. *Molecules*. 2022, vol. 28, id 193.
9. Zhong L., Li Y., Xiong L., Wang W., Wu M. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, vol. 6, id 201.

ALINA A. BAGDASARYAN – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-8766>).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

EKATERINA A. KUTORIKINA – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (slava-kpss@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5572-4225>).

VICTORIA A. PAKINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Life Safety and Emergency Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (shapo-viktoriya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-5737>).

ANNA A. EPISHKINA – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (afina-nn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7681-0382>).

OKSANA M. TUMUTOLOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (tumutolov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8809-6507>).

EVGENIA V. BOGOSLOVSKAYA – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (jane221189@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4044-7776>).

ELENA V. SEMELEVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmaceutic Technology, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (shtanina37@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-4968>).

ILYA V. FEDOSEIKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Life Safety and Emergency Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (ilfedosei@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-1955>).

DMITRY S. BLINOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

Формат цитирования: Багдасарян А.А., Блинова Е.В., Куторкина Е.А., Пакина В.А., Епишкина А.А., Тумутолова О.М., Богословская Е.В., Семелева Е.В., Федосейкин И.В., Блинов Д.С. Противоопухолевое анти-EGFR действие нового производного 9-дигидроакридонa [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 50–57. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-50-57.

УДК 616.71-003.93:57.089.67
ББК Р.251.1

А.Е. БОКОВ, Н.Ю. ОРЛИНСКАЯ, А.А. БУЛКИН, Д.Я. АЛЕЙНИК,
И.Н. ЧАРЫКОВА, М.Н. ЕГОРИХИНА, В.В. АНТОШИНА

ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ КОСТНОЙ ПЛАСТИКЕ КСЕНОГЕННЫМИ БИОМАТЕРИАЛАМИ*

Ключевые слова: остеогенез, репарация костной ткани, ксенотрансплантат, костная пластика, клеточные технологии, мезенхимальные стромальные клетки.

В настоящее время сохраняется значительная частота дегенеративных заболеваний позвоночника после оперативных вмешательств с применением костной пластики, особенно у пациентов пожилого возраста. Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение стволовых клеток является одним из перспективных направлений, позволяющих повысить эффективность остеointegrации.

Цель исследования – оценить эффективность остеогенеза в условиях применения ксенотрансплантатов с нагрузкой стволовыми клетками, а также морфологические особенности остеointegrации.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 22 кроликах-самцах. 2 животных использовались для получения стволовых клеток, остальным животным проводилась имплантация ксеногенного костнозамещающего материала «Остеоматрикс» в крыло подвздошной кости, из них 10 животным имплантировался ксенотрансплантат, не заселенный клетками, а другим 10 животным – идентичный ксенотрансплантат, заселенный мезенхимальными стромальными клетками. Вывод из эксперимента выполнялся на 60-е сутки после имплантации. Изучение материала проводилось с применением методов флуоресцентной и световой микроскопии. Для оценки статистической значимости наблюдаемых отличий (оценка пролиферации, неоангиогенеза и остеointegrации) в опытной и контрольной группах применялся критерий Манна–Уитни при критической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. При использовании остеопластического материала, не нагруженного мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками в срок от 60 дней после операции, остеointegrация проходит через непрямой остеогенез с образованием в дальнейшем полноценной костной ткани, что увеличивает время полного заживления дефекта. В случае использования остеоматрикса, нагруженного мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками костного мозга, остеогенез проходит прямым путем с образованием полноценной костной ткани. Нагрузка остеоматрикса мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками стимулирует неоангиогенез и пролиферативную активность ткани, что способствует активации репаративных процессов костной ткани и стимулирует процессы остеointegrации ксенотрансплантатов.

Выводы. Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при костной пластике с использованием ксенотрансплантатов повышает эффективность остеointegrации за счет стимуляции прямого остеогенеза, повышения активности пролиферации и ангиогенеза.

Введение. Дегенеративные заболевания позвоночника являются одними из наиболее частых причин оперативных вмешательств у пациентов пожилого возраста [21, 26]. При дегенеративном стенозе позвоночного канала в сочетании с нестабильностью двигательного сегмента позвоночника наиболее эффективным методом лечения является транспедикулярная фиксация с применением межтелового спондилодеза [25]. Тем не менее вследствие снижения регенераторного

* Работа выполнена в рамках государственного задания 121030100311-3 «Разработка технологий, повышающих эффективность декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств с применением транспедикулярной фиксации и костной пластики у пациентов с дегенеративной патологией и травматическими повреждениями».

потенциала и остеопороза, распространенного среди пациентов пожилого возраста, сохраняется значительная частота неудовлетворительных результатов оперативного лечения [8, 10]. В связи с этим одной из актуальных задач экспериментальной и клинической медицины является оптимизация процессов репаративной регенерации костной ткани. Для выполнения оперативных вмешательств в настоящее время активно применяются остеопластические материалы, обладающие остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, тем не менее успех регенерации напрямую зависит от собственных репаративных возможностей организма [20]. Кроме того, по эффективности применение ксеногенных и аллогенных костно-пластических материалов значительно уступает трансплантатам из аутологичной кости [3, 22]. Клеточные технологии, в частности с применением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), являются перспективным направлением, использование которых может увеличить эффективность костной пластики с применением ксено-трансплантатов [1, 2, 17, 29]. Но влияние ММСК на остеоинтеграцию ксено-трансплантатов требует дальнейшего изучения.

Цель данного исследования – оценить влияние ММСК на регенерацию кости в условиях применения имплантатов, не заселенных клетками, и имплантов без клеток.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели использовали кроликов породы шиншилла. Два кролика были использованы для получения ММСК костного мозга, 20 животных – для формирования экспериментального костного дефекта. Для исследования брали взрослых кроликов самцов со средней массой $4\ 056 \pm 935$ г.

Животные были разделены на две группы. Животным первой группы осуществлялась имплантация остеопластического материала «Остеоматрикс» в дефект гребня подвздошной кости, второй – в идентичных условиях имплантировался материал «Остеоматрикс» с аллогенными ММСК костного мозга (КМ) «Остеоматрикс» – остеопластический материал, полученный путем высокотехнологичной обработки костей крупного рогатого скота и состоящий на 75% из костных минералов и на 25% из коллагена и костных сульфатированных гликозаминогликанов («Коннектбиофарм», Россия).

Данное исследование было рассмотрено и утверждено на заседании локального этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» (ФГБОУ ВО «ПИМУ»), протокол № 4 от 1 марта 2021 г.

ММСК КМ кролика получали из костного мозга бедренных костей животного после эвтаназии под наркозом (КсилаВета (Pharmamagist Ltd, Венгрия) и 1,0 мл Золетила (Virbac Sante Animale, Франция). Очищенные бедренные кости помещали во флакон со стерильным раствором Хенкса с 5-кратным набором антибиотиков (пенициллин–стрептомицин) и доставляли в лабораторию. Дальнейшие работы проводились в условиях ламинарного бокса. Кости многократно промывали в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), отсекали эпифизы и осторожно выдували костный мозг при помощи шприца с иглой. После чего взвесь клеток костного мозга тщательно суспендировали в буфере с помощью пипетки и шприца, затем пропускали через стерильный фильтр с диаметром пор 100 микрон. Суспензию центрифугировали 10 мин при 1500 оборотов в минуту. Полученный осадок ресуспендировали в 2 мл питательной среды α -MEM (Hyclone, США) с добавлением 15% телячьей эмбриональной сыворотки (ТЭС, Hyclone, США). Количество и жизнеспособность клеток подсчитывали на автоматическом

счетчике клеток Counttess (Invitrogen, США). Для определения доли жизнеспособных клеток использовали прижизненный краситель трипановый синий. Клетки культивировали на пластике «Costar» (США). Дальнейшее очищение ММСК КМ от примеси клеток других типов осуществлялось за счет адгезии МСК к поверхности пластика в процессе культивирования (среда α -МЕМ с добавлением 15% ТЭС, 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 2 мм глутамина) в CO_2 -инкубаторе при 37°C и 5% CO_2 , абсолютной влажности. Первая смена среды проводилась не ранее чем на 3-и сутки культивирования. По мере достижения клетками субконфлюэнтного монослоя (до 80%) осуществляли пересев клеток. При этом костномозговые МСК в культуре адгезировались до приобретения фибробластоподобной морфологии и образования клеточных колоний, далее они были отделены от неадгезированных гемопоэтических клеток посредством смены среды и пассирования культуры. В эксперименте использовали культуры III-IV пассажа. Перед введением в эксперимент культуры были охарактеризованы. Они были представлены морфологически однородными фибробластоподобными клетками, формирующими субконфлюэнтный монослой. В присутствии дифференцировочных сред клетки культуры были способны к дифференцировке. Остеогенную дифференцировку (рис. 1) индуцировали с помощью комплекса дифференцировочных добавок: 10^{-8} М дексаметазон, 5 мг/мл аскорбиновой кислоты мг/мл ascorbic acid 2-sphate и 10 мл глицерофосфата. Для индукции адипогенной дифференцировки клетки культивировали в среде с 10^{-8} М дексаметазона, 2,5 мг/мл инсулина, 100 мкм индометацина и 3,5 мкм розиглитазона. В качестве специфических красителей использовали: для окраски липидных вакуолей – Oil Red (Sigma, США), для выявления солей кальция в процессе дифференцировки в остеобласты – ализариновый красный (Sigma, США). Хондрогенную дифференцировку (рис. 2) индуцировали с использованием дифференцировочной среды, включающей 100 мг/мл пирувата натрия, 50 мг/мл 2-фосфат L-аскорбиновой кислоты, 40 мг/мл L-пролина, 10^{-7} М дексаметазона, 10 нг/мл рекомбинантного человеческого трансформирующего фактора роста – TGF- β 3. Хондрогенную дифференцировку подтверждали образование небольших сфероидов в опытных сериях и отложение в них клетками коллагена II типа (поликлональные антитела – Abcam, ab34712) (рис. 3).

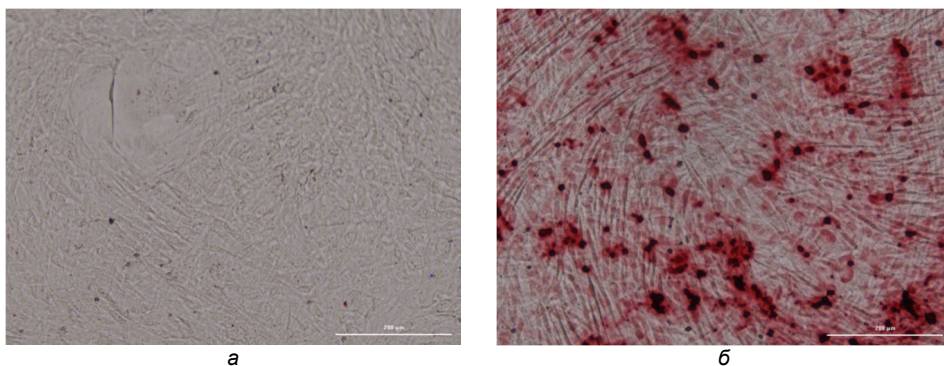


Рис. 1. Остеогенная дифференцировка ММСК кролика, III пассаж. Ув. $\times 100$.
Окраска – ализариновый красный (Sigma, США):
а – контроль; б – опыт

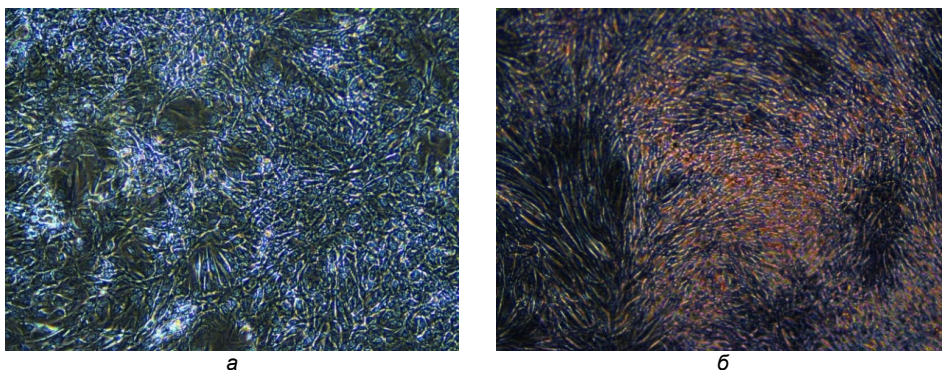


Рис. 2. Адипогенная дифференцировка ММСК кролика, III пассаж. Ув. $\times 100$.
Окраска – Oil Red (Sigma, США);
а – контроль; б – опыт

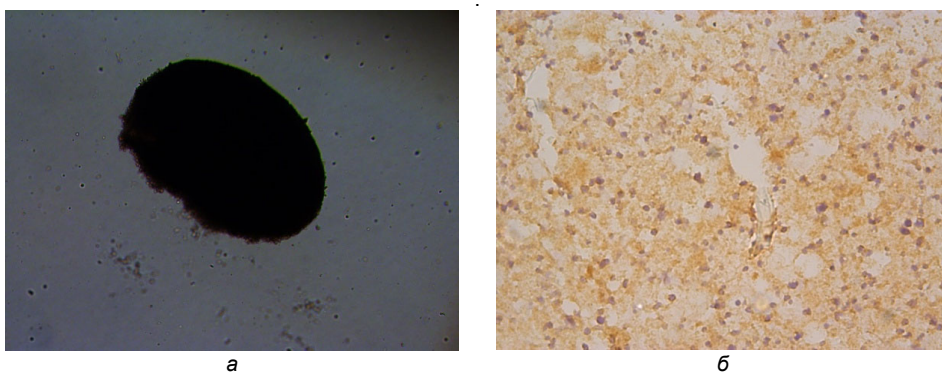


Рис. 3. Хондрогенная дифференцировка ММСК кролика, III пассаж:
а – образованный сфероид. Ув. (Abcam, ab34712; Sigma, США) $\times 40$;
б – отложение в сфероиде коллагена II типа поликлональными антителами
(Abcam, ab34712; Sigma, США). Ув. $\times 400$

Фенотип клеток перед вводом в эксперимент определяли с использованием моноклональных антител для CD 44, CD 105, CD 90, CD 45 с соответствующими изотипическими контролями на цитофлуориметре FACS CANTO II (Becton Dickinson, США). Клетки культуры, выделенные из костного мозга кролика, экспрессировали 90% CD 44, 89% CD 105, специфические для ММСК, но не экспрессировали CD 90, характерный для ММСК человека, и не экспрессировали панлейкоцитарный маркер CD 45. Таким образом, полученные клетки соответствовали основным критериям для ММСК: хорошо распластывались на пластике, имели типичную фибробластоподобную форму, были способны к дифференцировке и обладали характерным фенотипом. Жизнеспособность клеток в культурах составляла 97–98%. Культуры были стерильны, микоплазмами и вирусами не контаминированы.

Стерильные образцы «Остеоматрикса» промывали ростовой средой (α -MEM с добавлением антибиотиков, глутамина и 15% ТЭС) в течение 15–20 мин, после чего среду отбирали и аккуратно шприцом, стараясь попадать в поры образца, вводили суспензию ММСК 2 млн/мл на образец. Через 2–4 мин добавляли до 3 мл ростовой среды, затем образцы с клетками помещали в CO_2 инкубатор при 37°C , 5% CO_2 , абсолютной влажности на 48 ч.

Через 48 ч необходимое для эксперимента на животной модели количество образцов «Остеоматрикса» с ММСК отмывали в (фосфатно-солевом буфере) PBS и передавали в стерильном биксе для имплантации животным. Одновременно 2 оставшихся образца использовали для прижизненного окрашивания ядер клеток внутри образца с применением флуорохрома Hoechst 33342 (BD Pharmingen, США; длина волны возбуждения 377 нм и длина волны эмиссии 447 нм), обладающего высокой специфичностью к двухцепочечной молекуле ДНК. В лунку, содержащую образец и 2 мл PBS, добавляли 1 мкл раствора Hoechst 33342 в концентрации 10 мкг/мл. Планшет помещали в термостат и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. По окончании инкубации образец дважды отмывали PBS. Затем к образцу добавляли 1 мл PBS для предотвращения его пересыхания.

Для маркировки мертвых клеток использовали флуорохром NucGreen™ Dead 488 Invitrogen™ Thermo Fisher Scientific, США, окрашивающий ядра погибших клеток ярко зеленым (длина волны возбуждения 477 нм, длина волны эмиссии 525 нм). Указанный флуорохром не способен проникать в цитоплазму жизнеспособных клеток и обладает специфичностью к двухцепочечной молекуле ДНК. Окрашивание проводили в соответствии с протоколом производителя.

После этого планшет с образцом переносили в считывающую ячейку фотометра-имиджера Cytation™5 (BioTek, США) с применением программного обеспечения Gen5 lmedge+ и оценивали адгезию и жизнеспособность клеток на поверхности материала «Остеоматрикс». Многофункциональный имиджер Cytation™5 на основе использования широкопольной флуоресцентной микроскопии позволяет проводить прижизненное исследование клеток не только на поверхности образцов, но и в их структуре.

Экспериментальным животным выполнялось стандартное оперативное вмешательство – имплантация костнопластического материала в сформированный прямоугольный дефект крыла подвздошной кости.

Обезболивание проводилось препаратами Ксилавета (Pharmamagist Ltd, Венгрия) 1,0 и 1,0 мл золетила (virbac sante animale, Франция). Подготовка операционного поля: стрижка, обработка антисептиком «авансепт». Подготовка рук хирурга: спиртовой раствор хлоргексидина, стерильные перчатки. Продолжительность операции 30 мин.

Оперативное вмешательство проводилось следующим образом: доступ осуществляли линейным разрезом длиной 5 см в проекции гребня подвздошной кости слева. После выполнения доступа скелетировали участок гребня на протяжении 1,5 см. С помощью фрезы Synthes needle kit 8g формировали бикортикальный костный дефект размером 1,0 × 0,5 × 0,5 см. В сформированный костный дефект животным первой группы помещали ксенотрансплантат «Остеоматрикс» без клеток, а животным второй группы – ксенотрансплантат «Остеоматрикс», насыщенный стволовыми клетками. Размер образцов «Остеоматрикс» составлял 1,0 × 0,5 × 0,5 см. Образцы фиксировали костным швом нитью викрил 2-0, проводили гемостаз, после чего выполняли послойный шов раны. После имплантации материала «Остеоматрикс» с различными типами обогащения клеток выведение животных из эксперимента осуществляли на 60-е сутки.

Экспериментальный материал фиксировался в 10%-ном формалине. После фиксации образцы отправляли в стандартную гистологическую проводку на аппарате «Excelsior ES» (Thermo Scientific, США). Заливку в парафиновые блоки проводили с использованием заливочной станции «HistoStar» (Thermo Scientific, США). После проводки изготавливали парафиновые блоки. Серийные срезы толщиной 4-6 микрон получали на микротоме «Microm HM 325» (Thermo

Scientific, США). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином при помощи станции для окраски Gemini AS (Thermo Scientific, США).

Для морфометрической обработки показателей неопластического, пролиферативной активности и остеогенеза, а также создания видеоархива полученного материала использовался микроскоп Leica 2500 (Leica Biosystems, Германия).

Иммуногистохимическое окрашивание проводили вручную. Протокол окрашивания включал предварительную депарафинизацию срезов и демаскировку в течение 20 мин при температуре 98–99°C. Далее проводили инкубацию срезов с первичными антителами. Были использованы готовые моноклональные мышиные антитела к Ki67, clone MIB-1 (Dako, Дания) и вторичным козьим антимышиным антителам Goat Anti-Mouse IgG H&L, Alexa Fluo® 488 (Abcam, США). Ядра клеток докрашивали красителем DAPI (BD Pharmingen, США).

Подсчет морфометрических показателей (Ki-67 позитивных клеток, CD-31 позитивных клеток) производился в 10 полях зрения на увеличении $\times 400$, затем рассчитывалась медиана от общего значения.

Для установления различий по исследуемым параметрам изучали степень согласованности изменений исследуемых параметров, которая определялась по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена. Результаты представлены медианой (Me), первым (25% – Q1) и третьим (75% – Q3) квартилями.

Результаты. Образцы материала «Остеоматрикс», не нагруженного клетками при использовании флуорохрома Hoechst 33342, равномерно окрашиваются синим по всей поверхности (рис. 4, а). На поверхности образцов «Остеоматрикса», на которых клетки культивировались в течение 48 ч, особенно в области предполагаемого введения, отчетливо визуализируется большое количество клеточных ядер, интенсивно флуоресцирующих в зоне синего цвета (рис. 4, в). Известна высокая специфичность Hoechst 33342 к двухцепочечной молекуле ДНК, и фиксируемое окрашивание ядер клеток этим красителем свидетельствует об адгезии ММСК КМ в зонах введения на поверхности и внутри пор образца (рис. 4, b, c, d).

Практически не наблюдали на матрице клеток ядер, окрашенных флуорохромом NucGreen™ Dead 488 Invitrogen™ ярко зеленым цветом (погибших клеток). Проведенные нами предварительные исследования показали, что в образцах после инъекции суспензии клеток адгезируется не менее 50% введенных ММСК КМ, т.е. на каждом образце «Остеоматрикса» остается не менее 1 млн клеток. В нескольких экспериментах подсчитывали через 24 ч после введения в материал количество оставшихся клеток в среде и адгезировавшихся на пластике. Полученные в 5 экспериментах с 5 образцами в каждом данные продемонстрировали, что 50% и больше клеток остается на образце материала.

Эти данные свидетельствуют о выраженной адгезии ММСК КМ на поверхности образцов «Остеоматрикса». На образцах, переданных для введения в эксперимент на животных, клетки вводились в те же сроки в той же концентрации и культивировались в аналогичных условиях. Поэтому вполне корректно считать все образцы идентичными по своим качествам и по содержанию МСК.

При гистологическом исследовании экспериментального материала в группе экспериментальных животных с использованием материала «Остеоматрикс» без клеток отмечается образование остеоидных балок, рыхлой волокнистой и соединительной ткани, в которой отмечалась воспалительная инфильтрация разной степени выраженности у разных животных. воспалительные изменения имелись в пяти случаях.

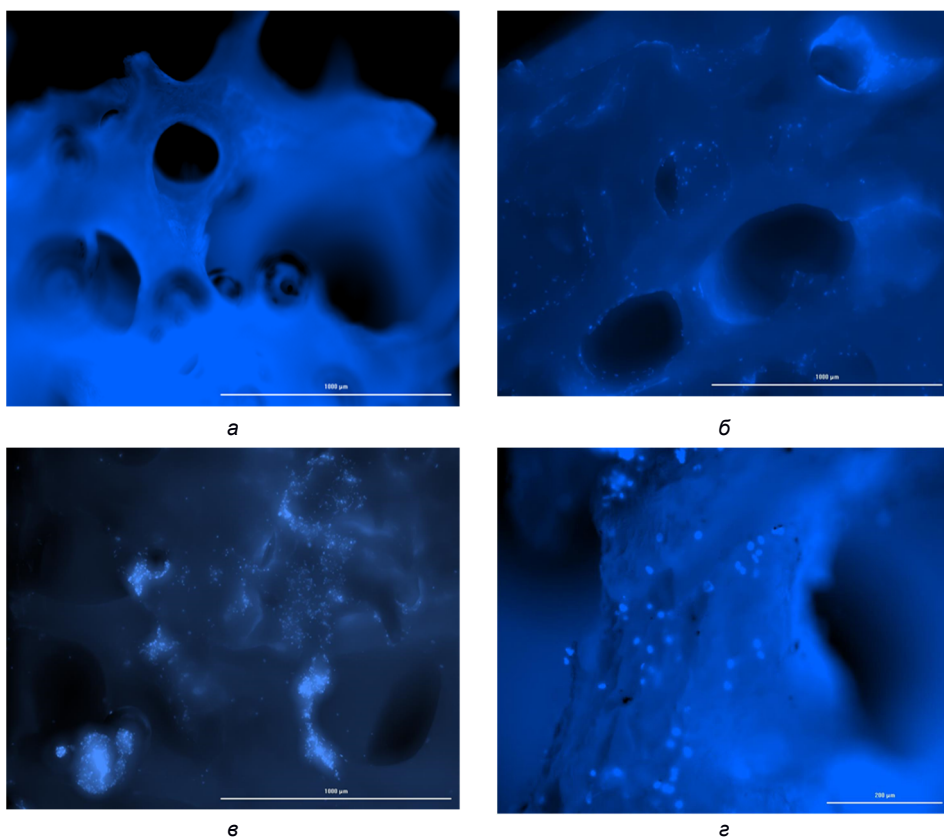


Рис. 4. Остеоматрикс без клеток и после введения клеток при флуоресцентной микроскопии:
 а – без клеток, ув. $\times 40$; б – после введения клеток.

Прижизненное окрашивание ядер клеток внутри образца с применением флуорохрома Hoechst 33342. Ярко окрашенные синим – ядра в зонах введения клеток. Ув. $\times 40$;
 в – через 48 ч после введения клеток (интенсивное свечение в зонах введения – «совмещенное изображение»). Ув. $\times 40$; г – через 48 ч после введения клеток. Отчетливо визуализируются флуоресцентно окрашенные синим ядра клеток. Ув. $\times 100$

В большинстве случаев отмечалось определенное созревание регенерата, который состоял из остеоидных балок с наличием хондроцитов. Выявлена гетерогенная ткань, в основном состоящая из упорядоченных соединительнотканых волокон, на периферии которых отмечено образование мелких сосудов. Хрящевая ткань занимала около 1/3 объема дефекта, хотя еще оставались участки волокнистой соединительной ткани (рис. 5, а). Наличие большого количества хондроцитов, находящихся в очаге остеобразования в зоне имплантата, говорит о том, что дифференцировка костной ткани происходит путем энхондрального остеогенеза (рис. 5, в). Во вновь возникающей мезенхимальной ткани есть островки остеогенеза с наличием новообразованных сосудов. На 25–30% образованная ткань была представлена соединительноткаными волокнами.

При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к Ki-67 экспериментального материала костной ткани в группе животных с «Остеоматриksom» отмечалась пролиферация хрящевых клеток в костной ткани (рис. 6, а, в).

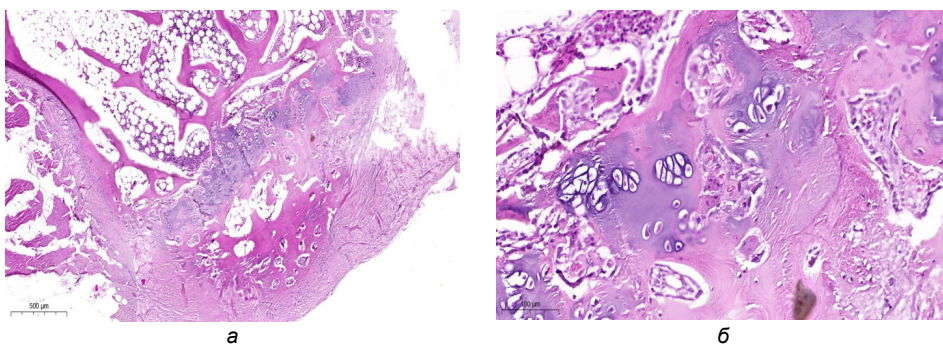


Рис. 5. Гистологическое исследование костной ткани в группе экспериментальных животных с использованием «Остеоматрикса», не нагруженного клетками:

а – окраска гематоксилином и эозином, ув×200; б – окраска гематоксилином и эозином, Ув. ×400

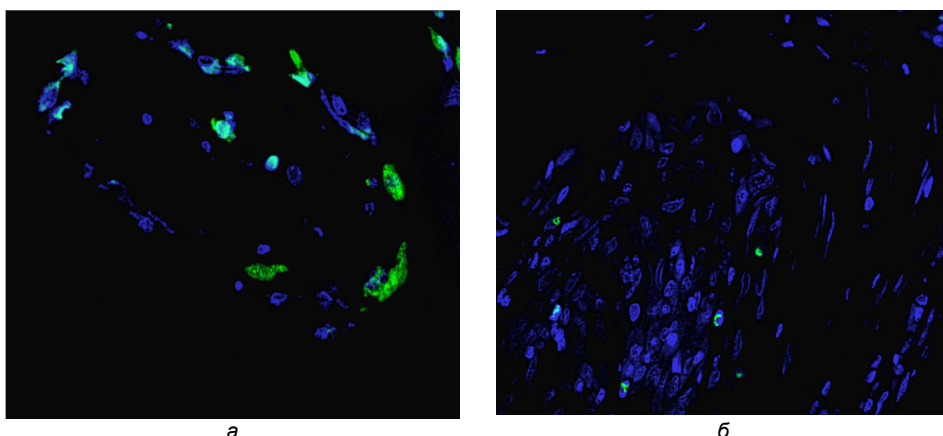


Рис. 6. Иммуногистохимическое окрашивание костной ткани

в группе экспериментальных животных с использованием «Остеоматрикса» без клеток. Антитела к Ki-67 – Goat Anti-Mouse IgG H&L, Alexa Fluo © 488: а – ув. ×600; б – ув. ×400

При гистологическом исследовании зоны импланта экспериментальной группы с использованием «Остеоматрикса», насыщенного стволовыми клетками, в мезенхимальной ткани по периферии зоны постановки импланта отмечается большое количество новообразованных сосудов (рис. 7, а) и наблюдаются фокусы остеогенеза в зоне постановки импланта (рис. 7, б).

При иммуногистохимическом исследовании отмечены Ki-67 позитивные клетки в группе животных с «Остеоматриksom», обогащенным клетками (рис. 8).

Проведено морфометрическое исследование двух экспериментальных групп с использованием МСК в «Остеоматриксе» и без них, изучена площадь просвета сосудов, пролиферативная активность клеток (Ki-67), а также выраженность хондрогенеза в каждом из случаев (таблица).

При сравнении двух экспериментальных групп площадь просвета сосудов вокруг импланта превалировала в группе «Остеоматрикса» с клетками МСК и была выше в 1,85 раз ($p = 0,021$) (рис. 9, а). Количество Ki-67 положительных клеток в группе с клетками МСК увеличилась более чем в 1,66 раз ($p = 0,028$) (рис. 9, б). В группе «Остеоматрикса» с клетками определялся слабый хондрогенез, в то время как при применении данного материала без МСК образование хрящевой ткани было в 1,71 раза выше ($p = 0,002$) (рис. 9, в).

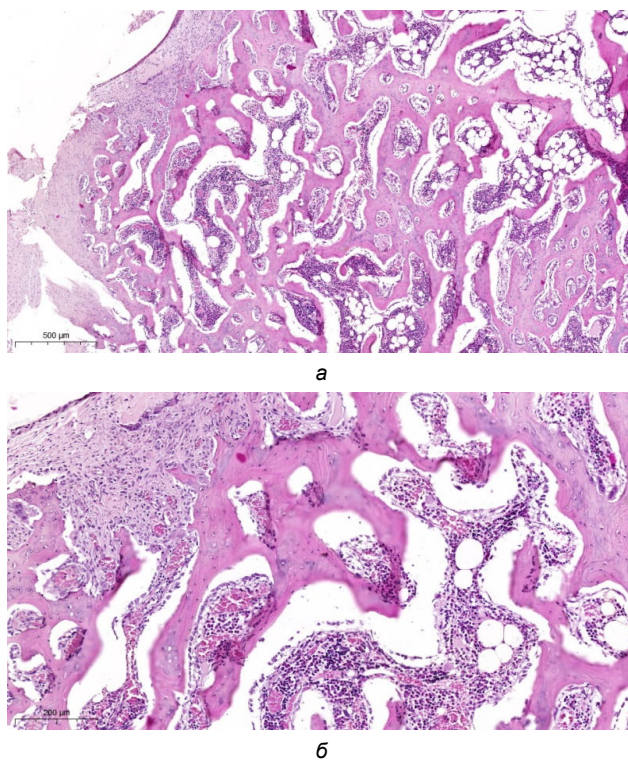


Рис. 7. Гистологическое исследование костной ткани в группе экспериментальных животных с использованием «Остеоматрикса», насыщенного клетками ММСК: а – сосуды в периферии от зоны постановки импланта; б – участки остеогенеза в зоне постановки импланта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

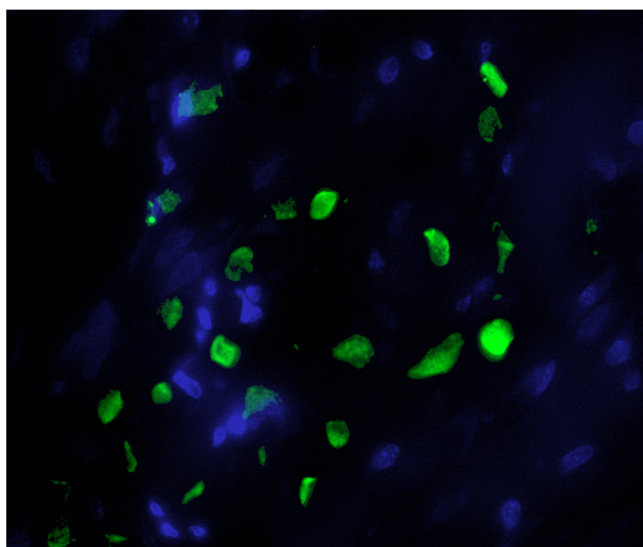


Рис. 8. Иммуногистохимическое окрашивание костной ткани в группе экспериментальных животных с использованием «Остеоматрикса», обогащенного клетками МСК. Антитела к Ki67 – Goat Anti-Mouse IgG H&L, Alexa Fluo © 488. Ув. ×400

Морфометрическое исследование экспериментальных групп

Показатели	«Остеоматрикс» без клеток	«Остеоматрикс» с клетками МСК
Площадь просвета сосудов вокруг импланта, мкм ²	25,0	40,0
Количество Ki-67 позитивных клеток в зоне постопластики импланта, %	5,0	17,0
Хондрогенез, ‰	30,0	17,0

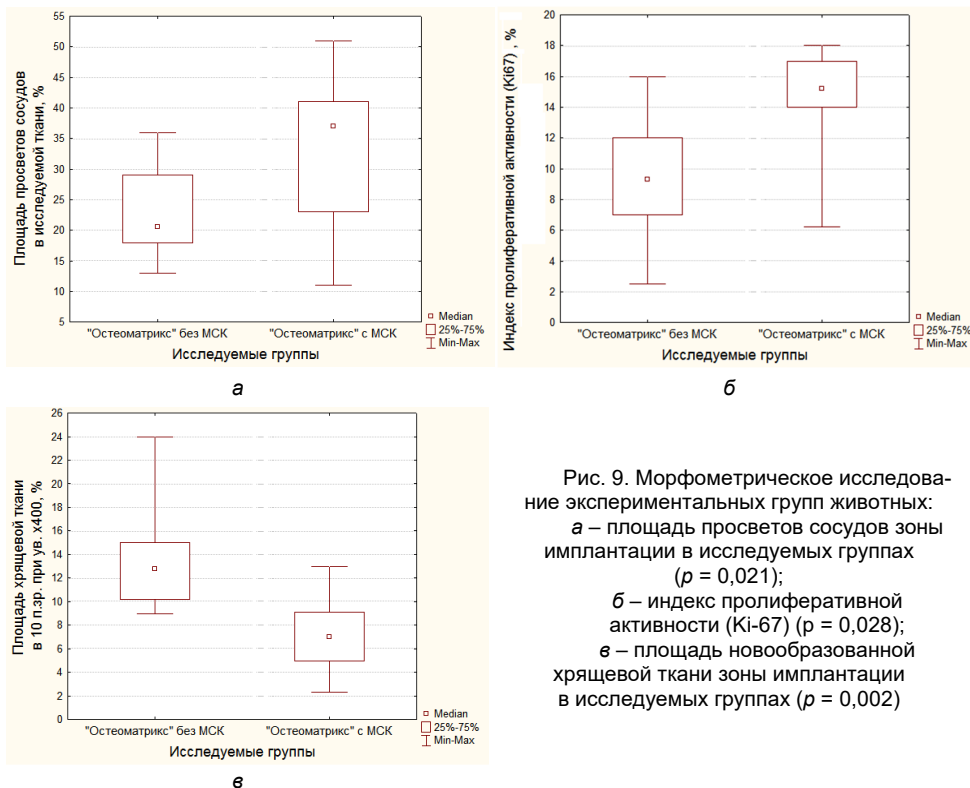


Рис. 9. Морфометрическое исследование экспериментальных групп животных:
 а – площадь просветов сосудов зоны имплантации в исследуемых группах ($p = 0,021$);
 б – индекс пролиферативной активности (Ki-67) ($p = 0,028$);
 в – площадь новообразованной хрящевой ткани зоны имплантации в исследуемых группах ($p = 0,002$)

Обсуждение. Применение клеточных технологий, основанных на применении стволовых клеток, считается перспективным направлением для улучшения остеоинтеграции костнозамещающих материалов, что подтверждено результатами многочисленных экспериментальных исследований [5, 11, 19]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие, с одной стороны, о стимулирующем воздействии стволовых клеток на регенерацию костной ткани за счет иммуномодулирующего действия, секреции таких факторов роста, как EGF, IGF, FGF, TGF β и VEGF [6, 14, 15, 23, 27]. С другой стороны, остеоинтеграция ксенотрансплантатов может зависеть от свойств используемого материала. Наши данные демонстрируют выраженную адгезию МСК на поверхности образцов «Остеоматрикса» при неравномерном их распределении, с преимущественной концентрацией через 48 ч после введения в зонах инъекции клеток. Выраженная адгезия МСК на поверхности образцов «Остеоматрикса»

с сохранением жизнеспособности клеток свидетельствует об отсутствии негативного влияния этого материала на клетки.

Результаты, полученные нами при морфологическом изучении экспериментального материала группы животных с применением «Остеоматрикса» без клеточной нагрузки, показали, что вследствие реорганизации тканей при использовании ненагруженного остеоматрикса в срок от 60 дней после операции образуется костная ткань, состоящая из волокнисто-хрящевой и костной ткани, с преобладанием хрящевого компонента, что позволяет говорить о развитии энхондрального остеогенеза. Само по себе это явление не исключает регенерации костной ткани в итоге эксперимента, однако может влиять на увеличение сроков регенерации костной ткани и ее полного восстановления, что в дальнейшем необходимо учитывать в клинической практике. Иммуногистохимическое исследование подтвердило умеренный индекс пролиферации в этой группе исследования ($5 \pm 0,7$) и выраженный хондрогенез в зоне постановки имплантата и остеосинтеза. Воспалительная реакция была выражена слабо и не во всех случаях ($n = 5$). Вокруг зоны имплантации «Остеоматрикса» образуется достаточно васкуляризированная соединительнотканная капсула. Кость, находящаяся в непосредственном контакте с имплантом без клеток, содержит небольшое количество костных пространств и сосудов.

В группе применения «Остеоматрикса», нагруженного клетками, в срок от 60 дней после операции костная ткань образуется в виде фокусов костной дифференцировки, образование которой проходит путем прямого остеогенеза. Иммуногистохимическое исследование подтвердило, что индекс пролиферации в этой группе выше, чем в группе без клеточной нагрузки ($25 \pm 1,5\%$ и $40 \pm 0,7\%$ соответственно), что может быть обусловлено иммуномодулирующим эффектом стволовых клеток. Известно, что за счет применения стволовых клеток снижается секреция таких провоспалительных цитокинов, как IL-1- β , IL-6, TNF- α . В то же время применение стволовых клеток остается без значимого влияния на секрецию цитокинов IL 10, IL 13, участвующих в репаративных процессах, [4, 7, 13, 16]. Дополнительным иммуномодулирующим эффектом стволовых клеток может быть ингибирование естественных киллеров, супрессия иммунного ответа, опосредованного В-клетками, стимуляция Т-супрессоров и М2-макрофагов, участвующих в регенеративных процессах [18, 24, 27].

В зоне постановки имплантата и неоостеогенеза отмечена заметная васкуляризация соединительной ткани ($40 \pm 0,7\%$). Этот эффект обусловлен способностью модифицировать микроокружение имплантированного ксенотрансплантата и стимуляции ангиогенеза [28]. В частности, доказано, что стволовые клетки могут активировать неоангиогенез за счет активации факторов роста семейства VEGF, который стимулирует миграцию микроваскулярных эндотелиальных клеток [9, 14, 30]. Стимуляция ангиогенеза является существенным эффектом применения стволовых клеток, поскольку достаточная васкуляризация является одним из ключевых факторов для дальнейшей эффективной регенерации костной ткани [9, 30]. Кроме того, доказано, что значимую роль в остеогенезе играет паракринное взаимодействие между стволовыми клетками, проходящими остеогенную дифференцировку, и микроваскулярными эндотелиальными клетками [12].

Результаты эксперимента показали явное преимущество использования имплантата «Остеоматрикс», насыщенного стволовыми клетками. Очевидными эффектами их применения являются модификация иммунного ответа на имплантат, препятствующий его инкапсуляции, а также процесса прямого остеогенеза и активации ангиогенеза.

Выводы. 1. Продемонстрирована выраженная адгезия ММСК КМ на поверхности образцов «Остеоматрикса», что свидетельствует о возможности совместного использования этого материала в качестве носителя для МСК при восстановлении дефектов костной ткани.

Реорганизации тканей и остеосинтез при использовании ненагруженного «Остеоматрикса» в срок от 60 дней после операции проходит через непрямой остеогенез с образованием в дальнейшем полноценной костной ткани, что увеличивает время полного заживления дефекта.

Реорганизации тканей и остеосинтез при использовании «Остеоматрикса», нагруженного ММСК-КМ, в срок от 60 дней после операции проходит путем прямого остеогенеза с образованием полноценной костной ткани.

Нагрузка «Остеоматрикса» стволовыми клетками стимулирует неоангиогенез, что способствует активации репаративных процессов костной ткани и стимулирует процессы остеointеграции ксенотрансплантатов.

Нагрузка «Остеоматрикса» стволовыми клетками стимулирует пролиферативную активность ткани, что подтверждает рост индекса пролиферации Ki-67, и способствует репаративным процессам костной ткани, а также стимулирует остеointеграцию ксенотрансплантатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Волова Л.Т., Трунин Д.М., Пономарева Ю.Я., Попов Н.В. Исследование биосовместимости и цитотоксичности персонифицированных костных имплантатов с применением клеточных технологии // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (Реабилитация, врач и здоровье). 2017. № 5. С. 32–39.
2. Тепляшин А.С., Шарифуллина С.З., Чупикова Н.И., Сепиашвили Р.И. Перспективы использования мультипотентных стволовых клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 1, № 6. С. 138–148.
3. Athanasiou V.T., Papachristou D.J., Panagopoulos A. et al. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: An experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*, 2010, vol. 6(1), pp. 24–31. PMID: 20037482.
4. Bartholomew A., Polchert D., Szilagyi E. et al. Mesenchymal stem cells in the induction of transplantation tolerance. *Transplantation*, 2009, vol. 87(9), pp. 55–57. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a287e6.
5. Blanco J.F., Villarón E.M., Pescador D. et al. Autologous mesenchymal stromal cells embedded in tricalcium phosphate for posterolateral spinal fusion: Results of a prospective phase I/II clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cell Res Ther*, 2019, vol. 10(1), p. 63. DOI: 10.1186/s13287-019-1166-4.
6. Bueno E.M., Glowacki J. Cell-free and cell-based approaches for bone regeneration. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, vol. 5(12), pp. 685–697. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.228.
7. Cao W., Cao K., Cao J., Wang Y., Shi Y. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses. *Immunol Lett*, 2015, vol. 168(2), pp. 147–153. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.06.003.
8. Derman P.B., Singh K. Surgical Strategies for the Treatment of Lumbar Pseudarthrosis in Degenerative Spine Surgery: A Literature Review and Case Study. *HSS J*, 2020, vol. 16(2), pp. 183–187. DOI: 10.1007/s11420-019-09732-9. Epub 2019 Oct 30.
9. Diomedè F., Marconi G.D., Fonticoli L. et al. Functional Relationship between Osteogenesis and Angiogenesis in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21(9), pp. 3242. DOI: 10.3390/ijms21093242.
10. Formica M., Vallerga D., Zanirato A. et al. Fusion rate and influence of surgery-related factors in lumbar interbody arthrodesis for degenerative spine diseases: A meta-analysis and systematic review. *Musculoskelet Surg*, 2020, vol. 104(1), pp. 1–15. DOI: 10.1007/s12306-019-00634-x.
11. Fu J., Wang Y., Jiang Y. et al. Systemic therapy of MSCs in bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*, 2021, vol. 12(1), p. 377. DOI: 10.1186/s13287-021-02456-w.
12. Genova T., Petrillo S., Zicola E. et al. The Crosstalk Between Osteodifferentiating Stem Cells and Endothelial Cells Promotes Angiogenesis and Bone Formation. *Front Physiol*, 2019, no. 10, p. 1291. DOI: 10.3389/fphys.2019.01291.
13. Granero-Moltó F., Weis J.A., Miga M.I. et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells*, 2009, vol. 27(8), pp. 1887–1898. DOI: 10.1002/stem.103.
14. Katagiri W., Kawai T., Osugi M. et al. Angiogenesis in newly regenerated bone by secretomes of human mesenchymal stem cells. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 2017, vol. 39(1), p. 8. DOI: 10.1186/s40902-017-0106-4.

15. Kiernan C.H., Wolvius E.B., Brama P.A.J., Farrell E. The immune response to allogeneic differentiated mesenchymal stem cells in the context of bone tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.*, 2018, vol. 24(1), pp. 75–83. DOI: 10.1089/ten.teb.2017.0175.
16. Le Blanc K., Frassoni F., Ball L. et al. Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: A phase II study. *Lancet*, 2008, vol. 371(9624), pp. 1579–1586. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60690-x.
17. Lin H., Sohn J., Shen H. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing. *Biomaterials*, 2019, no. 203, pp. 96–110. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.026.
18. Liu H., Li D., Zhang Y., Li M. Inflammation, mesenchymal stem cells and bone regeneration. *Histochem Cell Biol.*, 2018, vol. 149(4), pp. 393–404. DOI: 10.1007/s00418-018-1643-3.
19. Makino T., Tsukazaki H., Ukon Y. et al. The biological enhancement of spinal fusion for spinal degenerative disease. *Int J Mol Sci.*, 2018, vol. 19(8), p. 2430. DOI: 10.3390/ijms19082430.
20. Martin V., Bettencourt A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. *Mater Sci Eng C Mater Biol.*, 2018, vol. 82(1), pp. 363–371. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.038.
21. Mummaneni P.V., Dhall S.S., Eck J.C. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 11: Interbody techniques for lumbar fusion. *J Neurosurg Spine*, 2014, vol. 21(1), pp. 67–74. DOI: 10.3171/2014.4.SPINE14276.
22. Pape H.C., Evans A., Kobbe P. Autologous bone graft: Properties and techniques. *J Orthop Trauma*, 2010, vol. 24(1), pp. 36–40. DOI: 10.1097/bot.0b013e3181cec4a1.
23. Qin Y., Guan J., Zhang C. Mesenchymal stem cells: mechanisms and role in bone regeneration. *Postgrad Med J.*, 2014, vol. 90(1069), pp. 643–647. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132387.
24. Rahimzadeh A., Mirakabad F.S., Movassaghpour A. et al. Biotechnological and biomedical applications of mesenchymal stem cells as a therapeutic system. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, vol. 44(2), pp. 559–570. DOI: 10.3109/21691401.2014.968823.
25. Reisner M.J., Pumberger M., Shue J. et al. Trends in lumbar spinal fusion – a literature review. *J Spine Surg*, 2020, vol. 6(4), pp. 752–761. DOI: 10.21037/jss-20-492.
26. Resnick D.K., Watters W.C., Sharan A. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 9: Lumbar fusion for stenosis with spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine*, 2014, vol. 21(1), pp. 54–61. DOI: 10.3171/2014.4.SPINE14274.
27. Shin R.L., Lee C.W., Shen O.Y. et al. The Crosstalk between Mesenchymal Stem Cells and Macrophages in Bone Regeneration: A Systematic Review. *Stem Cells Int.*, 2021, no. 14, 8835156. DOI: 10.1155/2021/8835156.
28. Todeschi M.R., El Backly R., Capelli C. et al. Transplanted umbilical cord mesenchymal stem cells modify the in vivo microenvironment enhancing angiogenesis and leading to bone regeneration. *Stem Cells Dev.*, 2015, vol. 24(13), pp. 1570–1581. DOI: 10.1089/scd.2014.0490.
29. Yousefi A.M., James P.F., Akbarzadeh R. et al. Prospect of stem cells in bone tissue engineering: A review. *Stem Cells Int.*, 2016, vol. 2016, 6180487. DOI: 10.1155/2016/6180487.
30. Zigdon-Giladi H., Rudich U., Michaeli Geller G., Evron A. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells. *World J Stem Cells*, 2015, vol. 7(3), pp. 630–640. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i3.630.

БОКОВ АНДРЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой травматологии ортопедии и нейрохирургии имени М.В. Колокольцева, заведующий отделением онкологии и нейрохирургии (церебральное подразделение) Института травматологии и ортопедии Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (bocov_a@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5203-0717>).

ОРЛИНСКАЯ НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, главный научный сотрудник, заведующий группой патологической анатомии отделения лабораторной диагностики научно-клинического отдела Института травматологии и ортопедии (наука) Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (orlinskaya_n@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2896-2968>).

БУЛКИН АНАТОЛИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии ортопедии и нейрохирургии имени М.В. Колокольцева, врач-нейрохирург Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (bulkin_a@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4391-7698>).

АЛЕЙНИК ДИНА ЯКОВЛЕВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории регенеративной медицины НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских

технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (aleynic_d@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8339-1291>).

ЧАРЫКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА – врач лаборатории биотехнологий Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (charikova_i@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8224-6375>).

ЕГОРИХИНА МАРФА НИКОЛАЕВНА – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регенеративной медицины НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (egorichina_m@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8815-9651>).

АНТОШИНА ВЕРОНИКА ВЯЧЕСЛАВОВНА – кандидат биологических наук, научный сотрудник группы патологической анатомии отделения лабораторной диагностики научно-клинического отдела Института травматологии и ортопедии (наука) Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, Нижний Новгород (antoshina_v@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8244-3985>).

Andrey E. BOKOV, Natalia Yu. ORLINSKAYA, Anatoliy A. BULKIN, Diana Ya. ALEINIK, Irina N. CHARYKOVA, Marfa N. EGORIKHINA, Veronika V. ANTOSHINA

EFFECT OF USING MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN BONE GRAFTING WITH XENOGENIC BIOMATERIALS

Key words: osteogenesis, bone tissue repair, xenograft, bone grafting, cellular technologies, mesenchymal stromal cells.

Currently, there is a significant frequency of degenerative diseases of the spine after surgical interventions with the use of bone grafting, especially in elderly patients. The results of the research indicate that the use of stem cells is one of the promising areas to increase the efficiency of osseointegration.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of osteogenesis in the conditions of using xenografts loaded with stem cells, as well as morphological features of osseointegration.

Materials and methods. An experimental study was conducted on 22 male rabbits. 2 animals were used to obtain stem cells, the remaining animals were implanted with xenogenic bone-substituting material "Osteomatrix" in the iliac wing, of which 10 animals were implanted with a xenograft not populated with cells, and the other 10 animals were implanted with an identical xenograft populated with mesenchymal stromal cells. Withdrawal from the experiment was carried out on the 60th day after implantation. The material's examination was carried out using the methods of fluorescence and light microscopy. To assess the statistical significance of observed differences (evaluation of proliferation, neoangiogenesis and osseointegration) in the experimental and control groups, the Mann–Whitney U test was used with a critical significance of $p \leq 0.05$.

Results. When using an osteoplastic material that was not loaded with multipotent mesenchymal stromal cells within 60 days after surgery, osseointegration passes through indirect osteogenesis with formation of full-fledged bone tissue in the future, which increases the time of complete defect healing. In the case of using an osteomatrix loaded with multipotent mesenchymal stromal cells of the bone marrow, osteogenesis proceeds in a direct way with the formation of a full-fledged bone tissue. Osteomatrix loading with multipotent mesenchymal stromal cells stimulates neoangiogenesis and proliferative activity of the tissue, which promotes activation of bone tissue repair processes and stimulates the processes of xenograft osseointegration.

Conclusions. The use of multipotent mesenchymal stromal cells in bone grafting using xenografts increases the efficiency of osseointegration by stimulating direct osteogenesis, increasing the activity of proliferation and angiogenesis.

References

1. Volova L.T., Trunin D.M., Ponomareva Yu.Ya., Popov N.V. Issledovanie biosovmestimosti i tsitotoksichnosti personifitsirovannykh kostnykh implantatov s primeneniem kletochnykh tekhnologii [assessment of biocompatibility and cytotoxicity of personalized bone implants using cell cultures]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ» (Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e)*, 2017, no. 5, pp. 32–39.

2. Teplyashin A.S., Sharifullina S.Z., Chupikova N.I., Sepiashvili R.I. *Perspektivy ispol'zovaniya mul'tipotentnykh stvolovykh kletok kostnogo mozga i zhirovoi tkani v regulyatsii regeneratsii opornykh tkanej* [Prospects for the use of multipotent stem cells of bone marrow and adipose tissue in the regulation of regeneration of supporting tissues]. *Allergologiya i immunologiya*, 2015, vol. 1, no. 6, pp. 138–148.

3. Athanasiou V.T., Papachristou D.J., Panagopoulos A. et al. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: An experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*, 2010, vol. 6(1), pp. 24–31. PMID: 20037482.
4. Bartholomew A., Polchert D., Szilagyi E. et al. Mesenchymal stem cells in the induction of transplantation tolerance. *Transplantation*, 2009, vol. 87(9), pp. 55–57. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a287e6.
5. Blanco J.F., Villarón E.M., Pescador D. et al. Autologous mesenchymal stromal cells embedded in tricalcium phosphate for posterolateral spinal fusion: Results of a prospective phase I/II clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cell Res Ther*, 2019, vol. 10(1), p. 63. DOI: 10.1186/s13287-019-1166-4.
6. Bueno E.M., Glowacki J. Cell-free and cell-based approaches for bone regeneration. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, vol. 5(12), pp. 685–697. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.228.
7. Cao W., Cao K., Cao J., Wang Y., Shi Y. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses. *Immunol Lett.*, 2015, vol. 168(2), pp. 147–153. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.06.003.
8. Derman P.B., Singh K. Surgical Strategies for the Treatment of Lumbar Pseudarthrosis in Degenerative Spine Surgery: A Literature Review and Case Study. *HSS J.*, 2020, vol. 16(2), pp. 183–187. DOI: 10.1007/s11420-019-09732-9. Epub 2019 Oct 30.
9. Diomedè F., Marconi G.D., Fonticoli L. et al. Functional Relationship between Osteogenesis and Angiogenesis in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.*, 2020, vol. 21(9), pp. 3242. DOI: 10.3390/ijms21093242.
10. Formica M., Vallergera D., Zanirato A. et al. Fusion rate and influence of surgery-related factors in lumbar interbody arthrodesis for degenerative spine diseases: A meta-analysis and systematic review. *Musculoskelet Surg.*, 2020, vol. 104(1), pp. 1–15. DOI: 10.1007/s12306-019-00634-x.
11. Fu J., Wang Y., Jiang Y. et al. Systemic therapy of MSCs in bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.*, 2021, vol. 12(1), p. 377. DOI: 10.1186/s13287-021-02456-w.
12. Genova T., Petrillo S., Zicola E. et al. The Crosstalk Between Osteodifferentiating Stem Cells and Endothelial Cells Promotes Angiogenesis and Bone Formation. *Front Physiol.*, 2019, no. 10, p. 1291. DOI: 10.3389/fphys.2019.01291.
13. Granero-Moltó F., Weis J.A., Miga M.I. et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells*, 2009, vol. 27(8), pp. 1887–1898. DOI: 10.1002/stem.103.
14. Katagiri W., Kawai T., Osugi M. et al. Angiogenesis in newly regenerated bone by secretomes of human mesenchymal stem cells. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.*, 2017, vol. 39(1), p. 8. DOI: 10.1186/s40902-017-0106-4.
15. Kiernan C.H., Wolvius E.B., Brama P.A.J., Farrell E. The immune response to allogeneic differentiated mesenchymal stem cells in the context of bone tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.*, 2018, vol. 24(1), pp. 75–83. DOI: 10.1089/ten.teb.2017.0175.
16. Le Blanc K., Frassoni F., Ball L. et al. Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: A phase II study. *Lancet*, 2008, vol. 371(9624), pp. 1579–1586. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60690-x.
17. Lin H., Sohn J., Shen H. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing. *Biomaterials*, 2019, no. 203, pp. 96–110. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.026.
18. Liu H., Li D., Zhang Y., Li M. Inflammation, mesenchymal stem cells and bone regeneration. *Histochem Cell Biol.*, 2018, vol. 149(4), pp. 393–404. DOI: 10.1007/s00418-018-1643-3.
19. Makino T., Tsukazaki H., Ukon Y. et al. The biological enhancement of spinal fusion for spinal degenerative disease. *Int J Mol Sci.*, 2018, vol. 19(8), p. 2430. DOI: 10.3390/ijms19082430.
20. Martin V., Bettencourt A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. *Mater Sci Eng C Mater Biol.*, 2018, vol. 82(1), pp. 363–371. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.038.
21. Mummaneni P.V., Dhall S.S., Eck J.C. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 11: Interbody techniques for lumbar fusion. *J Neurosurg Spine*, 2014, vol. 21(1), pp. 67–74. DOI: 10.3171/2014.4.SPINE14276.
22. Pape H.C., Evans A., Kobbe P. Autologous bone graft: Properties and techniques. *J Orthop Trauma*, 2010, vol. 24(1), pp. 36–40. DOI: 10.1097/bot.0b013e3181cec4a1.
23. Qin Y., Guan J., Zhang C. Mesenchymal stem cells: mechanisms and role in bone regeneration. *Postgrad Med J.*, 2014, vol. 90(1069), pp. 643–647. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132387.
24. Rahimzadeh A., Mirakabad F.S., Movassaghpour A. et al. Biotechnological and biomedical applications of mesenchymal stem cells as a therapeutic system. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, vol. 44(2), pp. 559–570. DOI: 10.3109/21691401.2014.968823.
25. Reisener M.J., Pumberger M., Shue J. et al. Trends in lumbar spinal fusion – a literature review. *J Spine Surg*, 2020, vol. 6(4), pp. 752–761. DOI: 10.21037/jss-20-492.
26. Resnick D.K., Waters W.C., Sharan A. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 9: Lumbar fusion for stenosis with spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine*, 2014, vol. 21(1), pp. 54–61. DOI: 10.3171/2014.4.SPINE14274.

27. Shin R.L., Lee C.W., Shen O.Y. et al. The Crosstalk between Mesenchymal Stem Cells and Macrophages in Bone Regeneration: A Systematic Review. *Stem Cells Int.*, 2021, no. 14, 8835156. DOI: 10.1155/2021/8835156.

28. Todeschi M.R., El Backly R., Capelli C. et al. Transplanted umbilical cord mesenchymal stem cells modify the in vivo microenvironment enhancing angiogenesis and leading to bone regeneration. *Stem Cells Dev.*, 2015, vol. 24(13), pp. 1570–1581. DOI: 10.1089/scd.2014.0490.

29. Yousefi A.M., James P.F., Akbarzadeh R. et al. Prospect of stem cells in bone tissue engineering: A review. *Stem Cells Int.*, 2016, vol. 2016, 6180487. DOI: 10.1155/2016/6180487.

30. Zigdon-Giladi H., Rudich U., Michaeli Geller G., Evron A. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells. *World J Stem Cells*, 2015, vol. 7(3), pp. 630–640. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i3.630.

ANDREY E. BOKOV – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Oncology and Neurosurgery (Cerebral Division), Institute of Traumatology and Orthopedics, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod, Russia, Nizhny Novgorod (bocov_a@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5203-0717>).

NATALIA Yu. ORLINSKAYA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Head of the Group of Pathological Anatomy, Laboratory Diagnostics Department, Scientific and Clinical Department, Institute of Traumatology and Orthopedics (Science), University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod, Russia, Nizhny Novgorod (orlinskaya_n@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2896-2968>).

ANATOLY A. BULKIN – Neurosurgeon, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod (bulkin_a@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4391-7698>).

DINA Ya. ALEINIK – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Regenerative Medicine, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod (aleynik_d@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8339-1291>).

IRINA N. CHARYKOVA – Physician, Laboratory of Biotechnology, University Clinic, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod (harikova_i@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8224-6375>).

MARFA N. EGORIKHINA – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Regenerative Medicine, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod (egorichina_m@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8815-9651>).

VERONIKA V. ANTOSHINA – Candidate of Biological Sciences, Researcher, Group of Pathological Anatomy, Laboratory Diagnostics Department, Scientific and Clinical Department, Institute of Traumatology and Orthopedics (Science), University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod (antoshina_v@pimunn.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8244-3985>).

Формат цитирования: Боклов А.Е., Орлинская Н.Ю., Булкин А.А., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н., Егорихина М.Н., Антошина В.В. Эффект применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при костной пластике ксеногенными биоматериалами [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 3. – С. 58–73. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-58-73.

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БОЛЬШОГО САЛЬНИКА ПРИ ПОГРАНИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Ключевые слова: опухоль яичника, пограничная опухоль яичника, большой сальник, цитоморфология.

В статье представлено описание цитоморфологической организации большого сальника при пограничной опухоли яичников. Цитоморфология большого сальника при данной патологии изучена недостаточно, поэтому настоящая работа представляет научный интерес, а исследуемая тема актуальна.

Цель исследования – изучение структурной организации большого сальника при пограничной опухоли яичников.

Материалы и методы. Исследованы, описаны и проанализированы сведения по вопросам цитоморфологической структуры основных частей большого сальника. К ним относятся жировая, лимфоидная, эпителиальная ткань. Изучены особенности цитоморфологического строения большого сальника 20 пациенток, которые проходили лечение по поводу пограничной опухоли яичников.

Результаты исследования. Исследуемые препараты больших сальников демонстрируют нормальное строение этого органа без проявлений патологических признаков или других специфических изменений. Жировая и рыхлая соединительная ткань в большом сальнике хорошо выражена, также развита сосудистая система органа. Лимфоидные структуры обнаруживаются в большом количестве. Они отвечают за осуществление иммунной защиты и тем самым могут сдерживать диссеминацию атипичных клеток и мешать их распространению.

Выводы. При пограничной опухоли яичника большой сальник – это орган, который препятствует прогрессированию заболевания и уменьшает вероятность рецидива. Необходимо точное определение гистологического типа опухоли интраоперационно, чтобы в случае подозрения на малигнизацию опухоли избежать оментэктомии.

Введение. Большой сальник – это орган, который отвечает за выполнение различных функций в организме. Среди основных функций большого сальника можно выделить следующие: защита закрываемых сальником органов от механических повреждений, поддержание постоянной работы внутренних органов за счет обменных процессов перитонеальной жидкости. Мезотелиоциты, которые находятся на поверхности серозной оболочки большого сальника, отвечают за секрецию и всасывание перитонеальной жидкости [4]. К другим функциям большого сальника относятся осуществление иммунных реакций, продукция биологически активных веществ [17].

Изучение цитоморфологической структуры большого сальника при патологическом процессе – пограничной опухоли яичника – будет способствовать выявлению изменений функционального состояния сальника, его клеточного и структурного состава, реактивности при данном заболевании.

Четыре сросшиеся между собой листка брюшины образуют большой сальник. Между листками брюшины присутствует соединительная и жировая ткань. Внутренняя структура органа состоит из ячеек, представленных соединительной тканью. В ней располагаются кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные окончания.

Жировая ткань в большом сальнике представлена в двух видах. Во-первых, это может быть комплекс адипоцитов. Эти клетки отделяются друг от друга пластинами соединительной ткани. Толщина прослойки рыхлой соединительной ткани, которая разделяет адипоциты и сосуды, может меняться от 0 до 50–80 мкм [6].

Во-вторых, жировая ткань может обнаруживаться в виде одиночных жировых клеток. Жировая ткань окружает кровеносные сосуды внутри большого сальника кольцом, причем наибольшее скопление жировой ткани возникает чаще всего рядом с венами.

Среди большого количества жировых клеток проходят кровеносные, лимфатические сосуды, нервные окончания, а также располагаются тонкие соединительнотканые трабекулы [3]. Жировая ткань в большом сальнике обеспечивает этому органу гормональную функцию. Среди биологически активных веществ, которые выделяют адипоциты, можно отметить лептин, адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1, резистин, протеины ренин-ангиотензиновой системы, а также адипофилин, адипсин, висфатин. Жировая ткань содержит ряд ферментов, которые влияют на процессы метаболизма половых стероидов – цитохром P450 зависимую ароматазу, 3-бета-гидроксистероидную дегидрогеназу, 5-альфа-редуктазу [14].

Таким образом, большой сальник играет большую роль в нормализации энергетического баланса и поддержании гомеостаза всего организма [13].

Большой сальник также является органом иммуногенеза [1]. На поверхности большого сальника находится серозная оболочка. Ее поверхность представлена мезотелием, прилежащим к базальной мембране. Под мезотелием находится соединительнотканная основа. Она состоит из слоев коллагеновых и эластических волокон, которые чередуются между собой [5]. Мезотелиоциты – клетки уплощенной формы, которые располагаются в один слой и образуют мезотелий серозной оболочки. Они могут быть неодинаковой высоты, которая варьируется от степени их растяжения на различных участках серозной оболочки. В этих клетках обычно находится одно ядро, но бывают и исключения, когда в клетке содержится два и более ядра [18]. Микроворсинки – составная часть мезотелиоцита. Они имеют различную длину и располагаются на поверхности клетки. Они нужны для того, чтобы осуществлять обмен между клеткой и жидкостью брюшной полости.

Мезотелиоциты могут синтезировать оксид азота [10], на уровень синтеза которого влияют цитокины. Также эти клетки производят специальные белки – факторы роста фибробластов, интерлейкин-1 увеличивает их продукцию [11]. Клетки мезотелия вырабатывают и противовоспалительные цитокины, соответственно снижающие выраженность уровня воспалительных процессов в брюшной полости [22]. При повреждении мезотелия восстановительную функцию выполняют макрофаги и лимфоциты [12].

У большого сальника достаточно хорошо выражена система лимфатических сосудов. Через участки серозной оболочки большого сальника осуществляется циркуляция лимфы [19]. Капилляры в большом количестве обнаруживаются на всем протяжении большого сальника, наибольшее скопление капиллярной сети наблюдается в месте нижнего края большого сальника [7].

Особого внимания среди составляющих компонентов большого сальника заслуживают «млечные пятна». Это участки сальника различной формы, площадь которых составляет примерно 0,5–3,5 мкм². «Млечные пятна» в большом сальнике соотносятся с лимфоидной тканью, так как принимают участие в осуществлении иммунологических реакций [8]. В месте нахождения «млечных пятен» выявлены специальные отверстия, через которые происходит постоянный транспорт жидкости и иммунокомпетентных клеток. Тем самым достигается иммунный гомеостаз [21].

«Млечные пятна» делятся на три группы в зависимости от их функционального состояния: 1) первичные (характерны для детей до 5 лет); 2) пассивные (жировые клетки преобладают в их составе); 3) активные (включают в себя лейкоциты и плазмоциты) [21]. Активные «млечные пятна» присутствуют в большом сальнике при обычных условиях. Если возникают повреждения или раздражения брюшной полости, то численность «млечных пятен» значительно возрастает [11]. Так получается потому, что пассивные «млечные пятна» трансформируются в активные. Это происходит благодаря снижению количества жировых клеток в них и увеличению числа иммуноцитов [16]. «Млечные пятна» включают в себя тучные клетки, макрофаги, а также лимфоциты и плазмоциты. Макрофаги и плазмоциты могут выходить из «млечных пятен» в брюшную полость. В брюшной полости эти клетки участвуют в процессе фагоцитоза и образовании иммунных антител [17]. Капилляры также проходят через «млечные пятна». Они состоят из эндотелиоцитов. Эндотелиальные клетки капилляров имеют локальные истончения – фенестры. По данным некоторых исследований, большой сальник позиционируется как одна из частей иммунной системы организма [15].

Пограничная опухоль яичников – это опухолевое заболевание, поражающее яичники. Пограничная опухоль яичников – не злокачественное образование, хотя такие гистологические особенности данной опухоли, как атипичный эпителий с выраженной пролиферацией, многочисленные папиллярные разрастания, варибельная форма клеток, атипичные клеточные ядра, могут значительно затруднить диагностику этого заболевания. Отличаются пограничные опухоли яичников от рака яичников тем, что в их гистологической структуре отсутствует стромальная инвазия, которая характерна для злокачественного процесса [2]. Обычно пограничные опухоли яичников не метастазируют и характеризуются благоприятным исходом [9]. Своим течением и прогнозом они также соответствуют доброкачественным образованиям. Таким образом, пограничная опухоль яичников – отдельная нозологическая форма, у которой имеются черты и доброкачественных, и злокачественных образований и которая требует правильной, точной диагностики и надлежащего лечения.

Ранее проводились исследования по изучению большого сальника при злокачественных образованиях яичников, а при пограничной опухоли яичников анализ цитоморфологической структуры большого сальника не проводился, поэтому данная работа характеризуется высокой актуальностью.

Цель исследования – изучение структурной организации большого сальника при пограничной опухоли яичников.

Материалы и методы исследования. В настоящей статье описываются особенности цитоморфологической структуры большого сальника 20 пациенток, которым проводилось лечение по поводу пограничной опухоли яичников. Возраст больных варьировался от 24 до 35 лет. Оментэктомия у пациенток производилась в процессе оперативного вмешательства – удаления пограничной опухоли яичника в связи с подозрением на малигнизацию опухоли либо злокачественное новообразование. Материал для гистоморфологических исследований был получен в гинекологическом и патологоанатомическом отделении медицинских учреждений г. Кирова. В исследовании использовались данные архивных историй болезни. Был проведен анализ историй болезни больных: значимых различий по клинической картине болезни, сопутствующих заболеваний пациенток не выявлено. Исследование заключалось в изучении гистологической картины участков ткани большого сальника. Материал фиксировался в 10%-ном растворе формалина, затем осуществлялась заливка ткани

в парафин. Из парафиновых блоков были изготовлены срезы материала для исследования. В дальнейшем происходило окрашивание гистологических препаратов гематоксилином-эозином. Осуществлялось гистологическое исследование на парафиновых срезах.

Для обнаружения в большом сальнике различных лимфоидных клеток (Т-хелперов, Т-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов) использовались специфические маркеры для их выявления. Проводились исследование микропрепаратов больших сальников при помощи электронного микроскопа с последующим описанием полученных изображений и их визуальной характеристикой, фотосъемка гистологических препаратов при помощи микроскопа с фотокамерой DTM 510 SCOPE. Вычислялись размеры лимфоидных элементов большого сальника, использовался винтовой окулярный микрометр МОВ-1-15х. Замеры производились на срезах, которые имели толщину примерно 5-6 мкм, увеличение $\times 200$, подсчитывалось число лимфоцитов в поле зрения при этом увеличении. Также использовались методы морфометрии, подсчитывалось количество клеток и сосудов, определялись их размеры.

Полученные данные проходили через статистическую обработку при помощи программы STATISTICA 10 («StatSoft»). Использовался критерий Шапиро–Уилка для проверки нормальности выборки и для оценки вида распределения признаков, также применялся параметрический метод, предназначенный для проверки нормальности распределения: *t*-критерий Стьюдента. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$. Статистически достоверные различия не обнаруживались при $p > 0,1$.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследуемых микропрепаратах больших сальников при пограничных опухолях яичников мезотелий серозной оболочки, а также жировая ткань органов выражены достаточно хорошо. Жировая ткань имеет дольчатое расположение, а между долек обнаруживается рыхлая соединительная ткань, в которой проходят сосуды и находятся нервные окончания. Жировая ткань представлена клетками – адипоцитами. Эти клетки имеют округлую форму, их диаметр варьируется примерно от 50 до 150 мкм. Адипоциты включают в себя одну крупную жировую каплю в центре клетки, цитоплазма менее выражена. Ядра клеток жировой ткани обычно имеют овальную или удлинённую овальную форму.

В исследуемых гистологических препаратах больших сальников лимфоидная ткань обнаруживается в разных местах площади органа, она представлена и диффузно, и в виде единичных лимфоидных фолликулов. Участки концентрации лимфоидной ткани в большом сальнике – это так называемые млечные пятна. В их основе имеются ретикулярные и лейкоцитарные клетки. Среди лейкоцитов наиболее часто встречаются макрофаги, лимфоциты [13]. Например, CD8+ Т-лимфоциты, наличие которых положительно влияет на прогноз у пациенток с опухолевым поражением яичников, так как они могут приводить в действие противоопухолевые иммунные реакции [20].

Лимфоидные фолликулы характеризовались различными размерами, в некоторых фолликулах были выражены герминативные центры. Центры размножения формируются в лимфоидных фолликулах тогда, когда развивается иммунный ответ. Герминативный центр состоит из скопления пролиферирующих В-лимфоцитов и включает в себя небольшое число антигенспецифичных Т-лимфоцитов.

Число млечных пятен по площади большого сальника равняется примерно $7,2 \pm 1,0$ в среднем. Диаметр млечных пятен варьируется от 152 до 480 мкм.

Сосуды большого сальника представлены несколькими крупными артериями и венами, артериолами, венулами, а также капиллярами, которые располагаются вдоль магистральных сосудов. Также более мелкие сосуды диаметром до 30 мкм находятся и в соединительной ткани, и в дольках жировой ткани. Диаметр артерий, расположенных в прослойках соединительной ткани, доходит до 100–130 мкм, диаметр вен – до 180 мкм.

Артериола и венула обнаруживаются около млечного пятна. От артериолы отходят прекапилляры, затем капилляры. Количество капилляров в области млечных пятен выше, чем в других областях большого сальника.

На рис. 1 представлен гистологический препарат большого сальника. На нем можно увидеть жировую ткань большого сальника, адипоциты с крупной жировой каплей в центре клетки. Среди большого количества жировых клеток располагаются тонкие соединительнотканые трабекулы (рис. 1).

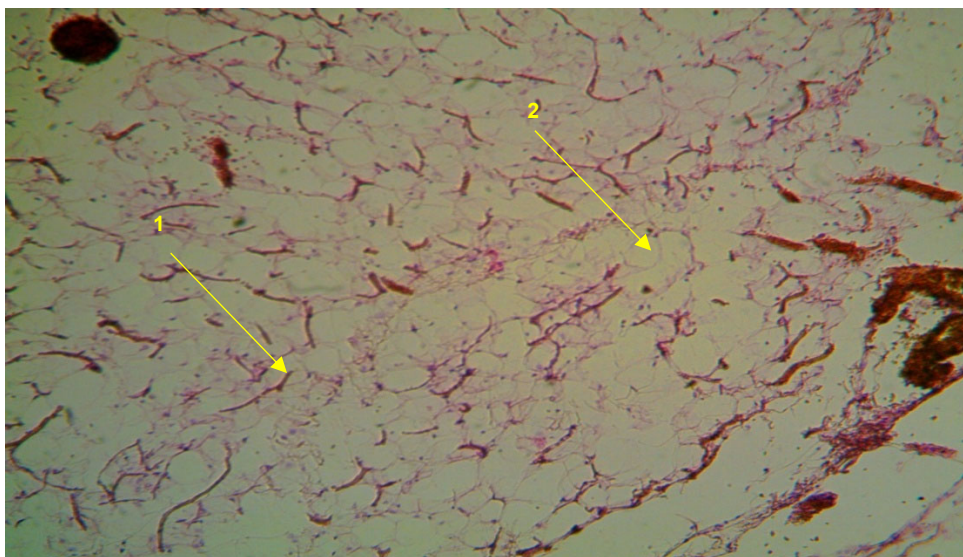


Рис. 1. Гистологический препарат большого сальника.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. ×40:
1 – соединительнотканые трабекулы; 2 – адипоциты.
Микроскоп Микромед 3 (U3) с фотокамерой DTM 510 SCOPE (Россия)

На рис. 2 представлен гистологический препарат большого сальника. На нем можно увидеть рыхлую соединительную ткань с эластическими и коллагеновыми волокнами, которые чередуются между собой, а также кровеносные сосуды (рис. 2).

На рис. 3 представлен гистологический препарат большого сальника. На нем можно увидеть млечные пятна с многочисленными лейкоцитами: макрофагами и лимфоцитами (рис. 3).

Клетки-хелперы (CD4), цитотоксические лимфоциты (CD8), натуральные киллеры (CD7) и макрофагальные клетки (CD68) присутствуют в большом сальнике и выполняют свои функции (таблица).

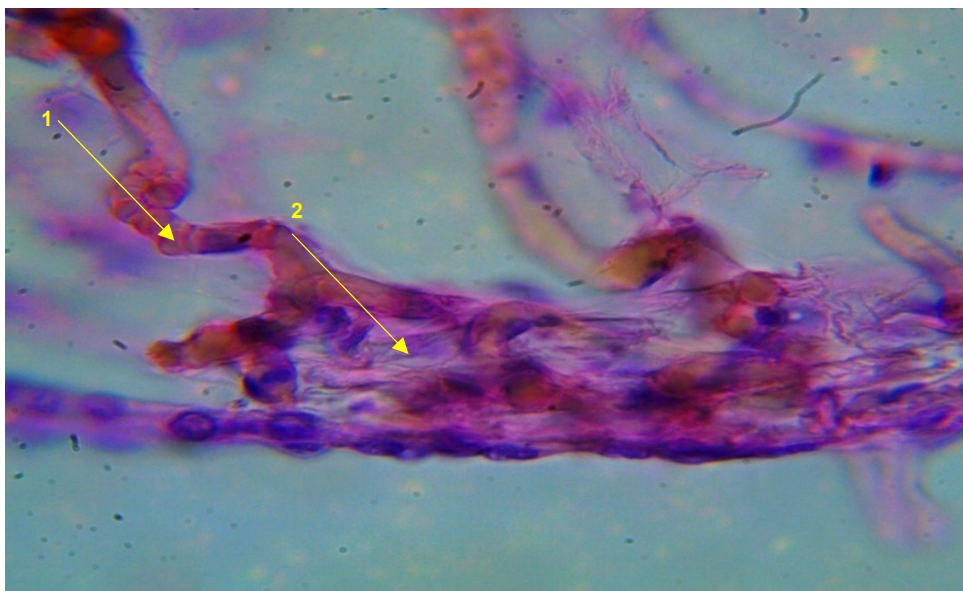


Рис. 2. Гистологический препарат большого сальника.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 40$:
1 – кровеносные сосуды; 2 – рыхлая соединительная ткань.
Микроскоп Микромед 3 (U3) с фотокамерой DTM 510 SCOPE (Россия)

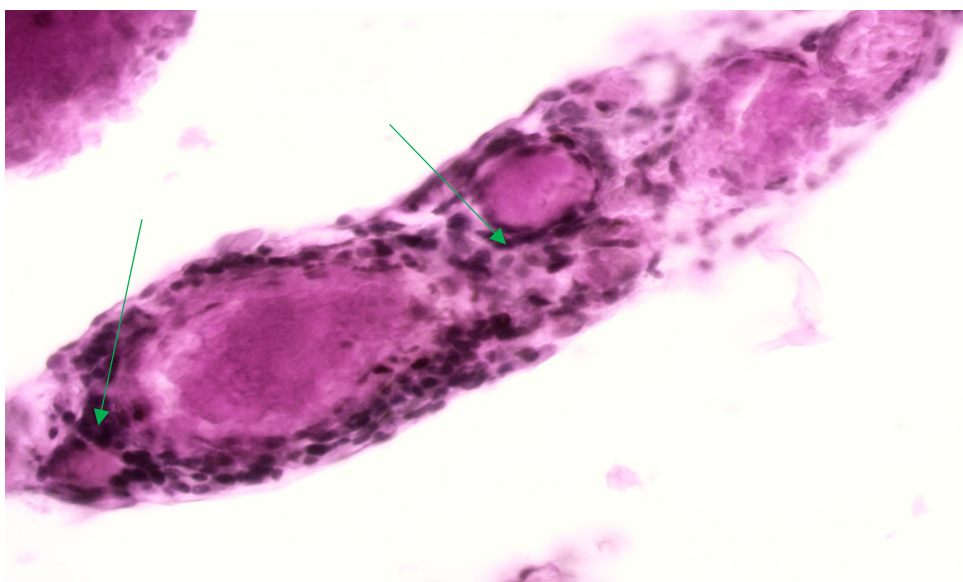


Рис. 3. Гистологический препарат большого сальника.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$:
стрелками указаны млечные пятна с макрофагами и лимфоцитами.
Микроскоп Микромед 3 (U3) с фотокамерой DTM 510 SCOPE (Россия)

Количество клеток по уровню маркеров CD4, CD8, CD7 и CD68 в большом сальнике при пограничной опухоли яичников

Маркеры	Количество клеток	p
CD8	67,06±18,05	0,06
CD4	20,16±4,56	0,06
CD7	9,44±1,94	0,03
CD68	26,93±2,11	0,02

Выводы. При оперативном лечении пограничных опухолей яичников цитоморфология большого сальника изучена недостаточно. Следовательно, цитоморфологическая характеристика большого сальника при данной патологии представляет научный интерес.

В большом сальнике изучены цитологические и тканевые процессы, которые имеют место при опухолевых образованиях яичников, а также установлено, что функциональная активность органа сохранена.

Препараты больших сальников, которые были изучены, демонстрируют нормальное строение этого органа, без проявлений патологических признаков или других специфических изменений.

Выявлено, что жировая ткань в большом сальнике выражена хорошо, рыхлая соединительная ткань присутствует в достаточном количестве, также развита сосудистая система большого сальника.

Скопления лимфоидной ткани могут быть в разных участках большого сальника, но лимфоидные структуры обнаруживаются всегда и в большом количестве. Они играют важную роль.

Лимфоидные элементы, или млечные пятна, – это та структурная часть большого сальника, которая отвечает за осуществление иммунной защиты и может сдерживать диссеминацию атипичных клеток. Именно млечные пятна могут взаимодействовать с атипичными клетками и мешать их распространению.

Поэтому, в частности, при пограничной опухоли яичника большой сальник – это орган, который, возможно, препятствует прогрессированию заболевания и уменьшает вероятность рецидива.

И основной проблемой здесь является точное определение гистологического типа опухоли интраоперационно, чтобы в случае подозрения на малигнизацию опухоли избежать оментэктомии. Гистологическое экспресс-тестирование опухоли позволит провести своевременную диагностику и выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Березовская С.Э., Марков И.И. Функциональное значение большого сальника как иммунокомпетентного органа // Физиология вегетативной нервной системы. 1988. № 1(3). С. 15–18.
2. Давыдова, И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников: клинко-морфологические особенности, лечение, прогноз: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 347 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. 2006. № 1. С. 6–13.
4. Иванова В.Ф. Эпителий серозных оболочек // Руководство по гистологии. 2-е изд. СПб., 2011. С. 15–26.
5. Ломакин В.И., Вострилов И.М., Пелих К.И., Карелина Н.Р. Строение и кровоснабжение большого сальника // Морфология. 2012. № 141(3). С. 91–94.
6. Маслова Н.А., Овчинникова Т.Н. Организация жировой ткани в малом сальнике // Морфология. 2009. № 136(4). С. 95–99.

7. Маслова Н.А., Овчинникова Т.В. Пространственная ориентация прекапиллярных артериол в малом сальнике человека // Морфология. 2018. № 153(3). С. 180–184.
8. Некрутов А.В., Карасева О.В., Рошаль Л.М. Большой сальник: морфофункциональные особенности и клиническое значение в педиатрии // Вопросы современной педиатрии. 2007. № 6. С. 58–63.
9. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 4. С. 140–142.
10. Chen J.-Y., Chiu J.-H., Chen H.-L., Chen T.-W. Human Peritoneal Mesothelial Cells Produce Nitric Oxide: Induction by Cytokines // Peritoneal Dialysis International. *Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 2000, no. 20(6), pp. 772–777. DOI: 10.1177/089686080002000631.
11. Cleypool C., Bleys R., Schurink B. Morphological hallmarks facilitating distinction of omental milky spots and lymph nodes: an exploratory study on their discriminative capacity. *Histopathology*, 2020, no. 4, pp. 18–25.
12. Cronauer M.V., Stadlmann S., Klocker H., Abendstein B. Basic Fibroblast Growth Factor Synthesis by Human Peritoneal Mesothelial Cells. *The American Journal of Pathology*, 1999, no. 155(6), pp. 1977–1984. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65516-2.
13. Etzerodt A., Auphan-Anezin N., Bajenoff M. Tissue resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer. *J. Exp. Med.*, 2020, vol. 217, no. 4, pp. 89–91.
14. Fotev Z., Whitaker D., Papadimitriou J.M. Role of macrophages in mesothelial healing. *The Journal of Pathology*, 1987, no. 151(3), pp. 209–219. DOI: 10.1002/path.1711510309.
15. Havel P.J. Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes*, 2004, no. 53(1), pp. 143–151. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s143.
16. Kim S., Moustaid-Moussa N. Secretory, Endocrine and Autocrine/Paracrine Function of the Adipocyte. *The Journal of Nutrition*, 2000, no. 130(12), pp. 3110–3115. DOI: 10.1093/jn/130.12.3110s.
17. Krist L.F.G., Eestermans I.L., Steenbergen J.J.E., Hoefsmit E.C.M. Cellular composition of milky spots in the human greater omentum: An immunochemical and ultrastructural study. *The Anatomical Record*, 1995, no. 241(2), pp. 163–174. DOI: 10.1002/ar.1092410204.
18. Krishnan V., Schaar B., Chanana A. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1. *Communications Biology*, 2020, vol. 3, no. 3, pp. 523–526.
19. Lambert F.G. Milky spots in the greater omentum. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 1998, no. 47, pp. 20–32.
20. Lanfrancone L., Boraschi D., Ghiara P., Falini B. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-macrophage-CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood*, 1992, no. 80(11), pp. 2835–2842. DOI: 10.1182/blood.v80.11.2835.bloodjournal80112835.
21. Liu M., Meza-Perez S., Randall T. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *Journal of Leukocyte Biology*, 2021, vol. 109, no. 4, pp. 718–728. DOI: 10.1002/JLB.5MI-R0720-271RR.
22. Mutsaers S.E. The mesothelial cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004, no. 36(1), pp. 9–16. DOI: 10.1016/s1357-2725(03)00242-5.

ГОЗМАН ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА – аспирантка кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Кировский государственный медицинский университет, Россия, Киров (alenablumari@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6516-0322>).

Elena S. GOZMAN

CYTOMORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE GREATER OMENTUM IN BORDERLINE OVARIAN TUMOR

Key words: ovarian tumor, borderline ovarian tumor, greater omentum, cytomorphology.

The article describes the cytomorphological organization of the greater omentum in borderline ovarian tumor. The cytomorphology of the greater omentum in this pathology has not been studied enough, so this work is of scientific interest, and the topic under study is relevant.

The aim of the research was to study the structural organization of the greater omentum in borderline ovarian tumor.

Materials and methods. Information on the cytomorphological structure of the main parts of the greater omentum was studied, described and analyzed. These include adipose, lymphoid and epithelial tissue. The cytomorphological structure features of the greater omentum were studied in 20 patients who were treated for borderline ovarian tumor.

Study results. The studied preparations of greater omentaries demonstrate a normal structure of this organ without manifestations of pathological signs or other specific changes. The adipoid and loose connective tissue in the greater omentum is well expressed, and the vascular system of the organ is also developed. Lymphoid structures are found in large numbers. They are responsible for implementing immune protection and thus can restrain dissemination of atypical cells and prevent their spread.

Conclusions. In borderline ovarian tumor, the greater omentum is an organ that prevents the progression of the disease and reduces the likelihood of its recurrence. It is necessary to accurately determine the histological type of tumor intraoperatively in order to avoid omentectomy in case of suspected malignancy of the tumor.

References

1. Berezovskaya S.E., Markov I.I. *Funkcional'noe znachenie bol'shogo sal'nika kak immunokompetentnogo organa* [Functional significance of the greater omentum as an immunocompetent organ]. *Fiziologiya vegetativnoi nervnoi sistemy*, 1988, no. 1(3), pp. 15–18.
2. Davydova I.Yu. *Seroznye pogrannichnye opuholi yaichnikov: kliniko-morfologicheskie osobennosti, lechenie, prognoz: dis. ... d-ra med. nauk* [Serous borderline ovarian tumors: clinical and morphological features, treatment, prognosis: Doct. Diss.], Moscow, 2018, pp. 1–347.
3. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. *Zhirovaya tkan' kak ehndokrinni organ* [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Ozhirenie i metabolism*, 2006, no. 1, pp. 6–13.
4. Ivanova V.F. *Ehpitelii seroznykh obolochek* [Epithelium of serous membranes]. In: *Rukovodstvo po gistologii. 2-e izd.* [Guide to histology. 2nd ed.]. St. Petersburg, 2011, pp. 15–26.
5. Lomakin V.I., Vostrilov I.M., Pelih K.I., Karelina N.R. *Stroenie i krovosnabzhenie bol'shogo sal'nika* [Structure and blood supply of the greater omentum]. *Morfologiya*, 2012, no. 141(3), pp. 91–94.
6. Maslova N.A., Ovchinnikova T.N. *Organizatsiya zhirovoy tkani v malom sal'nike* [Organization of adipose tissue in the lesser omentum]. *Morfologiya*, 2009, no. 136(4), pp. 95–99.
7. Maslova N.A., Ovchinnikova T.V. *Prostranstvennaya orientatsiya prekapillyarnykh arteriol v malom sal'nike cheloveka* [Spatial orientation of precapillary arterioles in the human lesser omentum]. *Morfologiya*, 2018, no. 153(3), pp. 180–184.
8. Nekrutov A.V., Karaseva O.V., Roshal' L.M. *Bol'shoj sal'nik: morfofunkcional'nye osobennosti i klinicheskoe znachenie v pediatrii* [Greater omentum: morphofunctional features and clinical significance in pediatrics]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 2007, no. 6, pp. 58–63.
9. Ozhiganova I.N. *Morfologiya raka yaichnikov v klassifikatsii VOZ 2013 goda* [Morphology of ovarian cancer in the 2013 WHO classification]. *Prakticheskaya onkologiya*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 140–142.
10. Chen J.-Y., Chiu J.-H., Chen H.-L., Chen T.-W. Human Peritoneal Mesothelial Cells Produce Nitric Oxide: Induction by Cytokines // Peritoneal Dialysis International. *Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 2000, no. 20(6), pp. 772–777. DOI: 10.1177/089686080002000631.
11. Cleypool C., Bleys R., Schurink B. Morphological hallmarks facilitating distinction of omental milky spots and lymph nodes: an exploratory study on their discriminative capacity. *Histopathology*, 2020, no. 4, pp. 18–25.
12. Cronauer M.V., Stadlmann S., Klocker H., Abendstein B. Basic Fibroblast Growth Factor Synthesis by Human Peritoneal Mesothelial Cells. *The American Journal of Pathology*, 1999, no. 155(6), pp. 1977–1984. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65516-2.
13. Etzerodt A., Auphan-Anezin N., Bajenoff M. Tissue resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer. *J. Exp. Med.*, 2020, vol. 217, no. 4, pp. 89–91.
14. Fotev Z., Whitaker D., Papadimitriou J.M. Role of macrophages in mesothelial healing. *The Journal of Pathology*, 1987, no. 151(3), pp. 209–219. DOI: 10.1002/path.1711510309.
15. Havel P.J. Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes*, 2004, no. 53(1), pp. 143–151. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s143.
16. Kim S., Moustaid-Moussa N. Secretory, Endocrine and Autocrine/Paracrine Function of the Adipocyte. *The Journal of Nutrition*, 2000, no. 130(12), pp. 3110–3115. DOI: 10.1093/jn/130.12.3110s.
17. Krist L.F.G., Eestermans I.L., Steenberg J.J.E., Hoefsmit E.C.M. Cellular composition of milky spots in the human greater omentum: An immunochemical and ultrastructural study. *The Anatomical Record*, 1995, no. 241(2), pp. 163–174. DOI: 10.1002/ar.1092410204.
18. Krishnan V., Schaar B., Chanana A. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1. *Communications Biology*, 2020, vol. 3, no. 3, pp. 523–526.
19. Lambert F.G. Milky spots in the greater omentum. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 1998, no. 47, pp. 20–32.
20. Lanfrancione L, Boraschi D, Ghiara P, Falini B. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-

CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6 and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood*, 1992, no. 80(11), pp. 2835–2842. DOI: 10.1182/blood.v80.11.2835.bloodjournal80112835.

21. Liu M., Meza-Perez S., Randall T. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *Journal of Leukocyte Biology*, 2021, vol. 109, no. 4, pp. 718–728. DOI: 10.1002/JLB.5MIRO-720-271RR.

22. Mutsaers S.E. The mesothelial cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004, no. 36(1), pp. 9–16. DOI: 10.1016/s1357-2725(03)00242-5.

ELENA S. GOZMAN – Post-Graduate Student, Department of Histology, Embryology and Cytology, Kirov State Medical University, Russia, Kirov (alenablumari@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6516-0322>).

Формат цитирования: *Гозман Е.С.* Цитоморфологическая структура большого сальника при пограничной опухоли яичников [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 3. – С. 74–83. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-74-83.

УДК 599.325.1-143.6.068.1.044:546.26
ББК Е623.362.422*734.26-641.9:Г124.2

Е.А. ГРИГОРЬЕВА, В.С. ДЕДИКИНА, Р.Д. МИХЕЙКИН, С.А. МИХАЙЛОВ,
А.Р. ГЕРДАЕВА, В.С. ГОРДОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА, Н.В. СМИРНОВА

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВОДОРАСТВОРИМОГО КРЕМНИЯ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ

Ключевые слова: кремний, аморфный диоксид кремния, силикаты, печень, фиброз, гистамин, биогенные амины.

В статье приведены результаты, полученные в ходе изучения печени кроликов, находившихся в эксперименте с поступлением кремния с питьевой водой в концентрации 20 мг/л в пересчете на кремний.

Целью исследования явилась комплексная оценка изменений печени лабораторных кроликов в условиях проводимого эксперимента с поступлением водорастворимого кремния в течение трех месяцев.

Материал и методы. Кролики содержались в виварии на стандартном рационе со свободным доступом к питьевой воде в течение трех месяцев. Животные контрольной группы ($n = 3$) получали питьевую бутилированную воду, кролики опытной группы ($n = 3$) – ту же самую воду, но с добавлением девятиводного метасиликата натрия в концентрации 20 мг/л в пересчете на кремний. После выведения животных из эксперимента извлекали печень. Часть печени отправляли на заморозку в криостат с дальнейшим приготовлением свежих срезов толщиной 10 мкм и постановкой реакции Кросса, Эвана, Роста для обнаружения гистамин люминесцирующих структур, другая часть помещалась в 10%-ный раствор формалина для последующей заливки в парафин. Изготавливались парафиновые блоки, срезы толщиной 5 мкм после депарафинизации окрашивались гематоксилином и эозином, метиловым зеленым-пиронином по методу Браше, а также по методу Ван-Гизона для выявления соединительной ткани. Результаты замеров считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При окраске гематоксилином и эозином в препаратах печени кроликов опытной группы, получавших с питьевой водой кремний в концентрации 20 мг/л *ad libitum* в течение трех месяцев, в сравнении с препаратами в контрольной группе выявляли статистически значимые увеличения средней площади гепатоцитов, средней площади ядер гепатоцитов, среднего диаметра синусоидных капилляров. Отмечали увеличение площади центральных вен, однако эти изменения не носили статистически значимого характера. Наблюдалось изменение формы ядер гепатоцитов, которое проявлялось снижением коэффициента формы ядра и эксцентриситета и возрастанием индекса контура ядра, а также лейкоцитарную инфильтрацию области портальных трактов, появление участков фокальных некрозов гепатоцитов, разрастание соединительной ткани с образованием портального фиброза и портально-портальных септ. У кроликов опытной группы в гистопрепаратах печени, окрашенных методом Браше, в ядрах гепатоцитов определяли понижение оптической плотности ДНК. Мы обнаружили увеличение интенсивности люминесценции гистамина в содержащих его люминесцирующих гранулярных клетках печени кроликов.

Выводы. Поступление кремния в концентрации 20 мг/л в течение трех месяцев приводит к выраженным морфологическим изменениям в печени кроликов.

Введение. Кремний широко встречается в природе. Чаще его можно обнаружить в виде кремнезема. Он занимает второе место по распространенности среди микроэлементов после кислорода. Суточная потребность человека в этом микроэлементе составляет от 10 до 25 мг. Усредненно в организм человека с пищей и питьевой водой, по данным разных авторов, поступает 20–50 мг кремния в течение одного дня [6]. Однако всасывания его в желудочно-кишечном тракте происходит не полностью. Данный процесс зависит от формы соединения кремния. Так, наиболее биодоступной является ортокремниевая кислота, которая

образуется за счет гидролиза диоксида кремния. В конечном итоге из всего поступившего за сутки кремния усваивается примерно лишь половина [10].

До недавнего времени предельно допустимая концентрация для кремния в питьевой воде находилась в пределах 10 мг/л, согласно СанПиН 2.1.4.1116-02. Однако 28 января 2021 г. вступил в силу новый СанПиН 1.2.3685-21, согласно которому, предельно допустимая концентрация кремния была увеличена вдвое и зависела от жесткости воды [15]. Ранее нами было исследовано влияние водорастворимого кремния, поступающего с питьевой водой, ежедневно в концентрации 10 мг/л *ad libitum* на внутренние органы лабораторных крыс и мышей, в том числе и на печень [4, 13, 14]. Однако нередко возникал вопрос о возможности воспроизведения результатов прошлых исследований на животных другого вида. В связи с тем нами было принято решение провести серию экспериментов на лабораторных хомяках [7] и кроликах. В данной работе представлены результаты, полученные на лабораторных кроликах, которые находились в эксперименте в течение трех месяцев и получали девятиводный метасиликат натрия в концентрации 20 мг/л в пересчете на финальное содержание кремния в питьевой воде. Выбор кроликов в качестве объекта исследования обусловлен широким их использованием в экспериментах, связанных с изучением различного рода влияния на организм [19, 20], а также в связи со схожестью анатомического и гистологического строения их печени с печенью человека [17].

Цель исследования – провести комплексную оценку изменений печени кроликов при поступлении кремния с питьевой водой в концентрации 20 мг/л в пересчете на кремний в течение трех месяцев.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на двух группах лабораторных кроликов: контрольной ($n = 3$) и опытной ($n = 3$). Поение животных в течение трех месяцев осуществлялось в режиме свободного доступа к поилке. Контрольная группа животных получала питьевую бутилированную воду, соответствующую стандартам «Сестрица Природная». Животным опытной группы в питьевую бутилированную воду того же производителя добавляли девятиводный метасиликат натрия из расчета финального содержания кремния 20 мг/л. Животные были выведены из эксперимента путем декапитации. Часть извлеченной печени отправляли на заморозку в криостат с дальнейшим приготовлением свежих замороженных срезов толщиной 10 мкм и постановкой реакции Кросса, Эвана, Роста для обнаружения гистаминсодержащих структур [5, 18], другую часть помещали в 10%-ный раствор формалина для последующей заливки в парафин. Срезы толщиной 5 мкм после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, метиловым зеленым-пиронином по методу Браше для выявления нуклеиновых кислот в ядрах гепатоцитов, а также по методу Ван-Гизона для выявления соединительной ткани [11].

Интенсивность люминесценции гистамина определяли в гепатоцитах, стенках центральных вен и люминесцирующих гранулярных клетках (ЛГК) печени лабораторных кроликов. Для этого использовали люминесцентный микроскоп ЛЮМАМ-4 при длине его возбуждающего света 360 нм (светофильтр № 7) и насадку ФМЭЛ-1А с выходным напряжением 900 В. Показания снимались с ЖК-дисплея мультиметра (модель DT-830B) при постоянном напряжении 200 В в условных единицах флуоресценции (у.е.) [7].

Морфометрию структур печени, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, проводили по микрофотографиям, полученным с помощью тринокулярного микроскопа МИКМЕД-6 и цифровой камеры AmScore (MU1000) при увеличении объектива 4, 40 и 100.

Для определения оптической плотности ДНК и РНК в ядрах гепатоцитов печени, окрашенных метиловым зелёным-пиронином по методу Браше, срезы фотометрировали при увеличении $\times 900$, используя микроскоп МИКМЕД-5 и фотометрическую насадку ФМЭЛ-1А на красном (650 нм) и зеленом (500 нм) монохроматических светофильтрах. Регистрацию условных единиц оптической плотности осуществляли при помощи мультиметра (модель ДТ-830В). Количество ДНК и РНК высчитывалось в условных единицах оптической плотности по апробированной методике [8].

Полученные в ходе измерения выборки проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднюю арифметическую со стандартной ошибкой среднего значения в виде $M \pm m$. Статистическую значимость отличий определяли с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. В случае ненормального распределения определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (L25; U75). А статистическую значимость оценивали с использованием U -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В гистологических препаратах печени, окрашенных гематоксилином и эозином, при визуальном просмотре препаратов под микроскопом были отмечены некоторые отличительные от морфологического строения печени крыс признаки: широкие просветы сосудов печени (центральных вен, междольковых вен и артерий триады печени), а также междолькового желчного протока. Данные литературы подтвердили, что эти признаки являются отличительными для печени кроликов [1, 2]. Также обратило на себя внимание то, что в печени кроликов опытной группы более четко контурированы печеночные дольки, которые к тому же имеют отличную от правильного шестиугольника форму. Кроме того, отмечались: стаз крови в сосудах печеночной дольки, лейкоцитарная инфильтрация портальных трактов, появление фокальных внутридольковых некрозов гепатоцитов, включения липофусцина в гепатоцитах печени (рис. 1).

Морфометрия срезов печени кроликов обеих экспериментальных групп при увеличении объектива $\times 40$ выявила отсутствие разницы между показателями средних арифметических площадей поперечного сечения сосудов: центральной вены; междольковых артерии и вены; междолькового желчного протока.

Результаты морфометрии гистологических препаратов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении объектива $\times 100$ приведены в табл. 1. Анализ данных табл. 1 показал, что у кроликов, получавших с питьевой водой кремний, имелась слабая тенденция к уменьшению количества одно- и двуйдерных гепатоцитов на микрофотографию и увеличению площади ядра. Статистически значимо возрастали: средняя площадь гепатоцитов, средняя площадь цитоплазмы, средний диаметр синусоидных капилляров. Возрастал коэффициент формы ядра и снижался индекс контура ядра ($p < 0,05$).

Площади гепатоцитов и ядер гепатоцитов печени кроликов контрольной и опытной групп были распределены по методу сигмальных отклонений (табл. 2).

Показатели табл. 2 позволяют сделать вывод, что изменения средней площади гепатоцитов в печени кроликов опытной группы происходят за счет уменьшения доли гепатоцитов малой площади и увеличения доли гепатоцитов очень большой площади. Такие же изменения происходят и со средней площадью ядер гепатоцитов.

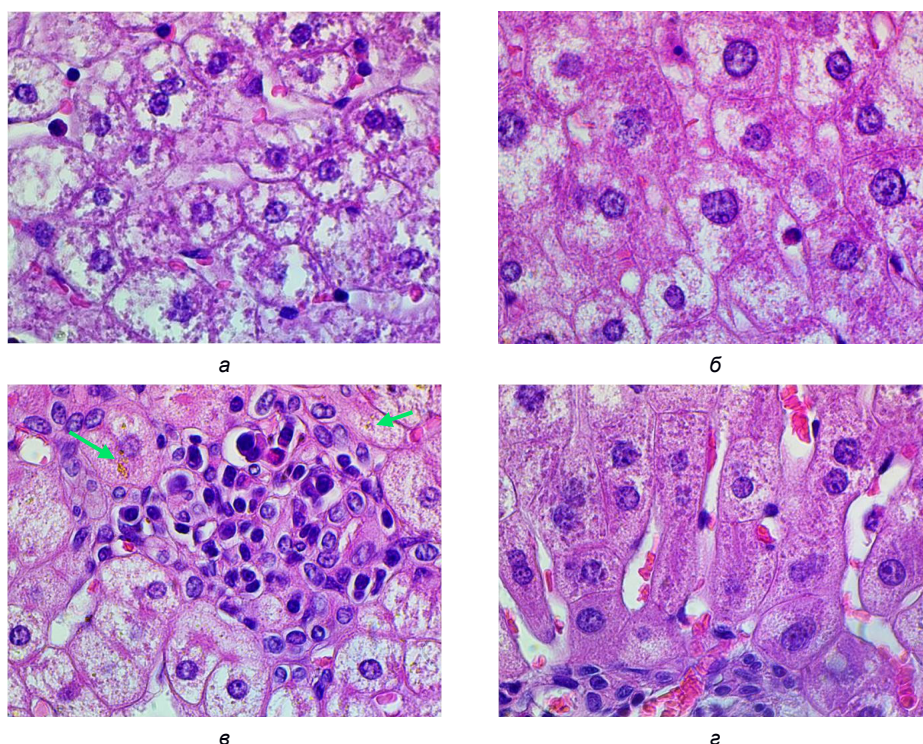


Рис. 1. Печень лабораторных кроликов (три месяца эксперимента).

Окраска гематоксилин-эозином. Микроскоп МИКМЕД-6. Об. 100.

Цифровая камера AmScope (MU1000):

а – печень кроликов контрольной группы;

б, в, з – печень кроликов опытной группы, получавших водорастворимый кремний в концентрации 20 мг/л;

в – включения липофусцина (зеленые стрелки), фокальный внутридольковый некроз гепатоцитов;

з – матово-стекловидные гепатоциты

Таблица 1

Сравнение данных морфометрии печени лабораторных кроликов при увеличении объектива $\times 100$ (3 месяца)

Параметры	Экспериментальная группа	
	контроль	опыт
Количество гепатоцитов в поле зрения, шт.	24,60 \pm 0,48	25,74 \pm 0,65
Количество ядер гепатоцитов в поле зрения, шт.	17,20 \pm 0,69	13,00 \pm 0,68
Количество двуядерных гепатоцитов, шт.	1,5 \pm 0,27	1,34 \pm 0,29
Площадь гепатоцитов, мкм ²	461,39 \pm 14,71	535,97 \pm 20,16*
Площадь цитоплазмы, мкм ²	82,09 \pm 1,24	89,50 \pm 1,66*
Площадь ядер, мкм ²	45,92 \pm 1,12	49,93 \pm 1,91
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,11	0,10
Эксцентриситет	0,48	0,43
Коэффициент формы ядра	3,49	3,47*
Индекс контура ядра	1,03	1,05*
Диаметр синусоидных капилляров, мкм	7,19 \pm 0,26	7,79 \pm 0,14*

Примечание. * – статистически значимые различия средних величин $p < 0,05$.

Таблица 2

**Распределение площадей гепатоцитов и ядер гепатоцитов
(по методу сигмальных отклонений), %**

Размеры	Площадь гепатоцитов, мкм ²	Доля гепатоцитов, %		Площадь ядер гепатоцитов, мкм ²	Доля ядер гепатоцитов, %	
		контроль	опыт		контроль	опыт
Малая площадь (<M-σ)	< 329,04	16	6*	<35,26	16	10
Средняя площадь (M±σ)	329,04–593,74	60	59	35,26–56,57	69	66
Большая площадь (>M+σ; M+2σ)	593,74–726,10	21	24	56,57–67,22	12	8
Очень большая площадь (>M+2σ)	>726,10	3	11*	>67,22	3	16*

Примечание. * – статистически значимые различия средних величин $p < 0,05$.

Окраска препаратов печени по методу Ван-Гизону позволила получить более ясное представление о микроморфологии печени (рис. 2).

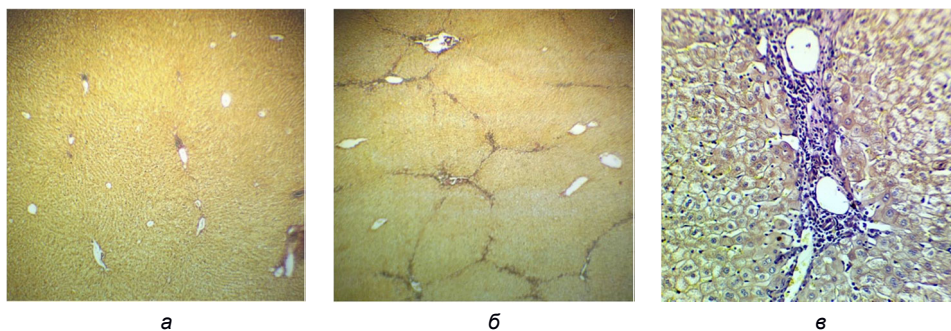


Рис. 2. Печень лабораторных кроликов (три месяца эксперимента).
Окраска по Ван-Гизону. Об. 4 (а, б). Об. 40 (в). Микроскоп МИКМЕД-6.
Цифровая камера AmScope (MU1000):

а – печень кроликов контрольной группы; б, в – печень кроликов опытной группы

В печени кроликов обеих групп соединительная ткань окрашивалась в красный цвет на фоне желтых гепатоцитов и определялась преимущественно в стенке центральных вен и в области портальных трактов. В печени кроликов опытной группы, получавшей кремний с питьевой водой в концентрации 20 мг/л, отмечались лейкоцитарная инфильтрация области портальных трактов, разрастание соединительной ткани с образованием портального фиброза и соединительнотканых (порто-портальных) септ.

В препаратах печени, окрашенных метиловым зеленым по методу Браше, определяли оптическую плотность ДНК и РНК в ядрах гепатоцитов. В печени кроликов опытной группы хроматин в ядрах гепатоцитов располагался преимущественно примембранно. Измерение выявило, что в ядрах гепатоцитов печени кроликов контрольной группы медиана оптической плотности ДНК составила 0,119 (0,096; 0,143) у.е., а в группе животных, получавших кремний с питьевой водой, – 0,096 (0,081; 0,130) у.е., что в 0,81 раза меньше в сравнении с таковой в контрольной группе ($p < 0,05$). Медиана оптической плотности РНК ядер гепатоцитов оказалась сопоставимой для кроликов обеих групп.

В свежемороженых срезах, обработанных люминесцентно-гистохимическим методом Кросса, Эвана, Роста, определялись следующие гистаминсодержающие структуры печени: гепатоциты, люминесцирующие гранулярные клетки (ЛГК), центральные вены (рис. 3).

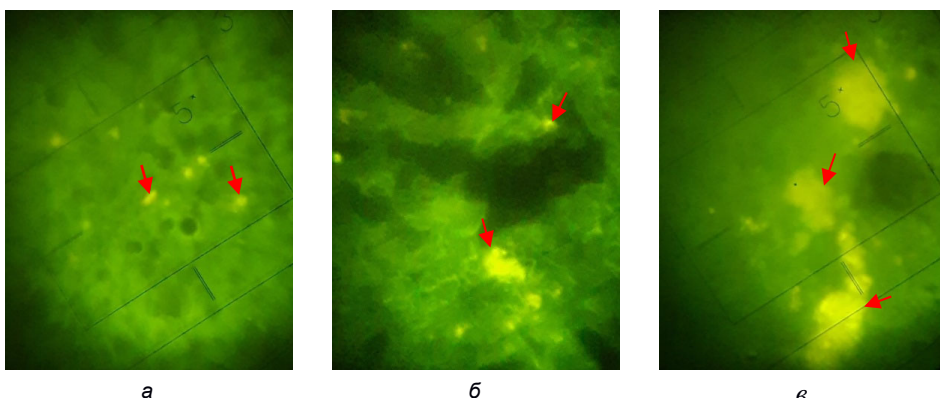


Рис. 3. Люминесцентная морфология печени кроликов (три месяца эксперимента).

Ок. 10. Об. 40. Метод Cross–Ewen–Rost. Микроскоп ЛЮМАМ-4:

а – печень кроликов контрольной группы;

б, в – печень кроликов, получавшего в течение трех месяцев кремний с питьевой водой в концентрации 20 мг/л.

Красными стрелками на фотографиях указаны люминесцирующие гранулярные клетки

При цитоспектрофлуориметрии печени кроликов опытной группы наблюдалось уменьшение интенсивности люминесценции гистамина в стенке центральных вен и микроокружении ЛГК в 0,66 раза, в гепатоцитах – в 0,47 раза, а в ЛГК отмечалось увеличение этого показателя в 1,5 раза ($p < 0,05$). ЛГК в печени кроликов опытной группы проявляли склонность к образованию скоплений.

Обобщая данные, полученные при комплексном исследовании печени кроликов, можно утверждать, что в опытной группе на фоне поступающего с питьевой водой кремния развивается воспалительный процесс с исходом в фиброз [16]. Это подтверждается появлением гепатоцитов в состоянии апоптоза и некроза, а также изменением показателей коэффициента формы и индекса контура ядра (кариопикноз, кариорексис, кариолизис), свидетельствующих о деформации ядра [9].

Наблюдаемое нами уменьшение числа двуядерных гепатоцитов на микрофотографии нередко проявляется при истощении клеточной формы регенерации гепатоцитов [12]. Увеличение площади гепатоцитов сопровождается увеличением площади ядер гепатоцитов, которое чаще всего возрастает при удвоении содержащегося в нем ДНК [3]. Однако в нашем случае обнаруживалось уменьшение медианы оптической плотности ДНК, что, возможно, связано с перераспределением хроматина в ядре, а именно с преимущественным его примембранным расположением.

Ранее Zhou K. et al. (2016) выявили, что уровень гистамина был значительно повышен в печени у детей с атрезией желчевыводящих путей и положительно коррелировал с тяжестью фиброза печени [21]. Мы наблюдали увеличение количества ЛГК и возрастание интенсивности люминесценции гистамина в них. Исходя из этого, мы можем предположить, что данные клетки непосредственно участвуют в развитии фиброза в изучаемом нами органе.

Выводы. Поступление кремния в течение трех месяцев с питьевой водой в концентрации 20 мг/л приводит к выраженным изменениям в печени кроликов. Наблюдаются увеличение средней площади гепатоцитов и их ядер, среднего диаметра синусоидных капилляров; уменьшение количества двуядерных

гепатоцитов; изменение формы ядер гепатоцитов (снижение коэффициента формы ядра и эксцентриситета, возрастание индекса контура ядра); понижение оптической плотности ДНК в ядрах гепатоцитов; увеличение интенсивности гистамина в ЛГК; лейкоцитарная инфильтрация области портальных трактов; появление участков фокальных некрозов гепатоцитов; разрастание соединительной ткани с образованием портального фиброза и соединительнотканых (порто-портальных) септ.

Литература

1. Азизова М.А. Изучение морфологии и некоторых морфометрических показателей печени у травоядных, плотоядных и всеядных лабораторных животных // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2015. Т. 1, № 4(11). С. 3–9.
2. Азизова М.А. Морфология и некоторые морфометрические параметры печени лабораторных животных с различным характером питания // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2016. № 2. С. 6–13.
3. Андреев В.П., Цыркунов В.М., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: ядерный аппарат гепатоцитов // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. С. 126–142.
4. Григорьева Е.А. Морфологические особенности печени при воздействии водорастворимого соединения кремния // Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16, № 4. С. 71–72.
5. Гистаминсодержащие клетки лимфоидных органов лабораторных грызунов в эксперименте / В.С. Гордова, В.Е. Сергеева, А.И. Коршунова, Е.А. Григорьева и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 3. С. 107–115.
6. Григорьева Е.А., Гордова В.С., Сергеева В.Е. Влияние наночастиц кремния и водорастворимых силикатов на печень (сравнение результатов собственных исследований с литературным данными) // Acta medica Eurasica. 2022. № 4. С. 108–120. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-108-120.
7. Изменение гистаминового статуса внутренних органов лабораторных животных в зависимости от концентрации кремния в питьевой воде / В.С. Гордова, Е.А. Григорьева, В.Е. Сергеева и др. // Acta medica Eurasica. 2023. № 1. С. 83–92. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-83-92.
8. Ильина Л.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П. Мегакариоциты селезёнки при экспериментальном амилоидозе и воздействии красного вина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 172, № 11. С. 639–642.
9. Клиническая морфология печени: некрозы / В.М. Цыркунов, Н.И. Прокопчик, В.П. Андреев и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. № 5. С. 557–568.
10. Кремний, его биологическое действие при энтеральном поступлении в организм и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы / Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова, Г.Н. Красовский [и др.] // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 5. С. 492–498. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-5-492-498.
11. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. 5-е изд., испр. и доп. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1969. 423 с.
12. Морфологическая характеристика печени при действии циклофосфамида / Е.Л. Лушников, О.П. Молодых, В.И. Капустина и др. // Фундаментальные исследования. 2015. № 2(23). С. 5124–5128.
13. Реакция CD68-позитивных клеток печени и селезенки крыс на поступление кремния с питьевой водой / Е.А. Григорьева, В.С. Гордова, В.Е. Сергеева и др. // Acta Medica Eurasica. 2021. № 2. С. 34–43. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-34-43.
14. Резник Э.Я., Гафаров Р.Р., Пижевская А.В. Размерные характеристики ядер гепатоцитов мышей при поступлении кремния с питьевой водой в течение трех месяцев // Актуальные проблемы биомедицины – 2022. Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. СПб.: Первый С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. академика И.П. Павлова, 2022. С. 303–305.
15. О гигиеническом нормировании соединений кремния в питьевой воде (обзор литературы) / Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова, Р.И. Михайлова и др. // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 10. С. 1077–1083.
16. Современные возможности оценки выраженности фиброза печени / В.Н. Диомидова, Л.В. Тарасова, О.В. Петрова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 2(150). С. 24–30.
17. Сравнительная морфология печени и желчного пузыря человека и лабораторных животных / А.А. Мужикян, К.О. Заикин, Я.А. Гушин и др. // Международный вестник ветеринарии. 2017. № 4. С. 117–129.
18. Cross S.A., Even S.W., Rost F.W. A study of methods available for cyto-chemical localization of histamine by fluorescence induced with opthaldehyde or acetaldehyde. *Histochem. J.* 1971, vol. 3(6). pp. 471–476.

19. Khan M.S., Buzdar S.A., Hussain R., Afzal G. et al. Hematobiochemical, Oxidative Stress, and Histopathological Mediated Toxicity Induced by Nickel Ferrite (NiFe₂O₄) Nanoparticles in Rabbits. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, vol. 2022. p. 5066167. DOI: 10.1155/2022/5066167.

20. Fakhardo A., Anastasova E., Makarov V., Ikonnikova E. et al. Heparin-coated iron oxide nanoparticles: application as a liver contrast agent, toxicity and pharmacokinetics. *Journal of materials chemistry B*, 2022, vol. 10(38), pp. 7797–7807. DOI: 10.1039/d2tb00759b.

21. Zhou K., Xie G., Wen J., Wang J. et al. Histamine is correlated with liver fibrosis in biliary atresia. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2016, vol. 48(8), pp. 921–926. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.001.

ГРИГОРЬЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА – аспирантка кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (shgrev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3626-2750>).

ДЕДИКИНА ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (valary0d@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5045-4291>).

МИХЕЙКИН РОМАН ДЕНИСОВИЧ – студент III курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (mikheykin2002@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6731-7224>).

МИХАЙЛОВ СЕМЕН АЛЕКСЕЕВИЧ – студент III курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (semenm369@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0440-1979>).

ГЕРДАЕВА АСИЯТ РАМИЗОВНА – студентка III курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (gerdaeva19@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1052-7882>).

ГОРДОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины медицинского института, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Россия, Калининград (crataegi@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-9862>).

СЕРГЕЕВА ВАЛЕНТИНА ЕФРЕМОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kafedra-biology@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>).

СМИРНОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат биологических наук, заведующая кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadyas05@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-6301>).

Evgeniia A. GRIGOREVA, Valeriia S. DEDIKINA, Roman D. MIKHEIKIN, Semyon A. MIKHAILOV, Asiiat R. GERDAEVA, Valentina S. GORDOVA, Valentina E. SERGEEVA, Nadezhda V. SMIRNOVA

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RABBITS EXPOSED TO WATER-SOLUBLE SILICON FOR THREE MONTHS

Key words: silicon, amorphous silicon dioxide, silicates, liver, fibrosis, histamine, biogenic amines.

The article presents the results obtained when studying the liver of rabbits who were in an experiment with the intake of silicon with drinking water at a concentration of 20 mg / l expressed in terms of silicon.

The aim of the study was a comprehensive assessment of liver changes in laboratory rabbits under the conditions of the experiment with the intake of water-soluble silicon for three months.

Material and methods. Rabbits were kept in a vivarium on a standard diet with free access to drinking water for three months. Animals of the control group (n = 3) received bottled drinking water, rabbits of the experimental group (n = 3) received the same water, but with the addition of sodium metasilicate enneahydrate at a concentration of 20 mg / l expressed in terms of silicon. After the animals were removed from the experiment, the liver was extracted. A part of the liver was sent to a cryostat for freezing with further preparation of fresh slices with a thickness of 10

microns and producing a Cross, Evan and Rost reaction to detect histamine luminescent structures, the other part was placed in a 10% formalin solution for subsequent paraffin embedding. Paraffin blocks were made; sections of 5 microns thick after deparaffination were stained with hematoxylin and eosin, methyl green-pyronine by Brachet method, as well as by Van Gieson method to identify connective tissue. The measurement results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and their discussion. When stained with hematoxylin and eosin in the liver preparations of rabbits of the experimental group who received silicon with drinking water at a concentration of 20 mg/l ad libitum for three months, statistically significant increases in the average area of hepatocytes, the average area of hepatocyte nuclei, and the average diameter of sinusoidal capillaries were revealed in comparison with the preparations in the control group. An increase in the area of central veins was noted, but these changes were not statistically significant. A change in the shape of hepatocytes' nuclei was observed, which was manifested by a decrease in the shape factor of the nucleus and eccentricity and an increase in the index of the nucleus contour, as well as leukocytic infiltration of the portal tract area, formation of areas of hepatocytes' focal necrosis, proliferation of connective tissue with the formation of portal fibrosis and portoportal septa. In rabbits of the experimental group, a decrease in the DNA optical density was determined in liver histopreparations stained by Brush method in hepatocyte nuclei. We found an increase in the intensity of histamine luminescence in the luminescent granular liver cells of rabbits containing it.

Conclusions. The intake of silicon at a concentration of 20 mg/l for three months results in pronounced morphological changes in the liver of rabbits.

References

1. Azizova M.A. *Izuchenie morfologii i nekotorykh morfometricheskikh pokazatelei pecheni u travoyadnykh, plotoyadnykh i vseядnykh laboratornykh zhivotnykh* [Study of the morphology and some morphometric parameters of the liver in herbivorous, carnivorous and omnivorous laboratory animals]. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*, 2015, vol. 1, no. 4(11), pp. 3–9.
2. Azizova M.A. *Morfologiya i nekotorye morfometricheskie parametry pecheni laboratornykh zhivotnykh s razlichnym kharakterom pitaniya* [Morphology and some morphometric parameters of the liver of laboratory animals with different nutrition patterns]. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*, 2016, vol. 2, pp. 6–13.
3. Andreev V.P., Tsyrukunov V.M., Kravchuk R.I. *Klinicheskaya morfologiya pecheni: yadernyi apparat gepatotsitov* [Clinical liver morphology: The nuclear apparatus of hepatocytes]. *Gepatologiya i gastroenterologiya*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 126–142.
4. Grigor'eva E.A. *Morfologicheskie osobennosti pecheni pri vozdeistvii vodorastvorimogo soedineniya kremniya* [Morphological features of the liver when exposed to a water-soluble silicon compound]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 71–72.
5. Gordova V.S., Sergeeva V.E., Korshunova A.I., Grigor'eva E.A. et al. *Gistaminsoderzhashchie kletki limfoidnykh organov laboratornykh gryzunov v eksperimente* [Histamine containing cells of lymphoid organs of laboratory rodents in experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 107–115.
6. Grigor'eva E.A., Gordova V.S., Sergeeva V.E. *Vliyaniye nanochastits kremniya i vodorastvorimykh silikatov na pechen' (sравneniye rezul'tatov sobstvennykh issledovaniy s literaturnym dannymi)* [The effect of silicon nanoparticles and water-soluble silicates on the liver (comparison of our own research results with the literature data)]. *Acta medica Eurasica*, 2022, vol. 4, pp. 108–120. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-108-120.
7. Gordova V.S., Grigor'eva E.A., Sergeeva V.E., Smirnova N.V., Karyshev P.B. *Izmeneniye gistaminovogo statusa vnutrennykh organov laboratornykh zhivotnykh v zavisimosti ot kontsentratsii kremniya v pit'evoi vode* [Changes in the histamine status of the internal organs of laboratory animals depending on the silicon concentration in drinking water]. *Acta medica Eurasica*, 2023, vol. 1, pp. 83–92. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-83-92.
8. Il'ina L.Yu., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Megakariotsity selezenki pri eksperimental'nom amiloidoze i vozdeistvii krasnogo vina* [Spleen megakaryocytes in experimental amyloidosis and exposure to red wine]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2021, vol. 172, no. 11, pp. 639–642.
9. Tsyrukunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P., Kravchuk R.I. *Klinicheskaya morfologiya pecheni: nekrozy* [Clinical morphology of the liver: necroses]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2017, vol. 5, pp. 557–568.
10. Rakhmanin Yu. A., Egorova N. A., Krasovskii G. N., Mikhailova R.I., Alekseeva A.V. *Kremnii, ego biologicheskoe deystvie pri enteral'nom postuplenii v organizm i gigienicheskoe normirovaniye v pit'evoi vode. Obzor literatury* [Silicon: its biological impact under dietary intake and hygienic standartization of its content in drinking water. A review]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene & Sanitation (Russian Journal)]. 2017. T. 96, № 5. S. 492–498. DOI 10.18821/0016-9900-2017-96-5-492-498.
11. Merkulov G.A. *Kurs patologogistologicheskoi tekhniki. 5-e izd., ispr. i dop.* [Pathology and histology course. 5th ed.]. Leningrad, Meditsina Publ., 1969, 423 p.

12. Lushnikova E.L., Molodykh O.P., Kapustina V.I., Nepomnyashchikh L.M. *Morfologicheskaya kharakteristika pecheni pri deistvii tsiklofosfamida* [Morphological characteristics of the liver under the action of cyclophosphamide]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015, vol. 2(23), pp. 5124–5128.
13. Grigor'eva E.A., Gordova V.S., Sergeeva V.E., Smorodchenko A.T. *Reaktsiya CD68-pozitivnykh kletok pecheni i селезенки крыс на поступление кремния s pit'evoi vodoi* [Reaction of CD68-positive rat liver and spleen cells on silicon intake with drinking water]. *Acta Medica Eurasica*, 2021, vol. 2, pp. 34–43. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-34-43.
14. Reznik E.Ya., Gafarov R.R., Pizhevskaya A.V. *Razmernye kharakteristiki yader gepatotsitov myshei pri postuplenii kremniya s pit'evoi vodoi v techenie trekh mesyatsev* [Dimensional characteristics of mice hepatocyte nuclei when silicon was supplied with drinking water for three months]. In: *Aktual'nye problemy biomeditsiny – 2022. Materialy XXVIII Materialy XXVIII Vserossiiskoi konferentsii molodykh uchennykh s mezhdunarodnym uchastiem* [Proc. of the 28th Russ. Conf. «Actual problems of biomedicine – 2022»]. St. Petersburg, 2022, p. 303–305.
15. Rahmanin Yu.A., Egorova N.A., Mihajlova R.I., Ryzhova I.N., Kochetkova M.G. *O gigienicheskom normirovanii soedinenii kremniya v pit'evoi vode (obzor literatury)* [On the hygienic rating of silicon compounds in drinking water (literature review)]. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 10, pp. 1077–1083.
16. Diomidova V.N., Tarasova L.V., Petrova O.V., Busalaeva E.I., Stepashina T.E. *Sovremennye vozmozhnosti otsenki vyrazhennosti fibroza pecheni* [Modern possibilities of the severity of liver fibrosis]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2018, vol. 2(150), pp. 24–30.
17. Muzhikyan A.A., Zaikin K.O., Gushchin Ya.A., Makarova M.N., Makarov V.G. *Sravnitel'naya morfologiya pecheni i zhelchnogo puzyrya cheloveka i laboratornykh zhivotnykh* [Comparative morphology of the liver and gallbladder of humans and laboratory animals]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*, 2017, vol. 4, pp. 117–129.
18. Cross S.A., Even S.W., Rost F.W. A study of methods available for cyto-chemical localization of histamine by fluorescence induced with ophtaldehyde or acetaldehyde. *Histochem. J.* 1971, vol. 3(6). pp. 471–476.
19. Khan M.S., Buzdar S.A., Hussain R., Afzal G. et al. Hematobiochemical, Oxidative Stress, and Histopathological Mediated Toxicity Induced by Nickel Ferrite (NiFe₂O₄) Nanoparticles in Rabbits. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, vol. 2022, p. 5066167. DOI: 10.1155/2022/5066167.
20. Fakhardo A., Anastasova E., Makarov V., Ikonnikova E. et al. Heparin-coated iron oxide nanoparticles: application as a liver contrast agent, toxicity and pharmacokinetics. *Journal of materials chemistry B*. 2022, vol. 10(38), pp. 7797–7807. DOI: 10.1039/d2tb00759b.
21. Zhou K., Xie G., Wen J., Wang J. et al. Histamine is correlated with liver fibrosis in biliary atresia. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2016, vol. 48(8), pp. 921–926. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.001.

EVGENIIA A. GRIGOREVA – Post-Graduate Student, Department of Medical Biology with a course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (shgrev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3626-2750>).

VALERIIA S. DEDIKINA – 5th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (valary0d@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5045-4291>).

ROMAN D. MIKHEIKIN – 3rd year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (mikheykin2002@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6731-7224>).

SEMYON A. MIKHAILOV – 3rd year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (semenm369@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0440-1979>).

ASIIAT R. GERDAEVA – 3rd year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (gerdaeva19@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1052-7882>).

VALENTINA S. GORDOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine of the Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia, Kaliningrad (crataegi@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-9862>).

VALENTINA E. SERGEEVA – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical Biology with a course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (kafedra-biology@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>).

NADEZHDA V. SMIRNOVA – Candidate of Biological Sciences, Head of Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nadyas05@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-6301>).

Формат цитирования: Григорьева Е.А., Дедикина В.С., Михейкин Р.Д., Михайлов С.А., Гердаева А.Р., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Смирнова Н.В. Комплексная оценка морфологических изменений в печени кроликов при воздействии водорастворимого кремния в течение трех месяцев [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 3. – С. 84–93. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-84-93.

Д.И. ПОЗДНЯКОВ, А.А. ВИХОРЕЦЬ, С.Л. АДЖИАХМЕТОВА

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ОМЕЛЫ БЕЛОЙ НА ИЗМЕНЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ В МИОКАРДЕ У ЖИВОТНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, алкоголизм, кардиопротекторы, митохондрии, экстракт, омега белая.

Цель исследования – изучить кардиопротекторное действие сухого экстракта омелы белой в контексте оценки его влияния на изменение активности интерфибриллярных и субсарколеммальных митохондриальных субпопуляций миокарда в условиях экспериментальной алкогольной кардиомиопатии.

Материалы и методы. Алкогольную кардиомиопатию моделировали у крыс самок Wistar путем курсового введения этанола из расчета 3 г абсолютно этанола на 1 кг массы тела животного. Исследуемый экстракт листьев омелы белой и препарат сравнения – триметазидин – вводили перорально в дозах 100 мг/кг и 35 мг/кг соответственно. В ходе работы определяли изменение концентрации тропонина I и активности креатинфосфокиназы сыворотки крови, активность цитратсинтазы в митохондриальных субпопуляциях и содержание маркеров апоптоза – апоптоз-индуцирующего фактора и каспазы 3 в гомогенате ткани миокарда.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов выявлено, что у крыс с алкогольной кардиомиопатией, но без лечения отмечается повышение концентрации тропонина I и активности креатинфосфокиназы, сопровождаемое увеличением интенсивности реакций апоптоза и активности цитратсинтазы интерфибриллярных митохондрий. Применение триметазида и анализируемого экстракта способствовало снижению содержания тропонина I на 19,1% ($p < 0,05$) и 24,4% соответственно, активности креатинфосфокиназы – на 19,8% ($p < 0,05$) и 28,4% ($p < 0,05$). Также установлено, что активность субсарколеммальных митохондрий у животных, получавших триметазидин и экстракт омелы белой, увеличилась на 121,9% ($p < 0,05$) и 306,3% ($p < 0,05$) при уменьшении активности цитратсинтазы интерфибриллярных митохондрий на 27,6% ($p < 0,05$) и 41,4% ($p < 0,05$). Следует отметить, что введение крысам препарата сравнения и изучаемого экстракта приводило к снижению апоптоза кардиомиоцитов, выражаемого в уменьшении концентрации апоптоз-индуцирующего фактора и каспазы 3.

Выводы. В условиях алкогольной кардиомиопатии преобладает негативный интерфибриллярный фенотип митохондрий, который может способствовать развитию энергетического дефицита в сердечной мышце, увеличивая степень повреждения миокарда. На основании полученных данных можно предполагать наличие в экстракте омелы белой действующего вещества кардиопротекторной активности, связанной с восстановлением энергетического обмена и подавлением апоптоза в миокарде.

Введение. В настоящее время взаимосвязь между злоупотреблением алкоголем и увеличением частоты выявления тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает никаких сомнений. Доказано, что чрезмерное употребление алкоголя приводит к развитию алкогольной кардиомиопатии (АКМП) [3]. Формирование данной патологии заключается в повреждающем действии этанола и его метаболита ацетальдегида на сократительные белки миокарда, что приводит к многочисленным нарушениям молекулярных процессов в миокарде, например метаболизма ферментов, аминокислот, работы ионных каналов, энергетического метаболизма. Повреждающее действие этанола на миокард и усугубление течения АКМП связаны также с активацией воспалительных цитокинов [14]. Показано, что одним из ведущих патофизиологических механизмов АКМП является прямое токсическое действие ацетальдегида

на структуры кардиомиоцитов (мембраны, рецепторы, митохондрии). Данный процесс связан с высокой реакционной способностью молекул этанола, что позволяет им проникать через мембраны клеток и поражать все клеточные структуры, в том числе ядро и митохондрии клетки [9]. Вследствие этого может возникать митохондриальная дисфункция, которая является важнейшим компонентом патофизиологии АКМП [13]. Известно, что в миокардиоцитах митохондрии представлены двумя субпопуляциями, имеющими различные физиологические и патофизиологические особенности: субсарколеммальными (SSM) и интерфибриллярными (IFM) митохондриями, различающимися между собой по белковому и липидному составу и функциональной активности, а также чувствительностью к метаболическим стимулам [4]. Различие этих двух субпопуляций заключается в том, что SSM более уязвимы к повреждающему действию избытка ионов Ca^{2+} и ингибированию окислительного фосфорилирования в отличие от IFM, которые практически не восприимчивы к повреждающему действию кальция либо активных форм кислорода и играют ведущую роль в прогрессировании метаболического дефицита, окислительного стресса [5, 7, 12, 16]. Также важно, что дисбаланс в митохондриальных субпопуляциях запускает процесс апоптоза кардиомиоцитов как по внешнему, так и по внутреннему (митохондриальному) пути [9]. Таким образом, можно предположить, что восстановление равновесия в метаболической системе SSM/IFM, как один из вариантов кардиопротекторной терапии, будет являться перспективным подходом к патогенетической терапии АКМП [13]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что экстракт листьев омелы белой оказывает полифармакологическое действие, которое связано с нормализацией функциональной активности митохондрий, в связи с чем представляется актуальным оценить кардиопротекторное действие экстракта листьев омелы белой в условиях экспериментальной АКМП [11].

Цель исследования состояла в изучение кардиопротекторного действия сухого экстракта омелы белой в контексте оценки его влияния на изменение активности интерфибриллярных и субсарколеммальных митохондриальных субпопуляций миокарда в условиях экспериментальной алкогольной кардиомиопатии.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования выступал сухой экстракт листьев омелы белой, который был получен методом мацерации с последующей сушкой в вакуум-выпарном аппарате на кафедре органической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ.

Работа по изучению влияния экстракта листьев омелы белой на изменение активности IFM и SSM митохондриальных субпопуляций миокарда в условиях экспериментальной АКМП выполнена на 40 половозрелых крысах-самках линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (д. Рапполово, Ленинградская область). На время проведения экспериментальной работы все животные содержались в виварии ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ со стандартными для данного вида условиями содержания: температура окружающего воздуха 18–22°C, влажность 60–70%, при естественной смене свето-темнового режима. Дизайн, ход эксперимента, размещение и все проводимые с животными манипуляции соответствовали международным нормам экспериментальной этики, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, а также принципам ARRIVE 2.0 [10].

Экспериментальную модель алкогольной кардиомиопатии воспроизвели путем курсового перорального введения этанола из расчета 3 г (абсолютного этанола)/кг массы тела животного на протяжении 20 дней [1].

При подготовке эксперимента и разработке дизайна исследования все животные были разделены на 4 группы по 10 особей. Первая группа состояла из интактных животных (ИН). Вторая группа крыс – негативный контроль (НК), группа животных с модельной патологией, которой лечебные мероприятия не проводились. Также были выделены две группы животных, получавших референтный препарат и исследуемый экстракт. В качестве препарата сравнения был выбран лекарственный препарат кардиопротекторного действия – триметазидин («Предуктал»®, АНФАРМ, Польша), вводимый перорально в дозе 35 мг/кг [15]. Исследуемый экстракт вводили в дозе 100 мг/кг [11]. Референт и исследуемый экстракт вводили перорально начиная с 10-го дня после формирования экспериментальной АКМП через атравматичный зонд, однократно в сутки.

На 21-й день эксперимента у животных под анестезией производили забор крови, затем их декапитуировали, извлекли миокард, который перфузировали буферным раствором на основе HEPES (pH = 7,4), и гомогенизировали в среде, состоящей из сахарозы 250 мМ; 10 мМ Трис-НСl и 0,5 мМ ЭГТА в соотношении 1:10. Гомогенат центрифугировали при 1000 g на протяжении 10 мин. Супернатант разделяли на три части (А, В и С), первая часть (А) подвергалась повторному центрифугированию в течение 5 мин при 8000 g, полученный осадок ресуспендировали в среде выделения, полученная среда представляла собой взвесь субсарколеммальных митохондрий (SSM). Для изоляции интерфибриллярных митохондрий (IFM) к части центрифугата (В) добавляли раствор трипсина 5 мг/г ткани, оставляли при комнатной температуре на 10 мин. После инкубации к полученной смеси добавляли раствор, состоящий из 100 мМ КCl, 50 мМ HEPES, 5 мМ MgSO₄, мМ ЭГТА, 1 мМ АТФ и 2 мг/мл раствора БСА, затем центрифугировали при 7500g в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в среде выделения и повторно центрифугировали при 580 g 7 мин. Осадок ресуспендировали в среде выделения и центрифугировали в режиме 3000 g 7 мин, полученный осадок ресуспендировали в среде выделения с получением субпопуляции IFM [8]. В митохондриальных субпопуляциях оценивали активность цитратсинтазы. В части гомогената С оценивали изменение концентрации маркеров апоптоза. Цельную кровь центрифугировали при 3500 оборотов в минуту с получением сыворотки, в которой определяли содержание тропонина I и креатинфосфокиназы (КФК, общая активность).

Активность цитратсинтазы оценивали в реакции образования 2-нитро 5-бензойной кислоты из ,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетилкофермента А и анализируемой взвеси митохондриальных субпопуляций. Активность пересчитывали на концентрацию белка (оценивали по методу Бредфорда) в образце и выражали в Ед/мг [6]. Концентрацию маркеров апоптоза (апоптоз-индуцирующего фактора – АИФ и каспазы 3) и тропонина I определяли методом твердофазного ИФА с использованием программного комплекса Magellan 7.0 и микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия) [2]. Активность КФК оценивали с применением стандартных наборов реактивов «Ольвекс-диагностикум» и автоматического биохимического анализатора Mindray BS-380 (КНР).

Статистический анализ результатов эксперимента производили с применением программного обеспечения статистического анализа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Данные представляли в виде М (среднее) ± SEM (стандартная

ошибка среднего). Статистические отличия между экспериментальными группами выявляли методом дисперсионного анализа в однофакторном варианте с постпроцессингом, где использовался критерий Ньюмена–Кейлса. Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Активность КФК в НК группе была в 2,0 ($p < 0,05$) раза выше, чем у ИН крыс, что свидетельствует о патологическом повреждении миокарда. В результате применения препарата сравнения – триметазида – было отмечено значимое снижение уровня активности КФК на 19,8 % ($p < 0,05$) относительно аналогичного показателя у нелеченых животных. Вместе с тем введение сухого экстракта омелы белой способствовало уменьшению активности КФК на 28,4% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями НК группы крыс (рис. 1).

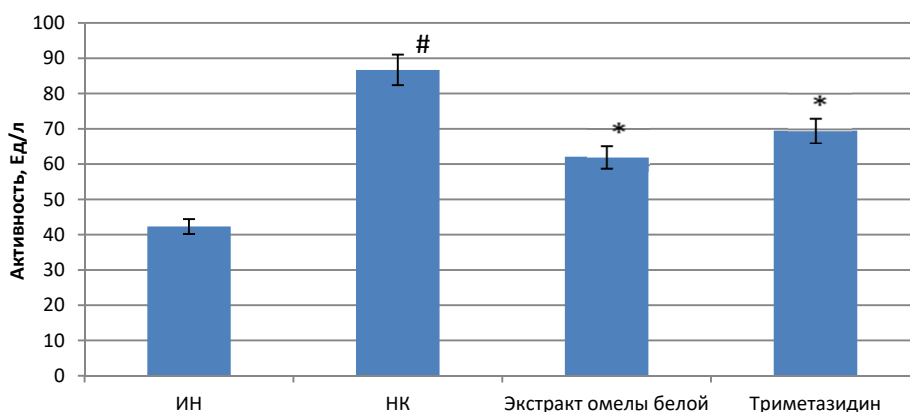


Рис. 1. Изменение активности креатинфосфокиназы в митохондриальных субпопуляциях миокарда у крыс на фоне введения исследуемых веществ и референтов: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; Экстракт омелы белой – группа животных, получавшая исследуемый экстракт; Триметазидин – группа животных, которым вводили препарат сравнения – триметазидин; # – достоверно относительно ИН крыс; * – достоверно относительно НК группы крыс

Анализируя данные, полученные в ходе оценки изменения концентрации тропонина I у крыс с АКМП, было показано, что уровень данного маркера у НК группы животных был выше, чем у ИН крыс на 21,4% ($p < 0,05$), тогда как применение референта и анализируемого экстракта приводило к снижению содержания тропонина I на 19,1% ($p < 0,05$) и 24,4% соответственно (рис. 2).

Таким образом, полученные значения активности КФК и концентрации тропонина I свидетельствуют, что курсовое применение экстракта омелы белой в сопоставимой степени с триметазидином способствует уменьшению степени повреждения миокарда в условиях экспериментальной АКМП. Дальнейший ход работы был направлен на изучение влияния экстракта омелы белой на соотношение SSM/IFM митохондриальных субпопуляций, для чего оценивалось изменение каталитических свойств цитратсинтазы – ферментативного маркера митохондриальной активности, позволяющего судить об образовании митохондрий *de novo* [6].

Установлено, что у животных получавших референтный препарат и исследуемый экстракт, отмечалось достоверное повышение активности цитратсинтазы в популяции субсарколеммальных митохондрий на 121,9% ($p < 0,05$)

и 306,3% ($p < 0,05$), тогда как в популяции интерфибриллярных митохондрий активность цитратсинтазы, напротив, снизилась на 27,6% ($p < 0,05$) и 41,4% ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем в НК группе крыс. Следует отметить, что у НК группы крыс активность цитратсинтазы в SSM популяции была ниже на 91,8% ($p < 0,05$), а в IFM субпопуляции выше на 93,3% ($p < 0,05$), чем таковые у ИН крыс (рис. 3).

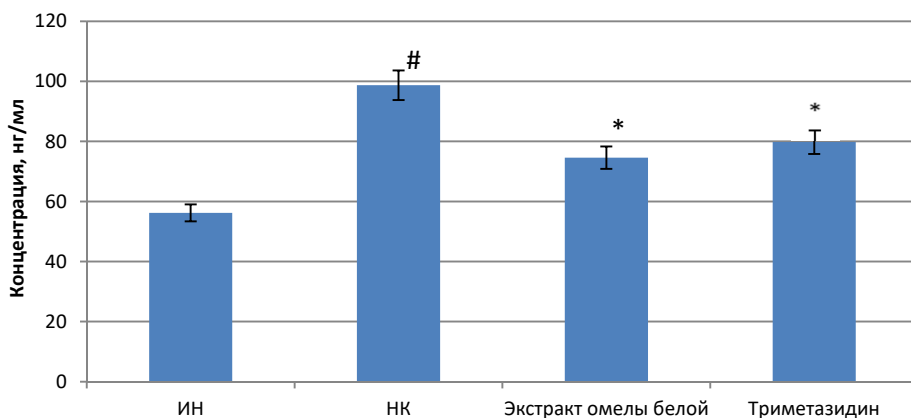


Рис. 2. Изменение концентрации тропонина I у животных с алкогольной кардиомиопатией на фоне введения экстракта омелы белой и триметазида:

ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; экстракт омелы белой – группа животных, получавшая исследуемый экстракт; триметазидин – группа животных, которым вводили препарат сравнения – триметазидин; # – достоверно относительно ИН крыс; * – достоверно относительно НК группы крыс

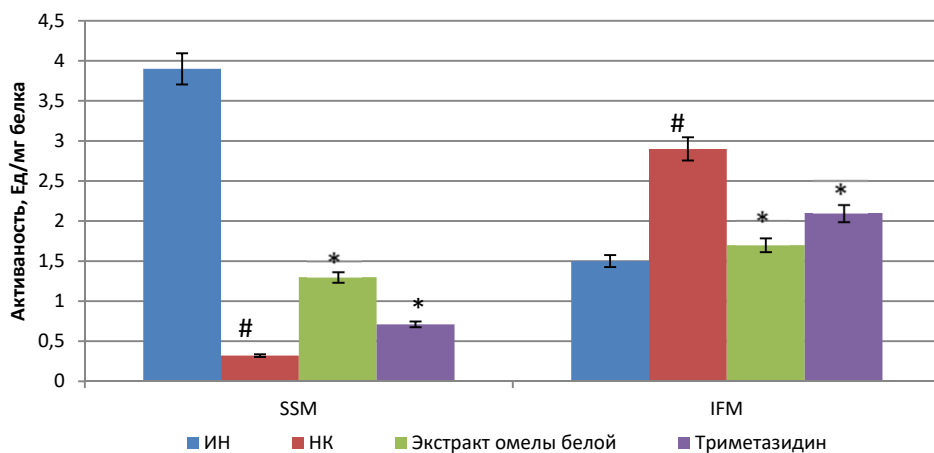


Рис. 3. Изменение активности цитратсинтазы в митохондриальных субпопуляциях миокарда у крыс на фоне введения исследуемых веществ и референтов:

ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; Экстракт омелы белой – группа животных, получавшая исследуемый экстракт; Триметазидин – группа животных, которым вводили препарат сравнения – триметазидин; # – достоверно относительно ИН крыс; * – достоверно относительно НК группы крыс

Известно, что метаболические изменения в клетке, выражаемые в дефиците АТФ и преобладании анаэробных процессов окисления, приводят к активации апоптоза кардиомиоцитов, что усугубляет течение АКМП вплоть до критического снижения сократимости миокарда [3]. В этой связи оценивалось изменение концентрации маркеров внешнего и внутреннего путей апоптоза – каспазы 3 и AIF соответственно.

По результатам оценки изменения уровня AIF и каспазы-3 у животных с алкогольной кардиомиопатией, но без лечения было зафиксировано повышение концентрации AIF в 4,7 раза ($p < 0,05$) и в 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно. На фоне же введения исследуемых объектов – триметазидина и сухого экстракта омелы белой – отмечались снижение концентрации AIF на 23,2% и 24,5% ($p < 0,05$ оба показателя) и уменьшение уровня концентрации каспазы-3 на 24,3% и 22,4 % ($p < 0,05$ оба показателя).

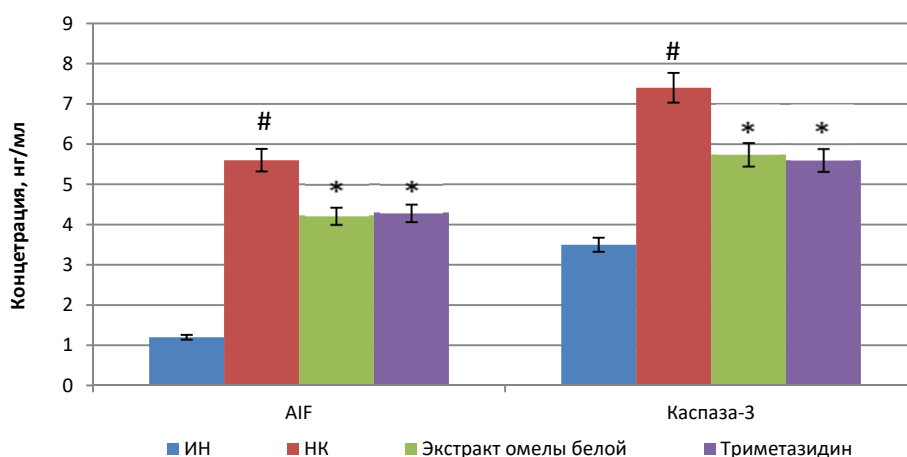


Рис. 4. Изменение концентрации AIF и каспазы-3 у животных с алкогольной кардиомиопатией на фоне введения экстракта омелы белой и триметазидина: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; Экстракт омелы белой – группа животных, получавшая исследуемый экстракт; Триметазидин – группа животных, которым вводили препарат сравнения – триметазидин; # – достоверно относительно ИН крыс; * – достоверно относительно НК группы крыс

Выводы. 1. Исследование показало, что в условиях алкогольной кардиомиопатии у крыс в миокарде преобладает негативный интерфибриллярный фенотип митохондрий, который может способствовать развитию энергетического дефицита в сердечной мышце, увеличивая степень повреждения миокарда.

2. На основании исследования можно предполагать наличие кардиопротекторного действия у исследуемого сухого экстракта омелы белой, которое связано с восстановлением функции митохондриальной SSM субпопуляции, а также с подавлением активности IFM субпопуляции, что сопровождается снижением апоптоза кардиомиоцитов.

Литература / References

1. Bell R.L., Hauser S.R., Liang T. et al. Rat animal models for screening medications to treat alcohol use disorders. *Neuropharmacology*, 2017, vol. 122, pp. 201–243. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.02.004.

2. *Chaulin A.* Current characteristics of methods for determining cardiac troponins and their diagnostic value: a mini-review. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2021, vol. 78, no. 4, pp. 415–422. DOI: 10.31053/1853.0605.v78.n4.32988.
3. *Fernández-Solà J.* The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020, vol. 12, no. 22, p. 572. DOI: 10.3390/nu12020572.
4. *Germanova E., Khmil N., Pavlik L. et al.* The Role of Mitochondrial Enzymes, Succinate-Coupled Signaling Pathways and Mitochondrial Ultrastructure in the Formation of Urgent Adaptation to Acute Hypoxia in the Myocardium. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23, no. 22, p. 14248. DOI: 10.3390/ijms232214248.
5. *Hatano A., Okada J., Washio T. et al.* Distinct functional roles of cardiac mitochondrial subpopulations revealed by a 3D simulation model. *Biophys J.*, 2015, vol. 108, no. 11, pp. 2732–2739. DOI: 10.1016/j.bpj.2015.04.031.
6. *Kras K.A., Willis W.T., Barker N.S. et al.* Subsarcolemmal mitochondria isolated with the proteolytic enzyme nagarse exhibit greater protein specific activities and functional coupling. *Biochem Biophys Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 101–107. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.03.006.
7. *Lazzeroni D., Villatore A., Souryal G. et al.* The Aging Heart: A Molecular and Clinical Challenge. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23, no. 24, p. 16033. DOI: 10.3390/ijms232416033.
8. *Long Q., Huang L., Huang K., Yang Q.* Assessing Mitochondrial Bioenergetics in Isolated Mitochondria from Mouse Heart Tissues Using Oroboros 2k-Oxygraph. *Methods Mol. Biol.*, 2019, vol. 1966, pp. 237–246. DOI: 10.1007/978-1-4939-9195-2_19.
9. *Nath P., Anand A.C.* Extrahepatic Manifestations in Alcoholic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022, vol. 12, no. 5, pp. 1371–1383. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.02.004.
10. *Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A.* The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.*, 2020, vol. 18, no. 7, e3000410. DOI:10.1371/journal.pbio.3000410.
11. *Pozdnyakov D.I., Adzhiahetova S.L., Chervonnaya N.M., Oganessian E.T.* Some aspects of the adaptogenic potential of European mistletoe (*Viscum album L.*) extracts under variable physical performance. *Journal of Medicinal Plants*, 2021, vol. 20, no. 77, pp. 60–78.
12. *Reggiani C., Marcucci L.* A controversial issue: Can mitochondria modulate cytosolic calcium and contraction of skeletal muscle fibers? *J Gen Physiol.*, 2022, vol. 154, no. 9, e202213167. DOI: 10.1085/jgp.202213167.
13. *Ribeiro Junior R.F., Dabkowski E.R., Shekar K.C.* MitoQ improves mitochondrial dysfunction in heart failure induced by pressure overload. *FreeRad. Biol. Med.*, 2018, vol. 117, pp. 18–29. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.012.
14. *Rosenberg M.A., Mukamal K.J.* The Estimated Risk of Atrial Fibrillation Related to Alcohol Consumption. *J Atr Fibrillation.*, 2012, vol. 5, no. 1, p. 424. DOI: 10.4022/jafib.424.
15. *Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Rukovitsyna V.M. et al.* Cardiotropic properties of chromone-3-aldehyde derivatives under an experimental cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia. *Health Risk Analysis.*, 2019, vol. 3, pp. 128–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15.
16. *Willingham T.B., Ajayi P.T., Glancy B.* Subcellular Specialization of Mitochondrial Form and Function in Skeletal Muscle Cells. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, p. 757305. DOI: 10.3389/fcell.2021.757305.

ПОЗДНЯКОВ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

ВИХОРЬ АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА – учебный мастер кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (nastyavichory@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1092-7901>).

АДЖИХМЕТОВА СИМИЛЛА ЛЕОНТЬЕВНА – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (sima503@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9685-1384>).

Dmitry I. POZDNYAKOV, Anastasia A. VICHOR', Similla L. ADJIACHMETOVA

**THE EFFECT OF DRY WHITE MISTLETOE EXTRACT
ON THE CHANGE IN THE RATIO OF MITOCHONDRIAL SUBPOPULATIONS
IN THE MYOCARDIUM IN ANIMALS WITH ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY**

Key words: alcoholic cardiomyopathy, alcoholism, cardioprotectors, mitochondria, extract, white mistletoe.

The aim of the research was to study the cardioprotective effect of dry white mistletoe extract in the context of assessing its effect on changes in the activity of interfibrillary and subsarcolemmal mitochondrial subpopulations of the myocardium in experimental alcoholic cardiomyopathy.

Materials and methods. Alcoholic cardiomyopathy was modeled in female Wistar rats by course administration of ethanol at the rate of 3 g of absolute ethanol per 1 kg of animal body weight. The studied extract of white mistletoe leaves and the comparison drug – Trimetazidine – were administered orally at doses of 100 mg/kg and 35 mg/kg, respectively. Changes in troponin I concentration and serum creatine phosphokinase activity, citrate synthase activity in mitochondrial subpopulations, and the content of apoptosis markers – apoptosis-inducing factor and caspase 3 in myocardial tissue homogenate were determined during the work.

Results and their discussion. The analysis of the results revealed that in rats with alcoholic cardiomyopathy, but without treatment, there is an increase in the concentration of troponin I and creatine phosphokinase activity, accompanied by an increase in the intensity of apoptosis reactions and citrate synthase activity of interfibrillary mitochondria. The use of Trimetazidine and the extract under analysis contributed to a decrease in troponin I content by 19.1% ($p < 0.05$) and 24.4%, respectively, and creatine phosphokinase activity by 19.8% ($p < 0.05$) and 28.4% ($p < 0.05$). It was also established that the activity of subsarcolemmal mitochondria in animals treated with Trimetazidine and white mistletoe extract increased by 121.9% ($p < 0.05$) and 306.3% ($p < 0.05$) with a decrease in the activity of citrate synthase of interfibrillary mitochondria by 27.6% ($p < 0.05$) and 41.4% ($p < 0.05$). It should be noted that administration of the comparative drug and the studied extract to rats resulted in a decrease in cardiomyocytes' apoptosis, expressed in a decrease in the concentration of apoptosis-inducing factor and caspase 3.

Conclusions. In conditions of alcoholic cardiomyopathy, the negative interfibrillary phenotype of mitochondria prevails, which can contribute to the development of energy deficiency in the heart muscle, increasing the degree of myocardial damage. Based on the data obtained, it can be assumed that the extract of white mistletoe contains an active substance of cardioprotective activity associated with restoring the energy metabolism and suppression of apoptosis in the myocardium.

DMITRY I. POZDNYAKOV – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

ANASTASIA A. VICHOR' – Educational Master of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (nastyavichory@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1092-7901>).

SIMILLA L. ADJIACHMETOVA – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of the organic chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (sima503@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9685-1384>).

Формат цитирования: Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Аджиахметова С.Л. Влияние сухого экстракта омелы белой на изменение соотношения митохондриальных субпопуляций в миокарде у животных с алкогольной кардиомиопатией [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 94–101. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-94-101.

Е.Е. НИКОЛАЕВ, Ф.В. ОРЛОВ, Е.Л. НИКОЛАЕВ,
А.С. ВЕЛИЛЯЕВА, Р.Б. ХАЯТОВ

ФЕНОМЕН СИМУЛИРОВАНИЯ СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: эпилепсия, психогенные неэпилептические приступы, симулятивное расстройство, симуляция, конверсионное расстройство, личностно-ориентированная психотерапия.

Психогенные неэпилептические приступы могут напоминать эпилептические, но при этом на электроэнцефалограмме не регистрируется биоэлектрическая активность. В ряде случаев психогенные неэпилептические приступы и эпилепсия диагностируются одновременно. Частота эпилепсии у пациентов с диагностированными психогенными неэпилептическими приступами составляет 22%, а встречаемость психогенных неэпилептических приступов среди больных эпилепсией – 12%. В статье приводится описание клинического случая пациентки с диагностированной эпилепсией, у которой одновременно с эпилептическими приступами были обнаружены и психогенные неэпилептические приступы. В клинической картине наблюдались полиморфные бессудорожные и судорожные приступы. Пациентка длительно получала противоэпилептическую терапию в высоких дозах без существенного эффекта. Судорожные приступы в большинстве случаев происходили днем в многолюдных местах в присутствии людей. Чаще всего пациентка успевала привлечь внимание окружающих и попросить о помощи. Патопсихологическое обследование выявило выраженное заострение истероидных и эпилептоидных черт с излишней фиксацией на состоянии своего здоровья. Впервые за годы лечения у разных врачей пациентка в ходе психотерапии признала, что происходящие с ней судорожные приступы являются «полезными». Ей было выгодно принимать на себя роль больной для того, чтобы защититься от агрессии мужа и получить сочувствие, почувствовать себя особенной, избавиться от дополнительной нагрузки на работе. В статье проводится дифференциальная диагностика между симулятивным расстройством, конверсионным расстройством, симуляцией, аггравацией. Делается вывод о том, что судорожные приступы у пациентки возникали по механизму симулятивного расстройства. В пользу этого говорят следующие факты: мотивация к поведению не ясна окружающим и носит внутренний характер, желание принимать роль больного, осознание «полезности» приступов, недостаток внимания в семье, истероидные черты характера. Делается вывод о том, что для успешного лечения состояний коморбидности психогенных неэпилептических приступов и эпилепсии крайне важно тесное взаимодействие невролога, психиатра, психотерапевта и психолога.

Введение. Эпилепсия в своем классическом течении чаще всего проявляется судорожными приступами. Такие приступы, как правило, сопровождаются изменением биоэлектрической активности головного мозга.

В то же время в литературе описаны такие клинические ситуации, когда судорожные приступы могут носить не собственно эпилептический, а чисто психогенный характер [4]. При этом они могут сочетаться с аффективными психическими расстройствами [2, 18] и даже с эпилепсией [15]. Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) напоминают эпилепсию, но на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) электрическая активность не регистрируется [11].

К признакам, отличающим ПНЭП от эпилептических, относятся следующие: длинная продолжительность, появление во время кажущегося сна с подтвержденным на ЭЭГ бодрствованием, колеблющееся течение, асинхронные движения, толчки тазом, движения головы или тела из стороны в сторону, смыкание глаз, плач, отсутствие амнезии и спутанности после приступа. Наличие стерторозного дыхания отличает судорожный ПНЭП от генерализованных тонико-клонических судорог [6].

В то время как лечение эпилепсии требует противосудорожной терапии, при ПНЭП обнаружены общие механизмы с паническим расстройством и могут быть эффективны психотерапевтические вмешательства [9]. По данным мета-анализа, у 82% пациентов с ПНЭП, прошедших через различные психологические интервенции, наблюдается снижение приступов как минимум на 50% [10]. Сообщается, что примерно у половины пациентов с ПНЭП уменьшается частота или происходит прекращение приступов даже после постановки диагноза [8].

В некоторых случаях ПНЭП и эпилепсия диагностируются одновременно. Факторами риска развития ПНЭП при эпилепсии являются сопутствующие психические расстройства, когнитивные нарушения и проблемы с социальной адаптацией у пациента [17]. По данным начала 2000-х гг., от 8% до 60% пациентов с ПНЭП имеют коморбидную эпилепсию [7]. Наиболее актуальные данные по распространенности коморбидности ПНЭП и эпилепсии приведены в метаанализе 2018 г. [15]. Частота эпилепсии среди пациентов с ПНЭП составляет 22%, а встречаемость ПНЭП среди больных эпилепсией – 12%. При этом встречаемость двойного диагноза варьирует от 2% среди пациентов, включенных в программы по хирургическому лечению эпилепсии, до 42% среди пациентов психиатрических отделений. Также обнаружено, что пациенты с двойным диагнозом по сравнению с больными эпилепсией чаще курят, жалуются на боли, страдают от бронхиальной астмы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и мигрени. У пациентов с ПНЭП либо с двойным диагнозом больше поведенческих нарушений, чем у людей с эпилепсией. По сравнению с пациентами с ПНЭП у больных с двойным диагнозом чаще наблюдаются аффективные и личностные расстройства, но реже – посттравматическое стрессовое расстройство и диссоциативное расстройство.

К предположительному механизму развития ПНЭП при эпилепсии относится появление тревоги и других психологических проблем в результате переживания эпилептических приступов. Так, сообщается о важной роли панических симптомов и гипервентиляции в патогенезе ПНЭП [13]. Эпилепсия может выступать в качестве «каркаса симптомов», на котором базируется повторяющаяся условная реакция на возбуждение [9]. Кроме того, ПНЭП могут быть проявлением «непроизвольного замещения», особенно у лиц с умственной отсталостью или после успешной операции по поводу эпилепсии. Например, снижение частоты истинных эпилептических припадков в результате лечения может приводить к развитию ПНЭП, имеющим под собой вторичную выгоду по типу привлечения большего внимания лица, осуществляющего уход, или избегания нагрузки [17].

В клинической практике пациенты с резистентной эпилепсией подвержены более высокому риску развития ПНЭП и наоборот. Поэтому в случаях развития новых типов припадков или увеличения их частоты врачу следует рассмотреть двойной диагноз эпилепсии и ПНЭП [15].

В данной статье приводится описание клинического случая пациентки с диагностированной эпилепсией, у которой одновременно с эпилептическими приступами были обнаружены и ПНЭП, возникающие по механизму симулятивного расстройства.

Клинический случай. Пациентка В., 38 лет, в сентябре 2020 г. поступила в дневной психиатрический стационар в связи с ухудшением психического состояния на фоне материальных трудностей в семье, вынужденной самоизоляции и страха заражения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Предъявляла жалобы на повторяющиеся припадки с потерей сознания и без, выраженное чувство тревоги, подавленное настроение, плаксивость, невозможность что-либо делать, трудности в концентрации внимания, снижение памяти, дрожь в руках.

Анамнез жизни и заболевания. Родилась первым ребенком из троих детей в семье рабочих. Раннее развитие без особенностей. Окончила 10 классов общеобразовательной школы, училась хорошо. Имеет высшее образование, экономист по специальности. Десять лет работала по профессии. Замужем, есть двое детей. Наследственность психопатологически не отягощена. У шестилетнего сына эпилептиформная активность на ЭЭГ, без клинических проявлений.

По данным амбулаторной карты, неврологом зафиксирован дебют эпилепсии в 2007 г. Сама пациентка считает себя больной с декабря 2011 г., когда впервые без видимых причин и на фоне полного здоровья начались эпилептические приступы. Тогда услышала гул высоковольтных проводов в поле. Потеряла сознание. Со слов очевидцев, обнимала высокого юриста и говорила: «Яна (пятилетняя на тот момент дочь), я тебя люблю», пыталась выйти в несуществующие двери. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 2011 г. выявила признаки единичного очагового изменения вещества головного мозга дисциркуляторного характера в левой лобной доле субкортикально размерами до 6 мм.

Впервые была проконсультирована эпилептологом в мае 2012 г. Выставлен диагноз: «Симптоматическая парциальная эпилепсия с редкими вторично-генерализованными приступами». Была назначена вальпроевая кислота.

В марте 2014 г. была госпитализирована на сроке 22-23 недели беременности после единичного сложного парциального приступа с вторичной генерализацией.

В феврале 2016 г. проходила лечение в неврологическом отделении в связи с жалобами на головную боль, снижение памяти и трудности в речи. Также жаловалась на следующие типы приступов: «люди говорят и как эхо в голове слышу»; онемение в течение 1-2 минут левой верхней конечности от плеча вниз; жар, поднимающийся от ног вверх до головы («как кипятком голову ошпарили»); «стягивание» и напряжение мышц лица; напряжение нижней челюсти с произвольными движениями ею, при этом нарушение речи и произвольные движения глазами. Данные приступы происходили с потерей сознания и без. На МРТ головного мозга от февраля 2016 г. – картина единичного очагового изменения в левой лобной доле, более вероятно дисциркуляторного (сосудистого) характера.

В стационаре пациентке был выставлен клинический диагноз: «Локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками. Симптоматическая парциальная эпилепсия с редкими вторично генерализованными приступами, повторные парциальные

психосенсорные, моторные приступы. Легкое снижение когнитивных функций». Приступов за время нахождения в стационаре зафиксировано не было. Выписалась с улучшением состояния и рекомендацией продолжить прием вальпроевой кислоты.

В дальнейшем приступы возобновились. Они происходили несколько раз в месяц и до нескольких раз в сутки, несмотря на получаемую противоэпилептическую терапию. В марте 2020 г. пациентка была осмотрена неврологом. Выставлен диагноз: «Фокальная латеральная височная эпилепсия, фармакорезистентная, недостаточная компенсация: частые соматосенсорные слуховые приступы с нарушением осознанности (5-7 раз в месяц, кластерное течение приступов), фокальные приступы с нарушением осознанности, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (1-2 раза в год). Острый аллергический дерматит на прием карбамазепина, окскарбазепина». Пациентке было назначено три противоэпилептических препарата: вальпроевая кислота 1 г/сут., левотирацетам 0,375 г/сут., лакосамид 0,2 г/сут. Третий противосудорожный препарат добавлен из-за недостаточной эффективности терапии и невозможности увеличения дозы вальпроевой кислоты (нежелательные реакции в виде тремора, выпадения волос), левирацетама (приводил к выраженной сонливости и тревоге), карбамазепина (реакция в виде аллергического дерматита), окскарбазепина (побочное действие в форме отека Квинке). Данные нежелательные реакции могли быть истинным проявлением непереносимости пациенткой назначенных доз препаратов, однако не исключалось включение в описание жалоб полиморфной симптоматики приступов.

В течение нескольких лет пациентке неоднократно была проведена ЭЭГ. В результатах до 2015 г. на ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность. В ходе исследований от ноября 2015 г. и октября 2019 г. эпилептиформной активности зафиксировано не было.

Очередное ухудшение состояния с апреля 2020 г. в связи с самоизоляцией и страхом заражения COVID-19. В сентябре-октябре 2020 г. пациентка проходила лечение в дневном психиатрическом стационаре с жалобами на повторяющиеся припадки с потерей сознания и без, выраженное чувство тревоги, подавленное настроение, плаксивость, невозможность что-либо делать, трудности в концентрации внимания, снижение памяти, дрожь в руках. Была выявлена выраженная тревожно-депрессивная симптоматика с суицидальными мыслями.

Со слов пациентки, приступы случались до восьми дней в месяц, а в один день могли повторяться до двадцати раз. Приступы носили соматосенсорный, слуховой и моторный характер. Они происходили без мочеиспускания, с судорогами и без них, с потерей сознания или без. Приступы часто начинались с ощущения звучания музыки, песни, писка, голосов людей, шума воды, а продолжались чувством временного исчезновения, искажения слуха или голоса. Также они могли сопровождаться явлением «дежавю» и переходящей дезориентировкой в пространстве.

При беседе пациентка отдельно останавливалась на описании судорожных приступов. Она рассказывала, что ее часто беспокоил «сильнейший тремор, который начинался с правой руки и переходил на все тело, в том числе челюсть». Из-за тремора начала бояться есть суп при людях.

В целом описанные приступы в большинстве случаев происходили в дневное время в присутствии людей: в поликлинике, транспорте, на улице. Причем пациентка чаще всего успевала привлечь к себе внимание окружающих и попросить о помощи.

Приводим описанные пациенткой наиболее запомнившиеся ею приступы за несколько лет болезни.

«Общий шум постепенно перешел в музыку, в песню со словами, мужские голоса. Были судороги. Успела выбежать из кабинета, затем ничего не помню. Очнулась в больнице с переломом двух костей руки, насквозь прокушен язык, вывихнута челюсть».

«Бывало дежавю многократно в поликлинике, стационаре, на улице. Ощущение, что все это уже проходила, все моменты знакомы: люди, голоса, движения».

«Дезориентировка в пространстве длительностью 15–30 секунд: встала на середине двора и забыла, куда иду и откуда».

«Внезапно пропала речь, вопросы понимала, но могла только мычать. Попала в неврологическое отделение. Речь восстановилась через несколько дней».

«Очень часто не слышу людей. Сижу, общаюсь с человеком и понимаю, что голос становится неразборчивым (мультиязычным) и полностью исчезает. В этот момент сама замираю. Это повторяется по 15–20 раз в день, длится 3-4 дня».

«Однократно был приступ, который начался с песни, появилось ощущение трубы внутри тела с красно-желтым пламенем. Сознание не теряла, выпила пол-литра воды, чтобы затушить пламя».

«Ехала в транспорте и слышала писк зубного сверла в правом ухе. Начала сильно переживать, разболелась голова, появилась тошнота. Следующие два дня было замирание с искажением и потерей слуха».

Будучи погруженной в свои переживания, в стационаре пациентка составляла короткие рассказы о своем состоянии, которым придумывала названия. Считаю целесообразным привести их фрагменты.

«Сонный паралич. Первый раз об этом я узнала еще в детстве и почувствовала тогда же... Обычно это случается, когда я дремлю, ощущение сна, но в то же время все понимаю и все вокруг вижу. Моя квартира, моя кровать. Кто-то начинает давить на горло или просто не хватает воздуха. Начинаю целенаправленно выходить из сна, так как понимаю, что это сон. Ничего не получается. И мне кажется, что умом понимаю – нужно пальцем шевельнуть, и я проснусь. Я кричу, прошу помощи, но обычно во сне тихий крик. После мучений просыпаюсь вся в поту, или прокричав уже по-настоящему. Окружающие вроде бы в это время ничего не замечают. Было много раз за жизнь, примерно 7–10 раз. В последние 2 года тишина вроде бы».

«Ластик/Штрих. Через день, иногда каждый день, бывают случаи стирания памяти. Это не совсем то, что люди называют «мысль потерять»... Обычно происходит, когда я одна. О чем-то мечтаю, вспоминаю, планирую события, и тут появляется «ластик». Это как видение, может, и нет, точно не понимаю. Но четко понимаю, что стирается память с начала к концу (на момент мечтания). Мысли теряются подчистую, и вижу только белый фон. Часто пытаюсь ухватиться хотя бы за одно слово, но не получается. Все, ничего нет. Ни разу не могла вспомнить те потерянные мысли. Если даже я об этом мечтала вновь, все равно ни разу не вспомнила эту почищенную ластиком мысль».

«Предсказания. 1. Первый раз случилось в студенческие годы... на дорожном кольце мне привиделись жених с невестой. Весна, слякоть. Подумала, что бред, что им делать внутри кольца, зачем ходить по грязи, по клумбе. Через пять минут сбилось все! Все, как я увидела. 2. Также в студенческие годы заходила в... институт

и увидела заранее красную тумбу, фото мужчины с красной плитой и гвоздики. В голове промелькнуло: кто-то умер. Все сбылось сразу! 3. Пospopила с мужем, что ожидает нас впереди. Ехали на машине. Закрыла глаза. Постаралась заглушить в голове все звуки и увидела, что столкнулись в конце нашего пути две темные «лады». Все сбылось! 4. Этим летом потеряла одну личную вещь и никак не могла найти. Как-то утром проснулась и четко увидела, где она лежит. Быстро вскочила, нашла и легла дальше спать».

Психический статус при поступлении. Сознание ясное. Ориентирована правильно в месте, времени и собственной личности. Внешне опрятна. В поведении несколько беспокойна, напряжена. Походка, поза свободная, естественная. Контакт активный, продуктивный, достаточно полно раскрывается в своих переживаниях. Мимика живая, выразительная. Голос ровный, тихий. Речь по существу задаваемых вопросов, связанная. Мышление последовательное, обстоятельное, замедленное. Бредовые идеи не обнаруживает. На момент беседы обманы восприятия не обнаруживает. Эмоционально обеднена. Настроение пониженное. Способность к волевым усилиям снижена. Суицидальное поведение отсутствует. Интеллект средний. Память соответствует норме. Внимание привлекается, удерживается достаточно. В ходе беседы улучшение контакта. Критика к болезни снижена.

Патопсихологическое обследование. Целью исследования явилось получение дополнительных экспериментально-психологических сведений относительно уровня и характера протекания мыслительных процессов, исследование эмоционально-личностной сферы. Обследование проводилось патопсихологическими методами исследования, использовались также опросники и проективные методы для исследования личности.

Испытуемая предъявляет жалобы на память: «1) память стирается как ластиком, я могу ходить, гулять, что-то делать, а потом как видение – у меня появляется ластик и мои мысли, которые я пытаюсь логически в цепочку составить, начинает стирать и все как белый лист, я пытаюсь в такие моменты запомнить хотя бы одно слово, чтобы потом по нему восстановить мысль, но не получается; 2) не помню детство; 3) я не узнаю людей, с которыми раньше работала и училась вместе».

Испытуемая во время исследования контактна, многословна, часто вздыхает и порой излишне взволнована, инициативу разговора порой берет на себя, фиксирована на себе и своих переживаниях, активно ищет помощи, стремится понять происходящее с ней. Несколько манерна, эмоционально напряжена (хотя внешне стремится это не показывать), фиксирована на себе, своем самочувствии и своих переживаниях. Подробно и охотно рассказывает о себе, порой с излишней детализацией, склонна к рассуждательству, суждения порой несколько витиеватые. Спектр эмоциональных проявлений довольно богатый, в манерах и поведении несколько демонстративна. Темп речи размеренный.

Инструкции к заданиям усваивает с первого предъявления и удерживает их на протяжении всей работы. Темп работы собственный размеренный, с предлагаемыми заданиями испытуемая справляется, выполняет их с комментариями и уточнениями, стремится показать высокие результаты, проявляет интерес к полученным результатам. Утомляемости не прослеживается.

Интеллект испытуемой среднего уровня. Мышление характеризуется ригидностью, некоторой догматичностью, обстоятельностью и эгоцентричностью наряду

с подверженностью влиянию эмоциональной сферы. По содержанию ответы в заданиях на понятийное, абстрактно-логическое мышление адекватны, отражают хороший уровень эрудированности. По данным выполнения тестовых заданий (методики – сравнение понятий, классификация предметов, понимание условного смысла пословиц, пиктограмма, описание сюжетных картин): при сравнении понятий, классификации предметов испытуемая стремится дать как можно более полные и развернутые ответы, при этом наряду с актуализацией существенных признаков испытуемая склонна к детализации, порой излишней и выделению лично значимых признаков; ассоциации при опосредовании адекватны предъявляемым понятиям, эмоционально насыщены и нередко лично значимы, также испытуемая склонна ориентироваться на малозначимые признаки (например, прежде чем начать выполнять классифицирование, посмотрев на карточки, рассуждает – «цветные и черно-белые можно сделать, как фотографии некоторые, а есть зарисовки карандашом»); при опосредовании ассоциации порой носят нестандартный и субъективно значимый характер. Суждения обстоятельные и эгоцентричные, порой прослеживается тенденция к эмоционально окрашенному рассуждательству и инфантильность суждений.

Память, внимание испытуемой без заметных изменений. Мнемограмма запоминания 10 слов – 6, 7, отсрочено – 6, эффективность опосредованного и непосредственного запоминания составляет 100%. Внимание несколько ригидное. Психическая деятельность подвержена влиянию эмоциональной сферы.

Индивидуально-личностные особенности: испытуемую характеризуют эгоцентризм, излишняя фиксация на себе и своем самочувствии, неустойчивый уровень активности, болезненная самооценка, что сочетается с эпизодически возникающей неуверенностью в своих силах, фиксацией на негативном опыте, боязнью ошибок и отдельными проявлениями ограничительного поведения; испытуемая склонна к самооправданию, не стремится к решению возникающих проблем, для нее более характерна мотивация избегания неудач при достаточно высоком уровне притязаний. Испытуемая избегает открытой конфронтации, при этом недостаточно гибка и аффективно ригидна. От окружающих стремится получить поддержку и помощь. Тенденция к тщательному планированию и учету всех значимых для нее деталей, наличие собственных устойчивых критериев оценок сочетаются с ситуативностью некоторых поступков и спонтанностью отдельных реакций. В целом продуктивность испытуемой невысокая. Диагностируется сочетание демонстрируемой неуверенности в себе и своих силах с выраженным эгоцентризмом и поиском поддержки извне, требованием к себе повышенного внимания. В личностной сфере (тест Люшера) выявляются эмоциональная неустойчивость, эгоцентрическая обидчивость, избирательная чувствительность к внешним воздействиям и реакциям окружающих при поверхностности, малой дифференцированности эмоциональных переживаний у лица с чертами некоторой личностной незрелости. Все это сочетается с трудностями самостоятельного конструктивного разрешения конфликтных и проблемных ситуаций как с непосредственным отреагированием возникающего напряжения, так и с занятием конформной позиции и принятия. В ситуации стресса для испытуемой характерны смешанный тип реагирования, сопровождающийся психосоматическими проявлениями, стремление к рационализации и одновременно к вытеснению имеющихся проблем с повышенной устойчивостью эмоционально окрашенных переживаний. Для разрешения имеющихся проблем не исключены демонстративные способы реагирования

и манипулятивные тенденции. Прослеживается дисгармоничность личности, отражающаяся в сочетании ориентировки на внешнюю оценку и склонности строить свое поведение исходя из внутренних критериев. Данные стандартизированного метода исследования личности (СМИЛ) недостоверны и отражают тенденцию усиливать имеющиеся симптомы вплоть до демонстрации тяжелого психотического состояния.

Итак, при сохранном интеллекте диагностируются ригидность, обстоятельность и некоторое своеобразие внутренней логики мышления, в личностной сфере – выраженное заострение истероидных черт, а также эпилептоидных черт (возможно, как следствие изменений по эпи-типу) с излишней фиксацией на состоянии своего здоровья.

ЭЭГ-исследование от 06.10.2020 г. выявило следующие изменения: на фоне легких диффузных изменений биоэлектрической активности коры головного мозга с признаками дисфункции неспецифических срединных структур диэнцефального уровня признаки эпилептиформной активности в лобно-центрально-височной области справа с генерализацией.

Диагноз и лечение. Пациентке был выставлен диагноз: «Расстройство личности в связи с симптоматической парциальной височной эпилепсией, частыми полиморфными припадками, психическими эквивалентами». До настоящей госпитализации пациентка принимала три противоэпилептических препарата в высоких дозах без выраженного эффекта. В стационаре продолжено лечение данными препаратами. Также к терапии был добавлен миртазапин 0,03 г/сутки, гопантевая кислота 0,75 г/сутки и инъекции бромгидрохлорфенилбензодиазепа. Назначение пяти и более лекарственных препаратов подтверждалось подписью клинического фармаколога.

Динамика. За время госпитализации на протяжении 28 дней в состоянии наблюдалась положительная динамика. Тревожная симптоматика сгладилась, обострялась только ситуационно. Не было прежней выраженной плаксивости, дрожания рук. В поведении пациентка стала более спокойна. Приступов в отделении зафиксировано не было. Дома ночью во время сна был приступ, который амнезировала, описывала со слов мужа. Малые приступы по типу «шума и глухоты» отмечались эпизодически по 2-3 дня подряд до нескольких раз в день. Постепенно выровнялся фон настроения. Стала уделять внимание своему внешнему виду, постриглась. Перед выпиской строила реальные планы на будущее. Выписалась самостоятельно в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение. В данном клиническом случае анамнестические сведения дают возможность предположить наличие у пациентки наряду с истинными эпилептическими приступами еще и ПНЭП. В пользу этого говорят следующие факты: ухудшение состояния на фоне психотравмирующих ситуаций, отсутствие непроизвольного мочеиспускания, потери сознания и амнезии, начало судорожных приступов днем в многолюдных местах и возможность заранее попросить о помощи, малый эффект от терапии большими дозами противосудорожных препаратов и заострение истероидных личностных черт.

Кроме того, пациентка впервые за годы лечения у разных специалистов в ходе психотерапии признала, что происходящие с ней судорожные приступы являются «полезными». Во-первых, это защита от агрессии мужа, с которым часто были конфликты, и возможность играть роль жертвы для «контроля над остальными». Во-вторых, «очень важно и интересно почувствовать себя особенной». В-третьих, это шанс меньше работать: «Я не хочу быть рабочей лошадкой. Сделав себя больной, я могу скинуть работу на других или даже

избавиться от нее полностью». В-четвертых, приступы ликвидируют необходимость в поиске работы и построении новых социальных контактов. И наконец, наличие постоянных приступов – это шанс получить выгоду от государства в виде инвалидности. Таким образом, можно сделать вывод о том, что эпилепсия у пациентки сочеталась с ПНЭП.

Принято считать, что ПНЭП могут развиваться по одному из следующих механизмов: конверсия (диссоциативное расстройство), симуляция (имитация болезни), аггравация (преувеличение симптомов по психологическим причинам), преднамеренное вызывание или симуляция симптомов (симулятивное расстройство) [1]. Дифференциальная диагностика проводилась на основании критериев Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра.

При диссоциативных (конверсионных) расстройствах поведение больных чаще не столько стереотипно, сколько демонстративно и театрально [4]. Кроме того, «полезность» приступов пациенткой не осознавалась бы, поскольку при данной группе расстройств сознательный контроль над памятью, ощущениями и движениями нарушен. Также важно отметить, что диссоциативные расстройства, как правило, тесно связаны по времени с травматическими событиями, неразрешенными проблемами или нарушенными взаимоотношениями, что в рассматриваемом случае прослеживалось не всегда.

Кроме того, была исключена симуляция болезни. Поведение больных при симуляции имеет целью привлечение к себе внимания. Такие пациенты занимаются имитацией симптомов, при этом имеются внешний стимул и очевидная мотивация [4]. В рассматриваемом случае выгода от судорожных приступов для окружающих не вполне понятна, а мотивация не ясна. Только лишь при профессиональном доверительном разговоре врачу удалось узнать о «полезных» с точки зрения пациентки приступах и внутренне оправданной мотивации.

При аггравации реально существующие соматические симптомы, соответствующие установленным соматическим заболеваниям, преувеличиваются или пролонгируются больным в связи с его психологическим состоянием. Однако в нашем случае пациентка не преувеличивала тяжесть и количество сенсорных приступов, обусловленных симптоматической эпилепсией, а, напротив, по причине желания быть больной вызывала у себя судорожные приступы.

Стоит заметить, что за последние десятилетия концепция конверсии претерпела значительные изменения. Некоторыми авторами предлагается рассматривать конверсию, симулятивное расстройство и симуляцию как часть континуума [12].

При симулятивном расстройстве человек принимает на себя роль больного и симулирует физические или психологические симптомы. И хотя поведение пациента является волевым, его критика может быть неполной, поэтому у врача часто существует неопределенность относительно сознательного намерения вызывания симптомов [5]. В связи с этим симулятивное расстройство остается серьезной диагностической проблемой для врачей [21]. Ранее считалось, что пациенты с симулятивным расстройством осознают, что намеренно имитируют симптомы, но не уверены в своей мотивации. Вопреки данной концепции в последнее время предполагается, что пациенты с симулятивным расстройством иногда могут осознавать причины, по которым они имитируют симптомы заболевания [16], что наблюдается в рассматриваемом случае. Мотивами такого поведения может быть потребность во внимании и заботе, болезненная реакция на разлуку либо получение удовольствия от обмана других людей [19]. В любом

случае мотивация к такому поведению, как правило, не ясна окружающим и носит предположительно внутренний характер. Это согласуется с симптомами пациентки из описываемого клинического случая.

По данным крупного обзора, 66,2% пациентов с симулятивным расстройством – молодые женщины, чаще занятые в сфере здравоохранения [22]. Распространенность симулятивного расстройства оценивается в 0,8–1,0% среди пациентов, обращающихся за консультацией к психиатру [20]. Пациенты с диагнозом симулятивного расстройства в детстве часто сталкивались с жестоким обращением, отсутствием заботы. Детская травма приводит к тому, что такие больные испытывают недостаток «контроля» над своей жизнью. В связи с этим они начинают имитировать симптомы болезни, что дает им возможность больше участвовать в «контроле» над своей жизнью. Кроме этого, роль больного также придает этим людям больше индивидуальности [14]. Пациенты с симулятивным расстройством могут постоянно жаловаться на здоровье и предпочитают «уходить в болезнь», чтобы скрыться от проблем. В ответ они получают внимание и сочувствие окружающих, а их собственные обязанности ложатся на плечи других людей, что вполне устраивает больных с мнимыми симптомами.

Таким образом, в описываемом случае эпилепсии коморбидно следующее расстройство: «Умышленное вызывание или симулирование симптомов или инвалидности физического или психологического характера (поддельное нарушение)». В МКБ-10 оно входит в раздел расстройств зрелой личности. В DSM-V (Американское диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания) симулятивное расстройство из категории личностных перемещено в класс «Соматические симптомы и связанные с ними расстройства», ранее обозначавшиеся как «соматоформные расстройства» [3]. В МКБ-11 состояние находится в рамках отдельного блока имитированных расстройств.

Факт наличия диагностированной симптоматической эпилепсии давал пациентке возможность умышленного вызывания судорожных приступов. При этом не исключается, что критика была неполная, а мотивация поведения на начальном этапе скрывалась от врача либо еще полностью не осознавалась. Главным было – принятие на себя роли больной. Существенную роль в развитии симулятивного расстройства могли сыграть сопутствующие ригидные и истероидные черты личности, излишняя фиксация на своем здоровье. Важное значение для возникновения заболевания имели: недостаток внимания и отсутствие психологической поддержки в семье, где постоянно происходили конфликты с мужем. Пациентка осознавала «полезность» судорожных приступов. В частности, они помогали ей меньше работать, получать поддержку и внимание со стороны других людей, поэтому в связи с условной желательностью болезни она имитировала данные симптомы.

С учетом психогенного характера судорожных приступов в ходе лечения пациентки были снижены количество и дозировка препаратов антиэпилептической терапии. Также проводилась личностно-ориентированная и рациональная психотерапия. Успешно себя показал выбранный в ходе психотерапии конфронтационный подход, при котором до пациентки доведено, что часть приступов имитируется, а она нуждается в лечении и в случае сотрудничества получит от него пользу.

Выводы. Как показал данный клинический случай, практикующему врачу важно помнить о возможном развитии ПНЭП на фоне изменения биоэлектрической активности головного мозга и существующей эпилепсии. Симулятивное расстройство является трудно выявляемым патологическим состоянием и требует дифференциальной диагностики с конверсионным расстройством, аггравацией, симуляцией. Лечение пациентов с симулятивным расстройством остается трудной проблемой из-за неполной критики, отрицания больным наличия психического расстройства. Для эффективной помощи пациенту может потребоваться комплексный подход с использованием психофармакотерапии, коррекцией неадаптивных эмоциональных, когнитивных, поведенческих реакций, а также проведением личностно-ориентированной психотерапии. Для успешного лечения состояний коморбидности ПНЭП и эпилепсии крайне важно тесное взаимодействие невролога, психиатра, психотерапевта и психолога.

Литература

1. Белогузов И.И., Орлов Ф.В., Голенков А.В. Симулятивное расстройство (Синдром Мюнхгаузена) в практике детского психиатра // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2019. Т. 19, № 1. С. 49–55.
2. Николаев Е.Л., Серли Т., Резвый Г. Психогенные неэпилептические приступы: вопросы коморбидности в аспекте диагностики и терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 4. С. 58–61.
3. Орлов Ф.В., Голенков А.В. Современные представления о симулятивном расстройстве (синдром Мюнхгаузена) // Медицинская сестра. 2019. Т. 21, № 2. С. 19–22.
4. Орлов Ф.В., Голенков А.В. Трудности диагностики симулятивного расстройства с многочисленными повторными эпизодами и полиморфной симптоматикой // Российский психиатрический журнал. 2019. № 4. С. 60–66.
5. American Psychiatric Association: Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
6. Avbersek A., Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, vol. 81(7), pp. 719–725. DOI: 10.1136/jnnp.2009.197996.
7. Benbadis S.R., Agrawal V., Tatum W.O. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology*, 2001, vol. 57, pp. 915–917. DOI: 10.1212/wnl.57.5.915.
8. Brough J.L., Moghaddam N.G., Gresswell D.M., Dawson D.L. The impact of receiving a diagnosis of Non-Epileptic Attack Disorder (NEAD): A systematic review. *J Psychosom Res.*, 2015, vol. 79(5), pp. 420–427. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.09.009.
9. Brown R.J., Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev.*, 2016, vol. 47, pp. 55–70. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.06.003.
10. Carlson P., Nicholson Perry K. Psychological interventions for psychogenic non-epileptic seizures: A meta-analysis. *Seizure*, 2017, vol. 45, pp. 142–150. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.12.007.
11. Chen J.J., Caller T.A., Mecchella J.N. et al. Reducing severity of comorbid psychiatric symptoms in an epilepsy clinic using a colocation model: results of a pilot intervention. *Epilepsy Behav.*, 2014, vol. 39, pp. 92–96. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.07.015.
12. Galli S., Tatu L., Bogousslavsky J., Aybek S. Conversion, Factitious Disorder and Malingering: A Distinct Pattern or a Continuum? *Front Neurol Neurosci*, 2018, vol. 42, pp. 72–80. DOI: 10.1159/000475699.
13. Indranada A.M., Mullen S.A., Duncan R. et al. The association of panic and hyperventilation with psychogenic non-epileptic seizures: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2018, vol. 59, pp. 108–115. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.05.007.
14. Jafferany M., Khalid Z., McDonald K.A., Shelley A.J. Psychological Aspects of Factitious Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.*, 2018, vol. 20(1), P. 17nr02229. DOI: 10.4088/PCC.17nr02229.
15. Kutlubaev M.A., Xu Y., Hackett M.L., Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav.*, 2018, vol. 89, pp. 70–78. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.010.
16. Lawlor A., Kirakowski J. When the lie is the truth: grounded theory analysis of an online support group for factitious disorder. *Psychiatry Res.*, 2014, vol. 218(1–2), pp. 209–218. DOI:

17. Magaudda A., Gugliotta S.C., Tallarico R. et al. Identification of three distinct groups of patients with both epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.*, 2011, vol. 22, pp. 318–323. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.07.005.

18. Rezvy G., Sørli T. En mann i 40-årene med flere krampeanfoll. *Tidsskr Nor Laegeforen.*, 2013, vol. 133(5), pp. 534–536.

19. Romano A., Alqahtani S., Griffith J., Koubeissi M.Z. Factitious psychogenic nonepileptic paroxysmal episodes. *Epilepsy Behav Case Rep.*, 2014, vol. 2, pp. 184–185. DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.08.006.

20. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Psychosomatic medicine; factitious disorder. In: Pataki C.S., Sussman N. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry*. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2015, pp. 34–45.

21. Tatu L., Aybek S., Bogousslavsky J. Munchausen Syndrome and the Wide Spectrum of Factitious Disorders. *Front Neurol Neurosci.*, 2018, vol. 42, pp. 81–86. DOI: 10.1159/000475682.

22. Yates G.P., Feldman M.D. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016, vol. 41, pp. 20–28. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.05.002.

НИКОЛАЕВ ЕГОР ЕВГЕНЬЕВИЧ – ординатор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikegev@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

ОРЛОВ ФЕДОР ВИТАЛЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (orlovf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8772-4428>).

НИКОЛАЕВ ЕВГЕНИЙ ЛЬВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой социальной и клинической психологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pzdorovie@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8976-715X>).

ВЕЛИЛЯЕВА АЛИЕ САБРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан, Самарканд (alsabvel@mail.ru).

ХАЯТОВ РУСТАМ БАТЫРБЕКОВИЧ – ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан, Самарканд (xayatov.rustam@gmail.com).

Egor E. NIKOLAEV, Fedor V. ORLOV, Evgeni L. NIKOLAEV,
Alië S. VELILYAEVA, Rustam B. KHAYATOV

THE PHENOMENON OF SIMULATING SEIZURES IN EPILEPSY: CASE REPORT

Key words: epilepsy, psychogenic non-epileptic seizures, factitious disorder, simulation, conversion disorder, personality-oriented psychotherapy.

Psychogenic non-epileptic seizures may resemble epileptic ones, but bioelectric activity is not recorded on the electroencephalogram. In some cases, psychogenic non-epileptic seizures and epilepsy are diagnosed simultaneously. The frequency of epilepsy in patients with diagnosed psychogenic non-epileptic seizures is 22%, and the incidence of psychogenic non-epileptic seizures among patients with epilepsy is 12%. The article describes a clinical case of a patient with diagnosed epilepsy, in whom psychogenic non-epileptic seizures were detected simultaneously with epileptic seizures. Polymorphic non-convulsive and convulsive seizures were observed in the clinical presentation. The patient received anti-epileptic therapy in high doses for a long time without significant effect. Convulsive seizures in most cases occurred during the day in crowded places in the presence of people. Most often, the patient managed to attract the attention of others and ask for help. A pathopsychological examination revealed a pronounced sharpening of hysteroid and epileptoid traits with excessive fixation on the state of the patient's health. For the first time in years of being treated by different doctors, the patient admitted during psychotherapy that convulsive seizures that occur with her are "useful". It was advantageous for her to take on the role of a person out of health in order to protect herself from her husband's aggression and get sympathy, feel special, get rid of extra burden at work. The article provides a differential diagnosis between factitious disorder, conversion disorder, simulation and aggravation. It is concluded that convulsive seizures in the patient occurred by the mechanism of a factitious

disorder. The following facts speak in favor of this: motivation for this behavior is not clear to others and is of an internal nature, the desire to accept the role of a person out of health, awareness of seizures "usefulness", lack of attention in the family, hysteroid character traits. It is concluded that for the successful treatment of comorbidity conditions of psychogenic non-epileptic seizures and epilepsy, close interaction of a neurologist, a psychiatrist, a psychotherapist and a psychologist is extremely important.

References

1. Beloguzov I.I., Orlov F.V., Golenkov A.V. *Simulyativnoe rasstroistvo (Sindrom Myunkhgauzena) v praktike detskogo psikhiatra* [Factitious disorder (Munchausen syndrome) in the practice of a child psychiatrist]. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*, 2019. vol. 19, no. 1, pp. 49–55.
2. Nikolaev E.L., Serli T., Rezvyi G. *Psikhogennyye neepilepticheskie pristupy: voprosy komorbidnosti v aspekte diagnostiki i terapii* [Psychogenic non-epileptic seizures: comorbidity issues in the aspect of diagnosis and therapy]. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*, 2016, vol. 116(4), pp. 58–61.
3. Orlov F.V., Golenkov A.V. *Sovremennyye predstavleniya o simulyativnom rasstroistve (sindrom Myunkhgauzena)* [Modern ideas about factitious disorder (Munchausen syndrome)]. *Meditsinskaya sestra*, 2019, vol. 21(2), pp. 19–22.
4. Orlov F.V., Golenkov A.V. *Trudnosti diagnostiki simulyativnogo rasstroistva s mnogochislennymi povtornymi epizodami i polimorfnoi simptomatiko* [Difficulties in diagnosing a factitious disorder with multiple recurrent episodes and polymorphic symptoms]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*, 2019, vol. 4, pp. 60–66.
5. American Psychiatric Association: Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
6. Avbersek A., Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 2010, vol. 81(7), pp. 719–725. DOI: 10.1136/jnnp.2009.197996.
7. Benbadis S.R., Agrawal V., Tatum W.O. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology*, 2001, vol. 57, pp. 915–917. DOI: 10.1212/wnl.57.5.915.
8. Brough J.L., Moghaddam N.G., Gresswell D.M., Dawson D.L. The impact of receiving a diagnosis of Non-Epileptic Attack Disorder (NEAD): A systematic review. *J Psychosom Res.*, 2015, vol. 79(5), pp. 420–427. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.09.009.
9. Brown R.J., Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev.*, 2016, vol. 47, pp. 55–70. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.06.003.
10. Carlson P., Nicholson Perry K. Psychological interventions for psychogenic non-epileptic seizures: A meta-analysis. *Seizure*, 2017, vol. 45, pp. 142–150. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.12.007.
11. Chen J.J., Caller T.A., Mecchella J.N. et al. Reducing severity of comorbid psychiatric symptoms in an epilepsy clinic using a colocation model: results of a pilot intervention. *Epilepsy Behav.*, 2014, vol. 39, pp. 92–96. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.07.015.
12. Galli S., Tatu L., Bogousslavsky J., Aybek S. Conversion, Factitious Disorder and Malingering: A Distinct Pattern or a Continuum? *Front Neurol Neurosci*, 2018, vol. 42, pp. 72–80. DOI: 10.1159/000475699.
13. Indranada A.M., Mullen S.A., Duncan R. et al. The association of panic and hyperventilation with psychogenic non-epileptic seizures: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2018, vol. 59, pp. 108–115. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.05.007.
14. Jafferany M., Khalid Z., McDonald K.A., Shelley A.J. Psychological Aspects of Factitious Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.*, 2018, vol. 20(1), P. 17nr02229. DOI: 10.4088/PCC.17nr02229.
15. Kutlubayev M.A., Xu Y., Hackett M.L., Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav.*, 2018, vol. 89, pp. 70–78. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.010.
16. Lawlor A., Kirakowski J. When the lie is the truth: grounded theory analysis of an online support group for factitious disorder. *Psychiatry Res.*, 2014, vol. 218(1–2), pp. 209–218. DOI:
17. Magaudda A., Gugliotta S.C., Tallarico R. et al. Identification of three distinct groups of patients with both epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.*, 2011, vol. 22, pp. 318–323. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.07.005.
18. Rezvy G., Sørli T. En mann i 40-årene mad flere krampeanfoll. *Tidsskr Nor Laegeforen.*, 2013, vol. 133(5), pp. 534–536.
19. Romano A., Alqahtani S., Griffith J., Koubeissi M.Z. Factitious psychogenic nonepileptic paroxysmal episodes. *Epilepsy Behav Case Rep.*, 2014, vol. 2, pp. 184–185. DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.08.006.
20. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Psychosomatic medicine; factitious disorder. In: Pataki C.S., Sussman N. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry*. 11th ed. Philadelphia. PA: Wolters Kluwer, 2015, pp. 34–45.

21. Tatu L., Aybek S., Bogousslavsky J. Munchausen Syndrome and the Wide Spectrum of Factitious Disorders. *Front Neural Neurosci.*, 2018, vol. 42, pp. 81–86. DOI: 10.1159/000475682.

22. Yates G.P., Feldman M.D. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016, vol. 41, pp. 20–28. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.05.002.

EGOR E. NIKOLAEV – Resident, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nikegev@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

FEDOR V. ORLOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (orlovf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8772-4428>).

EVGENII L. NIKOLAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Social and Clinical Psychology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pzdorovie@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8976-715X>).

ALIE S. VELILYAEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology, Samarkand State Medical University, Uzbekistan, Samarkand (alsabvel@mail.ru).

RUSTAM B. KHAYATOV – Assistant of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology, Samarkand State Medical University, Uzbekistan, Samarkand (xayatov.rustam@gmail.com).

Формат цитирования: Николаев Е.Е., Орлов Ф.В., Николаев Е.Л., Велильева А.С., Хаятов Р.Б. Феномен симулирования судорожных приступов при эпилепсии: клинический случай [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 102–115. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/11>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-102-115.

УДК (616-003.821)-02:616.517-002
ББК 55.831.9 + 54.101я7-1

А.А. ХУСАИНОВА, В.А. БОЙЧЕВ, В.А. КОЗЛОВ

ПСОРИАЗ, СОЧЕТАННЫЙ С СИСТЕМНЫМ АМИЛОИДОЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ключевые слова: псориаз, амилоидоз, конго красный, тиофлавин, мелфалан, аутологичные стволовые клетки.

Вторичный амилоидоз является частым осложнением хронических воспалительных процессов. Поэтому возможны коморбидные состояния, при которых основное заболевание сочетается с системным амилоидозом. Однажды начавшись, вторичный амилоидоз становится самостоятельным процессом, осложняющим течение вызвавшего его основного заболевания и часто становящимся основной причиной смерти больного.

Цель – описание клинического случая псориаза, сочетанного с системным амилоидозом.

Материал и методы. Материалом послужил клинический случай псориаза, сочетанного с AL-амилоидозом у больного 36 лет, находящегося в состоянии стойкой клинической ремиссии в течение 12 лет после проведения лечения мелфаланом в сочетании с введением аутологичных стволовых клеток. Из материала биоптата псориатической бляшки нами были изготовлены парафиновые срезы толщиной 5 мкм, которые были окрашены гематоксилином и эозином или гематоксилином и конго красным, или тиофлавином и подвергнуты световой, поляризационной и люминесцентной микроскопии.

Результаты. В дерме псориатической бляшки больного обнаружены амилоидные депозиты, выявляемые при исследовании срезов, окрашенных конго красным в поляризованном свете и тиофлавином при люминесцентной микроскопии.

Выводы. Несмотря на стойкую клиническую ремиссию системного AL-амилоидоза, коморбидного предшествующему псориазу, полученную в результате применения современного патогенетического метода лечения таких состояний – курс мелфалана в сочетании с поддержкой аутологичными стволовыми клетками, у обследованного больного обнаружены амилоидные депозиты в дежурной псориатической бляшке.

Введение. Псориаз – это иммуноопосредованное папулосквамозное заболевание кожи, относящееся к мультифакториальным генетически обусловленным заболеваниям. К настоящему времени идентифицировано девять хромосомных локусов предрасположенности к псориазу [12]. Клинически выделяют три формы псориаза, а именно: обыкновенный псориаз, пустулезный псориаз и эритродермический псориаз [10]. С точки зрения патологической анатомии псориаз является хроническим пролиферативным воспалением [16]. Несмотря на то, что псориаз считается заболеванием кожи, он является системным заболеванием, часто сопровождающимся сочетанной патологией [5]. Одним из таких коморбидных состояний является системный амилоидоз, являющийся аутоиммунным заболеванием и, как таковой, нередко осложняющий многие хронические воспалительные процессы [5]. Амилоидоз становится самостоятельной патологией, в дальнейшем не зависящей от вызвавшего его заболевания и осложняющей течение основного заболевания. Это обусловлено тем, что большинство амилоидов трансформируют белки-предшественники амилоида в амилоидную форму, т.е. амилоидную фибриллу – нанотрубку, образуемую мономерами амилоида, уложенными в перекрёстный β -лист [14]. *In vitro* амилоидогенез обычно анализируют с использованием очищенных амилоидогенных белков и специфичных к амилоиду красителей [8]. В клинике амилоидоз

подтверждается гистологически при его окрашивании конго красным (золотой стандарт) и/или тиофлавидами [4]. Дополнительным методом исследования является изучение окрашенных конго красным срезов в поляризованном свете, при этом на участке, где амилоид ориентирован по отношению к проходящему поляризованному свету под углом, близким к 90° , происходит светопропускание и участок выглядит как расположенное на тёмном фоне светлое пятно, окрашенное в зелёный или синий, или жёлтый, иногда красный цвет, в противном случае – свет задерживается [4].

Комитет по номенклатуре амилоидов считает, что термин «амилоидная фибрилла» должен использоваться для любой фибриллы, сформированной перекрёстными β -листами [4]. Следует понимать, что белки-предшественники амилоида, как и любые другие белки, синтезируются в клетке, но вот образование патологического амилоида, это, как правило, внеклеточный процесс. К 2018 г. комитетом по номенклатуре амилоидов в качестве белков-амилоидогенов указано 42 белка, в том числе: гормоны (пролактин, инсулин, глюкагон, соматостатин, глюкагон), а также лизоцим и фибриноген [4], – последний белок в крови присутствует постоянно. Тем не менее предполагается, что как минимум *in vitro* при правильно выбранных условиях возможно получить амилоидную форму абсолютно любого белка [6]. Амилоидная фибрилла, однажды образовавшись, как правило, не разрушается и становится затравкой (матрицей) для образования новых амилоидных фибрилл из любых белков-предшественников амилоида так, как это происходит при образовании кристаллов из пересыщенных растворов неорганических солей [3]. Связано это с тем, что аминокислотная последовательность белка-предшественника амилоида при контакте с амилоидной фибриллой принимает амилоидную конформацию перекрёстного β -листа и достраивает очередное кольцо амилоидной нанотрубки [3].

Частота осложнения псориаза системным амилоидозом, приведшим к смерти больных, может составлять от 0,8% [15] до 2,4% случаев [1]. Наиболее часто встречающийся вариант системного амилоидоза – это AL-амилоидоз, развивающийся вследствие образования амилоидных фибрилл, белком предшественником которых являются лёгкие цепи иммуноглобулинов, секретируемые клоном мутировавших плазматических клеток [9].

Лечение любых форм амилоидоза до сих пор представляет значительные сложности вследствие как отсутствия эффективных патогенетических средств лечения этой патологии, так и понимания сущности самого процесса. Определенный интерес представляет относительно современная технология лечения системного AL-амилоидоза иммуносупрессивной терапией мелфаланом в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток [20]. По некоторым данным, у пациентов, получавших такую терапию, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 51,7%, а общая выживаемость – 83,6% [11]. Мы представляем клинический случай больного с 12-летней стойкой ремиссией как псориаза, так и AL-амилоидоза после проведения лечения мелфаланом в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

Цель – описание клинического случая псориаза, сочетанного с системным амилоидозом.

Материал и методы. Материалом послужил клинический случай псориаза, сочетанного с AL-амилоидозом, у больного 36 лет, которому в 2011 г.

по поводу системного амилоидоза было проведено лечение мелфаланом в сочетании с введением аутологичных стволовых клеток. На момент обращения в клинику в 2023 г. в целях уточнения диагноза у больного наблюдалась стойкая клиническая ремиссия и амилоидоза, и псориаза в течение 12 лет после курса терапии мелфаланом и аутологичными стволовыми клетками.

Для уточнения диагноза на генетическом уровне в бюджетном учреждении Чувашской Республики «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики у больного был взят биопсийный материал псориатической бляшки, расположенной в области локтевого сустава правой верхней конечности. Полученный биоптат был зафиксирован 10%-ным нейтральным формалином, после чего обезвожен и залит в парафин по обычному протоколу. Пятимикронные парафиновые срезы полученного препарата после депарафинирования по обычному протоколу были окрашены либо гематоксилином и эозином, либо гематоксилином и 1%-ным водным раствором конго красного, либо 0,1%-ным раствором тиюфлавина. Микроскопию полученных окрашенных срезов проводили с помощью световой микроскопии на микроскопе МР13 с дополнительным поляризационным светофильтром, установленным в биноккуляр, в обычном и поляризованном свете. Срезы, окрашенные тиюфлавином, изучали на люминесцентном микроскопе Люмам И–3. Фотофиксацию срезов осуществляли с помощью фотообъектива LevenhukLite.

Клиническая картина. Пациент 1967 г.р. обратился с целью корректировки лечения, прохождения медицинского осмотра с жалобами на наличие дежурных псориатических бляшек в локтевой, крестцовой области, волосистой части головы и голени; комплекс желудочно-кишечных нарушений в виде периодической изжоги, возникающей преимущественно по ночам после употребления мучного, купируемой омезом либо содой, метеоризм, кашеобразный кал желтовато-коричневого цвета, стул 1-2 раза в день. Мочеиспускание примерно 5 раз в день, цвет мочи жёлтый. Сон не нарушен. Больным себя считает около 20 лет после выявления псориатических бляшек дерматологом во время планового прохождения медосмотра примерно в 2003 г. Возникновение заболевания связывает со стрессовыми ситуациями на работе. До этого на возникновение бляшек внимания не обращал, поскольку их появление не сопровождалось какими-либо болезненными симптомами. За медицинской помощью обращается регулярно один раз в полгода.

В результате проведения биопсии кожи и ногтей был подтверждён диагноз псориаза. Из перенесённых заболеваний называет гастрит, хронический панкреатит (давностью примерно 10 лет), ферментативная недостаточность, проявляющая себя непереносимостью лактозы. На фоне проводимого лечения основного заболевания была уточнена форма амилоидоза – системный AL-амилоидоз. В 1991 г. перенёс перелом ключицы с оперативной репозицией отломков. Переливания крови или её компонентов отрицает. Группа крови В(III) Rh+. Наличие аллергии на какие-либо лекарственные препараты или пищевые продукты, пыльцу и другие известные аллергены отрицает. Наличие врождённых заболеваний отрицает, имеется наследуемая по мужской линии алопеция. Родные сестры и брат живы. Родители – отец умер в возрасте 50 лет, причина смерти – рак двенадцатиперстной кишки. Мать – умерла в возрасте 71 года от «старости». Наличие каких-либо хронических заболеваний у кровных родственников отрицает.

Условия жизни расценивает как благоприятные. Питание – 5 раз в день, пищевые пристрастия или наличие аллергии на какие-либо пищевые продукты отрицает. Жидкости выпивает до двух литров в день. Наличие профессиональных вредностей отрицает. График работы восьмичасовой. В настоящий момент продолжает работать.

Вредные привычки – курение табака с 20 лет. Степень никотиновой зависимости по Фагерстрему – 3–10 баллов (слабая, выкуривает до 5 пяти сигарет в день). Алкоголь употребляет с 20 лет не чаще чем один раз в месяц. Предпочитаемый алкогольный напиток – водка. Средняя доза – до 250 мл, похмелье не бывает. Употребление наркотиков отрицает.

В результате объективного исследования при общем осмотре обнаружено наличие псориатических бляшек в локтевой и крестцовой области, волосистой части головы и голени (дежурные бляшки), псориатическое поражение ногтевых пластинок, спондилоартроз позвоночника.

При исследовании органов дыхания выявлена умеренно выраженная парасептальная эмфизема лёгких. При сравнительной перкуссии по передней поверхности грудной клетки нижняя граница лёгких приподнята, находится на уровне 10-го ребра, по задней поверхности грудной клетки нижняя граница лёгких соответствует анатомической норме. Поля Кренига соответствуют анатомической норме. Аускультационно – дыхание везикулярное. При инструментальном исследовании – деструкция межальвеолярных перегородок, респираторные бронхиолы неизменны, изменены нижние доли, диффузное поражение лёгких.

При исследовании сердечно-сосудистой системы обнаружено расширение правого предсердия, уплотнение аортального, митрального и трикуспидального клапанов. Клапан лёгочной артерии – регургитация 1-й степени. Камеры сердца не расширены. Глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (ФВ 75%), стенки не утолщены, диастолическая дисфункция 1-й степени. Уплотнены створки митрального и аортального клапана, сократимость не нарушена. Систолическое давление в лёгочной артерии 21 мм рт. ст. Данных за внутрисердечные шунты не получено. Перикард без патологии. Признаков тромбоза глубоких и подкожных вен обеих нижних конечностей не выявлено. Обнаружен атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием, непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, что, очевидно, обусловлено остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

Исследование органов пищеварения – хронический гастрит, панкреатит.

Исследование мочевыделительной системы – признаки микролитов обеих почек, киста правой почки.

Лабораторные данные. Общий анализ крови, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – $3,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты – $2,1 \times 10^9$ /л, моноциты – $0,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – $0,3 \times 10^9$ /л, базофилы – $0,1 \times 10^9$ /л, иммуноглобулины – 0,1 г/л, эритроциты – $4,99 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 155 г/л, гематокрит – 47,4%, средний объем эритроцитов – 95,0 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 31,1 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе – 327,0 г/л, относительная ширина распределения эритроцитов по объёму – 12,5 %, относительная ширина распределения эритроцитов по объёму – 47,5 Н, СОЭ – 15 мм/ч, тромбоциты – 217×10^9 /л, тромбоциты – 0,17 %, анизотиз эритроцитов – 17,8 %, средний объём тромбоцитов – 8,0 фл.

Биохимия крови, общий белок крови – 70,4 г/л, креатинин в крови – 89,3 мкмоль/л, мочевины – 3,80 ммоль/л, мочевая кислота – 315,0 мкмоль/л, общий билирубин – 5,10 мкмоль/л, АЛТ – 14,8 Ед/л, АСТ – 13,0 Ед/л, общий холестерин – 5,09 ммоль/л,

ЛПВП – 1,01 ммоль/л, ЛПНП – 3,71 ммоль/л, глюкоза – 4,60 ммоль/л, триглицериды – 1,12 ммоль/л, простатический антиген общий – 1,97 нг/мл.

Общий анализ мочи: эритроциты – отсутствуют, билирубин – отсутствует, уробилиноген – 0,8 мг/100 мл, кетоновые тела – отсутствуют, белок – отсутствует, бактерии в моче – отсутствуют, глюкоза – отсутствует, рН – 5,40, плотность – 1,030, лейкоциты – отсутствуют, аскорбиновая кислота – отсутствует, цвет – жёлтый.

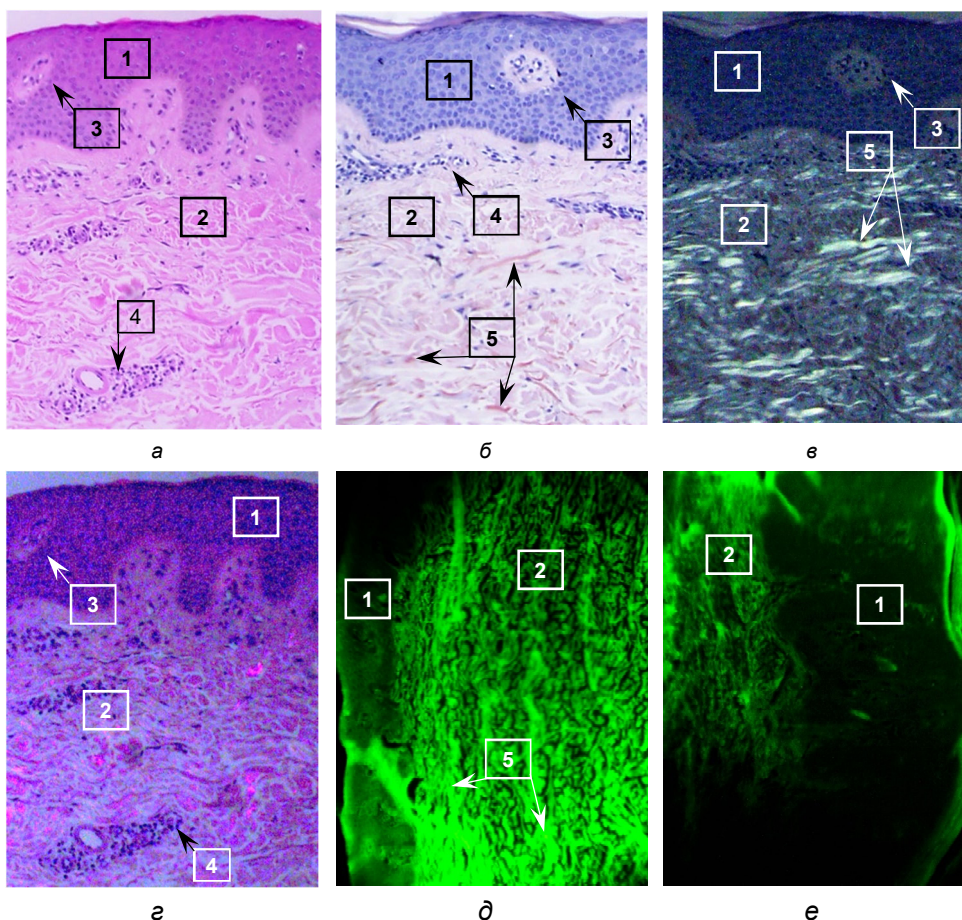
Окончательный диагноз – псориаз, осложнённый системным AL-амилоидозом. Состояние стойкой ремиссии обоих заболеваний после проведённого лечения по поводу AL-амилоидоза высокими дозами мелфалана с поддержкой аутологичными стволовыми клетками в 2011 г.

Из анализа приведённых показателей следует, что биомаркеры пациента находятся в пределах нормы. Наблюдается уменьшение показателей ЛПВП, уробилиногена и аскорбиновой кислоты, что является следствием умеренного нарушения обмена веществ.

При микроскопическом исследовании срезов биоптата псориазической бляшки, окрашенных гематоксилином и эозином (рис., а), наблюдаются базофильное окрашивание ядер клеток кожи и оксифильное окрашивание других структур кожи. Слои кожи утолщены, характерная складчатость сглажена. В роговом слое и ближайшем окружении сосудов наблюдается инфильтрация нейтрофилами. При окрашивании гематоксилином и конго красным амилоид в обычном свете виден как оксифильные депозиты, локализованные в дерме (рис., б). При закрытом поляризаторе амилоид на этих срезах обнаруживается в дерме в виде просвечивающих беловатых с зеленоватым оттенком депозитов (рис., в – тот же участок препарата в поляризованном свете, что и на рис., б). При окраске гематоксилином и эозином в поляризованном свете при закрытом поляризаторе светопропускания, вызванного двулучепреломлением, не наблюдалось (рис., г – тот же участок препарата, что и на рис., а, но в поляризованном свете). При исследовании срезов, окрашенных тиофлавином, на люминесцентном микроскопе в дерме обнаруживаются интенсивно светящиеся депозиты (рис., д) с максимумом люминесценции на длине волны 534 нм (светофильтр № 10). Для сравнения приведена микрофотография аутолюминесценции последовательного среза того же препарата без окрашивания тиофлавином (рис., е). Как видим, на окрашенном тиофлавином срезе более интенсивно люминесцируют объекты в дерме, тогда как сосочковый слой притушен, но наблюдается очаговое проникновение светящихся депозитов в базальный, шиповатый и зернистый слои. На неокрашенном тиофлавином срезе светится дерма с максимумом люминесценции на длинах 436,5–466,5 нм (светофильтры 3, 4 и 5). Свечение в области базального, шиповатого и зернистого слоёв очень слабое, но наблюдается свечение рогового слоя.

Мелфалан – современный алкилирующий цитостатик, присоединяющий алкильный радикал к атому азота в 7-м положении имидазольного кольца гуанина, входящего в состав ДНК [18]. При AL-амилоидозе фармакологической мишенью этого препарата является клон плазматических клеток. Впервые этот препарат в сочетании с введением в организм большого аутологичных стволовых клеток был апробирован для лечения AL-амилоидоза у пяти человек (трое мужчин и две женщины в возрасте от 38 до 53 лет) в период с 1994 по 1996 г. [7]. Это исследование было продолжено в Норвегии, где в период с 1997 по 2006 г. из 18 пациентов с AL-амилоидозом 15 человек получили

лечение мелфаланом с аутологичными стволовыми клетками. В этой группе смертность, связанная с лечением, составила 20%, у 5 пациентов из 11 выживших (45%) наблюдался положительный органнй ответ [21]. При снижении функции почек, прогрессирующем поражении сердца и полиорганных заболеваниях, сопутствующих основному заболеванию, его течение на фоне проводимой терапии было более сложным [21]. Следует заметить, что медианная выживаемость при AL-амилоидозе без терапии составляет 10–14 месяцев [17].



Микроскопия препарата псориатической бляшки:

а – окрашивание гематоксилином и эозином, световая микроскопия;

б – окрашивание гематоксилином и конго красным, световая микроскопия;

в – тот же участок среза, что и на рис. б, в поляризованном свете;

г – тот же участок среза, что и на рис. а, в поляризованном свете;

д – окрашивание тиофлавином, люминесцентная микроскопия;

е – аутофлуоресценция неокрашенного препарата.

1 – базальный слой, 2 – дерма, 3 – инфильтрация рогового слоя нейтрофилами,

4 – инфильтрация нейтрофилами в области сосудов,

5 – отложения амилоида. Ув. ×150

С тех пор, несмотря на противоречивый результат применения этой технологии для лечения AL-амилоидоза в Норвегии [21], она продолжает изучаться в клинике, поскольку позволяет иногда получать неплохие результаты. Например, у 33 больных с AL-амилоидозом очень хороший частичный ответ был получен у 77% пациентов при использовании мелфалана с последующим введением аутологических клеток против 33,4% в группе, где использовался только мелфалан [2].

Гистологический анализ биоптата в сообщаемом нами клиническом случае позволяет понять, почему иммуносупрессивная терапия AL-амилоидоза мелфаланом даже в сочетании с аутологичными стволовыми клетками может быть малоэффективной или неэффективной, несмотря на то, что нашему пациенту в целом можно сказать повезло: у него получена стойкая ремиссия в течение 12 лет. Очевидно, что ремиссия у данного больного вызвана полной гибелью клона мутировавших плазматических клеток – продуцентов амилоида. Тем не менее, несмотря на стойкую клиническую ремиссию обоих заболеваний у больного сохраняются бессимптомные псориазические бляшки, которые исходя из результатов гистологического исследования полученных микропрепаратов, содержат амилоид. То есть в активный период амилоидогенеза амилоид у данного больного откладывался также в амилоидные бляшки и сохранился до настоящего времени. Из этого следует, что процесс амилоидоклазии у данного больного не развился, и он так и остался носителем амилоида.

Представленный клинический случай интересен тем, что с точки зрения развития патологической анатомии амилоид способен индуцировать и поддерживать воспалительный процесс [13, 19], это означает, что у больного могут наблюдаться эпизоды локального воспаления в области амилоидных бляшек, обусловленные присутствием амилоида, которые могут расцениваться как обострения основного заболевания – псориаза. Кроме того, не исключено, что у больных с длительно протекающим псориазом может наблюдаться отложение амилоида как минимум в области псориазических бляшек. Учитывая, что амилоидоз, однажды начавшись, как правило, имеет склонность к генерализации процесса, обследование больных хроническим псориазом должно сопровождаться также диагностикой наличия возможного сопутствующего амилоидоза.

Образование иммуноглобулинов на современном уровне знаний молекулярной биологии объясняется как результат альтернативного сплайсинга первичной мРНК, позволяющий в процесс обучения иммунокомпетентных клеток получить антитела, максимально тропные к антигену. То есть клон плазматических клеток – продуцентов амилоида – образуется не в результате формирования мутаций в ДНК клетки, а в результате подбора такого варианта альтернативного сплайсинга, который приводит к образованию вторичного транскрипта мРНК, содержащего в себе нуклеотидную последовательность мономера амилоида в составе нового иммуноглобулина. Очевидно, что такой клон клеток не имеет специфичных для себя белковых маркеров, кроме одного – амилоидогенной последовательности аминокислот в продуцируемых иммуноглобулинах. Сами по себе иммуноглобулины не иммуногенны, поэтому выработать диагностические антитела к таким иммуноглобулинам вряд ли получится в близкой перспективе. Поэтому наиболее приемлемой стратегией поиска плазматических клеток продуцентов иммуноглобулина предшественника AL-амилоида представляется двойное окрашивание *in vitro* цельной крови конго красным и тиофлавином с последующей проточной люминесцентной

цитофотометрией. Плазматические клетки, содержащие амилоид, будут окрашены как конго красным, так и тиофлавином и, в отличие от нормальных плазматических клеток, станут светиться на двух длинах волн – конго красный 541 нм (изобестическая точка), тиофлавин 534 нм.

Выводы. У обследованного больного, несмотря на стойкую ремиссию псориаза и системного AL-амилоидоза в течение 12 лет после проведенного лечения мелфаланом в сочетании с трансплантацией аутологических стволовых клеток, наблюдается отложение амилоидных депозитов, по крайней мере, в пределах псориазных бляшек.

Литература

1. *Бадюкин В.В.* Вторичный системный амилоидоз у больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2001. № 4. С. 84-90.
2. Роль трансплантации аутологических гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов с системным AL-амилоидозом / *О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева, А.Г. Смирнова, В.В. Порунова и др.* // Клиническая онкогематология. 2023. Т. 16, № 2. С. 128–136.
3. *Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G.G. et al.* Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J Am Chem Soc.*, 2011, vol. 133(36), pp. 14160–14163, DOI: 10.1021/ja2017703.
4. *Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al.* Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 2018, vol. 25, no. 4, pp. 215–219. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
5. *Bu J., Ding R., Zhou L., Chen X., Shen E.* Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol.*, 2022, no. 13, 880201. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880201.
6. *Chiti F., Dobson C.M.* Amyloid formation by globular proteins under native conditions. *Nat. Chem. Biol.*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 15–22. DOI: 10.1038/nchembio.
7. *Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al.* Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood.*, 1996, vol. 88, no. 7, pp. 2801–2806.
8. *Dear A.J., Michaels T.C.T., Meisl G. et al.* Kinetic diversity of amyloid oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 22, pp. 12087–12094. DOI: 10.1073/pnas.1922267117.
9. *Desport E., Bridoux F., Sirac C., Delbes S. et al.* Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. Al amyloidosis [Digital]. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2012, no. 7, p. 54. DOI: 10.1186/1750-1172-7-54.
10. *Edlich R.F., Fisher A.L., Chase M.E., Brock C.M. et al.* 3rd. Modern concepts of the diagnosis and treatment of psoriasis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2009, vol. 28, no. 3, pp. 235–240. DOI: 10.1615/jenviropatholtoxiconcol.v28.i3.50.
11. *Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Buadi F.K. et al.* Stem cell transplantation compared with melphalan plus dexamethasone in the treatment of immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Cancer*, 2016, vol. 122, no. 14, pp. 2197–2205. DOI: 10.1002/cncr.30051.
12. *Griffiths C.E., Barker J.N.* Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9583, pp. 263–271. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
13. *Lee J.Y., Hall J.A., Kroehling L., Wu L. et al.* Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease. *Cell.*, 2020, vol. 180, no. 1, pp. 79–91.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.026.
14. *Matiiv A.B., Trubitsina N.P., Matveenko A.G. et al.* Amyloid and Amyloid-Like Aggregates: Diversity and the Term Crisis. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, vol. 85, no. 9, pp. 1011–1034. DOI: 10.1134/S0006297920090035.
15. *Nossent J.C., Gran J.T.* Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand. J. Rheumatol.*, 2009, vol. 38, no. 4, pp. 251–255. DOI: 10.1080/03009740802609558.
16. *Ortiz-Lopez L.I., Choudhary V., Bollag W.B.* Updated Perspectives on Keratinocytes and Psoriasis: Keratinocytes are More Than Innocent Bystanders. *Psoriasis (Auckl)*, 2022, no. 12, pp. 73–87. DOI: 10.2147/PTT.S327310.
17. *Perz J.B., Schonland S.O., Hundemer M., Kristen A.V. et al.* High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br. J. Haematol.*, 2004, vol. 127, no. 5, pp. 543–551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05232.x.
18. *Povirk L.F., Shuker D.E.* DNA damage and mutagenesis induced by nitrogen mustards. *Mutat. Res.*, 1994, vol. 318, no. 3, pp. 205–226. DOI: 10.1016/0165-1110(94)90015-9.
19. *Sack G.H. Jr.* Serum amyloid A – a review. *Mol. Med.*, 2018, vol. 24, no. 1, p. 46. DOI: 10.1186/s10020-018-0047-0.

20. *Sanchorawala V.* High-Dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis. *Acta Haematol.*, 2020, vol. 143, no. 4, pp. 381–387. DOI: 10.1159/000506498.

21. *Schjesvold F.H., Sjo M., Tangen J.M. et al.* Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved systemisk AL-amyloidose [High-dose treatment of systemic AL-amyloidosis with autologous stem cell support]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2008, vol. 128, no. 12, pp. 1392–1396.

ХУСАИНОВА АЙГУЛЬ АЙРАТОВНА – студентка IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (husainova.aigiul@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6561-7679>).

БОЙЧЕВ ВЯЧЕСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ – студент IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (boychev2121@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1204-5017>).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

Aigul A. KHUSAINOVA, Vyacheslav A. BOYCHEV, Vadim A. KOZLOV

PSORIASIS COMBINED WITH SYSTEMIC AMYLOIDOSIS: CLINICAL OBSERVATION

Key words: psoriasis, amyloidosis, Congo Red, thioflavin, melphalan, autologous stem cells.

Secondary amyloidosis is a frequent complication of chronic inflammatory processes. That is why comorbid conditions are possible in which the underlying disease is combined with systemic amyloidosis. Once started, secondary amyloidosis becomes an independent process that complicates the course of the underlying disease that caused it and often becomes the main cause of death of the patient.

The aim is to present a case report of psoriasis combined with systemic amyloidosis.

Material and methods. *The material was a clinical case of psoriasis combined with AL-amyloidosis in a 36-year-old patient who was in a state of persistent clinical remission for 12 years after treatment with melphalan in combination with the introduction of autologous stem cells. From the biopsy material of a psoriatic plaque, we made paraffin sections with a thickness of 5 microns, which were stained with hematoxylin and eosin, or hematoxylin and Congo Red, or thioflavin and subjected to light, polarization and luminescence microscopy.*

Results. *Amyloid deposits were found in the dermis of the patient's psoriatic plaque, which were detected by examining sections stained with Congo Red in polarized light and thioflavin under luminescent microscopy.*

Conclusions. *Despite a persistent clinical remission of systemic AL-amyloidosis, comorbid to preceding psoriasis, obtained as a result of the use of a modern pathogenetic method for treating such conditions – a course of melphalan in combination with autologous stem cell support – amyloid deposits in the psoriatic duty plaque were found in the examined patient.*

References

1. Badokin V.V. *Vtorichnyi sistemnyi amiloidoz u bol'nykh psoriaticheskim artritom* [Secondary systemic amyloidosis in patients with psoriatic arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2001, no. 4, pp. 84–90.
2. Pirogova O.V., Kudyasheva O.V., Smirnova A.G., Porunova V.V. et al. *Rol' transplantatsii autologichnykh gemopoieticheskikh stvolovykh kletok v lechenii patsientov s sistemnym AL amiloidozom* [The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of patients with systemic AL amyloidosis]. *Klinicheskaya onkologematologiya*, 2023, vol. 16, no. 2, pp. 128–136.
3. Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G.G. et al. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J Am Chem Soc*, 2011, vol. 133(36), pp. 14160–14163. DOI: 10.1021/ja2017703.
4. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 2018, vol. 25, no. 4, pp. 215–219. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
5. Bu J., Ding R., Zhou L., Chen X., Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol.*, 2022, no. 13, 880201. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880201.

6. Chiti F., Dobson C.M. Amyloid formation by globular proteins under native conditions. *Nat. Chem. Biol.*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 15–22. DOI: 10.1038/nchembio.
7. Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood.*, 1996, vol. 88, no. 7, pp. 2801–2806.
8. Dear A.J., Michaels T.C.T., Meisl G. et al. Kinetic diversity of amyloid oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 22, pp. 12087–12094. DOI: 10.1073/pnas.1922267117.
9. Desport E., Bridoux F., Sirac C., Delbes S. et al. Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. Al amyloidosis [Digital]. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2012, no. 7, p. 54. DOI: 10.1186/1750-1172-7-54.
10. Edlich R.F., Fisher A.L., Chase M.E., Brock C.M. et al. 3rd. Modern concepts of the diagnosis and treatment of psoriasis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2009, vol. 28, no. 3, pp. 235–240. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.v28.i3.50.
11. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Buadi F.K. et al. Stem cell transplantation compared with melphalan plus dexamethasone in the treatment of immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Cancer*, 2016, vol. 122, no. 14, pp. 2197–2205. DOI: 10.1002/cncr.30051.
12. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9583, pp. 263–271. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
13. Lee J.Y., Hall J.A., Kroehling L., Wu L. et al. Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease. *Cell.*, 2020, vol. 180, no. 1, pp. 79–91.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.026.
14. Matiiv A.B., Trubitsina N.P., Matveenko A.G. et al. Amyloid and Amyloid-Like Aggregates: Diversity and the Term Crisis. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, vol. 85, no. 9, pp. 1011–1034. DOI: 10.1134/S0006297920090035.
15. Nossent J.C., Gran J.T. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand. J. Rheumatol.*, 2009, vol. 38, no. 4, pp. 251–255. DOI: 10.1080/03009740802609558.
16. Ortiz-Lopez L.I., Choudhary V., Bollag W.B. Updated Perspectives on Keratinocytes and Psoriasis: Keratinocytes are More Than Innocent Bystanders. *Psoriasis (Auckl)*, 2022, no. 12, pp. 73–87. DOI: 10.2147/PTT.S327310.
17. Perz J.B., Schonland S.O., Hundemer M., Kristen A.V. et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br. J. Haematol.*, 2004, vol. 127, no. 5, pp. 543–551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05232.x.
18. Povirk L.F., Shuker D.E. DNA damage and mutagenesis induced by nitrogen mustards. *Mutat. Res.*, 1994, vol. 318, no. 3, pp. 205–226. DOI: 10.1016/0165-1110(94)90015-9.
19. Sack G.H. Jr. Serum amyloid A – a review. *Mol. Med.*, 2018, vol. 24, no. 1, p. 46. DOI: 10.1186/s10020-018-0047-0.
20. Sancharawala V. High-Dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis. *Acta Haematol.*, 2020, vol. 143, no. 4, pp. 381–387. DOI: 10.1159/000506498.
21. Schjesvold F.H., Sjo M., Tangen J.M. et al. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved systemisk AL-amyloidose [High-dose treatment of systemic AL-amyloidosis with autologous stem cell support]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2008, vol. 128, no. 12, pp. 1392–1396.

AIGUL A. KHUSAINOVA – 4th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (husainova.aigul@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6561-7679>).

VYACHESLAV A. BOYCHEV – 4th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (boychev2121@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1204-5017>).

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

Формат цитирования: Хусаинова А.А., Бойчев В.А., Козлов В.А. Псориаз, сочетанный с системным амилоидозом: клиническое наблюдение [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 116–125. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/12>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-116-125.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Л.А. Балькова, Н.Ю. Пшеничная, Х.Г. Омарова, Д.Ю. Пушкарь, К.Я. Заславская, Д.Н. Земсков, А.В. Таганов, П.А. Белый, А.В. Горелов, Е.Д. Козлов, О.И. Шепелева, В.И. Прекина, Е.В. Семенова**
ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ НЕТЯЖЕЛОГО COVID-19
У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ: В ФОКУСЕ МОЛНУПИРАВИР 1
- А.В. Голенков**
ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УБИЙСТВ В ЧУВАШИИ (2011–2020 ГОДЫ) 16
- С.А. Залеская, Е.А. Зубарева, Ю.Э. Доброхотова, Л.И. Ильенко, А.Н. Сенча, А.Л. Кореев**
НОВЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ «МАТЬ–
ПЛАЦЕНТА–ПЛОД» 24
- С.И. Павлова, В.Р. Прокопьева, О.И. Милова, А.А. Павлов**
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ У ДЕТЕЙ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ 33
- Д.Г. Семенухин, И.С. Бурашникова, А.М. Карпов, О.В. Башмакова**
ВЛИЯНИЕ ГИДРОКСИЗИНА НА АКАТИЗИЮ
И ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИПСИХОТИКОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ 42

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А. Багдасарян, Е.В. Блинова, Е.А. Куторкина, В.А. Пакина, А.А. Епишкина, О.М. Тумутолова, Е.В. Богословская, Е.В. Семелева, И.В. Федосейкин, Д.С. Блинов**
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ АНТИ-EGFR ДЕЙСТВИЕ
НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 9-ДИГИДРОАКРИДОНА 50
- А.Е. Боков, Н.Ю. Орлинская, А.А. Булкин, Д.Я. Алейник, И.Н. Чарыкова, М.Н. Егорихина, В.В. Антошина**
ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ
КЛЕТОК ПРИ КОСТНОЙ ПЛАСТИКЕ КСЕНОГЕННЫМИ БИОМАТЕРИАЛАМИ 58
- Е.С. Гозман**
ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БОЛЬШОГО САЛЬНИКА
ПРИ ПОГРАНИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ 74
- Е.А. Григорьева, В.С. Дедикина, Р.Д. Михейкин, С.А. Михайлов, А.Р. Гердаева, В.С. Гордова, В.Е. Сергеева, Н.В. Смирнова**
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВОДРОАСТВОРИМОГО КРЕМНИЯ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ 84
- Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, С.Л. Аджихметова**
ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ОМЕЛЫ БЕЛОЙ
НА ИЗМЕНЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ
В МИОКАРДЕ У ЖИВОТНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ 94

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Е.Е. Николаев, Ф.В. Орлов, Е.Л. Николаев, А.С. Велиляева, Р.Б. Хаятов**
ФЕНОМЕН СИМУЛИРОВАНИЯ СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 102
- А.А. Хусаинова, В.А. Бойчев, В.А. Козлов**
ПСОРИАЗ, СОЧЕТАННЫЙ С СИСТЕМНЫМ АМИЛОИДОЗОМ:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 116