

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
29
Vol.

№ 4, 2022



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.
ВОССОЗДАН В 1993 Г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 29, № 4, 2022

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 29, #4, 2022

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Италия);

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета РФФИ, эксперт РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия)

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного

го бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червеняк Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щетле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийр Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики фе-

дерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербурге, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.08.2022

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Managing Editor

Lida K. Kovaleva — *Cand. Sci. (Biology)*, Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

EDITORIAL BOARD

Igor A. Anikin — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Deputy Director, V. I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia);

Ilya M. Bykov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Gian C. Di Renzo — Professor, Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Medicine, University of Perugia (Perugia, Italy);

Vladimir M. Durlshter — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced

Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Head of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).

Sergey G. Kanorskiy — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Andrei D. Kaprin — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician; Managing Director of the National Medical Research Centre of Radiology; Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, North State Medical University (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology, Faculty of Advanced Training and Professional Re-

training of Specialists, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia);

Anatoly V. Kubyshkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Regional Expert Council of the RFFR, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University" (Simferopol, Russia)

Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the S. N. Davidenkov Department of Neurology, Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology, Institute of Post-Graduate Education, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis, A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof., RAS Academician, Head of the Laboratory of General Physiology, Department of General Physiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskiy (honorary editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Human Physiology at the

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College, Cornell University (New York, USA);

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — Prof., Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany);

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkirimov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatti — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Anatoliy T. Bykov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia);

Natalya E. Ivanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Scientific Department, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Tatyana A. Kovelina — *Dr. Sci. (Philos.)*, Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Irina I. Kutsenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Visual Diagnostics, Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Yulia A. Stepanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor' A. Tolmachyev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia);

Lubov A. Kharitonova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Childhood Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

Eduard R. Charchyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (Executive Secretary) — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Director, Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 August 2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е. В. Жданова, Е. В. Рубцова

Опыт внедрения пилотного проекта «Искусственный интеллект»
в работе участкового терапевта на территории Ямало-Ненецкого автономного округа:
пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование 14

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

П. А. Галенко-Ярошевский, К. В. Целуйко, И. И. Павлюченко, В. К. Леонтьев,
А. В. Задорожний, В. Л. Попков, С. А. Лебедева, А. В. Зеленская, М. А. Задорожний,
В. Я. Зобенко

Влияние традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте
и новой инъекционной формой Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной
системы эритроцитов при экспериментальном пародонтите у крыс 32

А. В. Шулепов, И. А. Шперлинг, Ю. В. Юркевич, Н. В. Шперлинг, М. В. Виноградов,
А. С. Коуров, П. А. Романов, С. Б. Васильев

Микроциркуляторный статус и метаболическая активность тканей после локального
введения аутологичной плазмы на модели взрывной раны мягких тканей у крыс 53

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

К. А. Попов, Я. Е. Денисова, И. М. Быков, И. Ю. Цымбалюк, Г. А. Ермакова,
А. Г. Завгородняя, А. С. Шевченко

Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного
синдрома 75

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А. В. Бурлуцкая, А. В. Статова, О. В. Долбнева, И. И. Борлакова, Ю. В. Писоцкая,
Д. В. Устюжанина

Эозинофильный эзофагит у детей: клинические случаи 94

В. П. Потапов, Ю. С. Пышкина, Э. Ш. Исламова, А. В. Мальцева, Л. А. Моисеенкова

Диагностика и лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава: клинический случай ... 107

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

А. Н. Анипченко, Е. В. Черногорова, А. С. Аллахвердян, Н. Н. Анипченко

Современные возможности и роль рентгеноскопии пищевода и желудка
при выборе хирургической тактики лечения ахалазии кардии 123

ORIGINAL ARTICLES

PREVENTIVE MEDICINE

Ekaterina V. Zhdanova, Elena V. Rubtsova

Implementing an artificial intelligence system in the work of general practitioner in the Yamalo-Nenets autonomous okrug: Pilot cross-sectional screening observational study ··· 14

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Kristina V. Tseluiko, Ivan I. Pavlyuchenko, Valery K. Leontiev, Andrey V. Zadorozhny, Viktor L. Popkov, Svetlana A. Lebedeva, Anait V. Zelenskaya, Mark A. Zadorozhny, Vladimir Y. Zobenko

Effect of traditional drug therapy and its combination with Soderm®-Forte and new injectable form of Rexod® on the antioxidant-prooxidant red blood cell system in rats with experimental periodontitis ··· 32

Aleksandr V. Shulepov, Igor A. Shperling, Yuri V. Yurkevich, Nataliya V. Shperling, Mikhail V. Vinogradov, Anton S. Kourov, Pavel A. Romanov, Stanislav B. Vasiliev

Microcirculatory Status and Metabolic Activity of Tissues after Local Administration of Autologous Plasma on the Model of Explosive Soft Tissue Wound in Rats ··· 53

TOPICAL ARTICLE

Konstantin A. Popov, Yana E. Denisova, Ilya M. Bykov, Igor Yu. Tsymbalyuk, Galina A. Ermakova, Anna G. Zavgorodnyaya, Alexey S. Shevchenko

The role of the pyruvate dehydrogenase complex in the development of ischemic-reperfusion syndrome ··· 75

CLINICAL CASES

Alla V. Burlutskaya, Anastasia V. Statova, Olga V. Dolbneva, Ilyana I. Borlakova, Julia V. Pisotskaya, Diana V. Ustyuzhanina

Eosinophilic esophagitis in children: clinical cases ··· 94

Vladimir P. Potapov, Yuliya S. Pyshkina, Elmira Sh. Islamova, Arina V. Maltceva, Lyudmila A. Moiseenkova

Diagnosis and treatment of temporomandibular arthrosis: a clinical case ··· 107

SHORT COMMUNICATION

Alexey N. Anipchenko, Elena V. Chernogorova, Alexander A. Allakhverdyan, Natalya N. Anipchenko

Current role and potential of oesophageal and gastric fluoroscopy in the choice of surgical treatment for achalasia of cardia ··· 123

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА «ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ» В РАБОТЕ УЧАСТКОВОГО ТЕРАПЕВТА НА ТЕРРИТОРИИ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА: ПИЛОТНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ СКРИНИНГОВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. В. Жданова, Е. В. Рубцова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Раннее выявление факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет важнейшее значение для профилактики возникновения ССЗ и развития их осложнений. Для выявления факторов риска ССЗ можно использовать системы искусственного интеллекта (ИИ), способные к обучению, обобщению и выводу. ИИ за короткий срок обрабатывает огромные массивы данных и выдает готовую информацию.

Цель исследования — оценить эффективность использования программы ИИ для выявления факторов риска ССЗ у пациентов в практике участкового врача-терапевта.

Методы. В исследование включены данные 1778 электронных амбулаторных карт пациентов старше 18 лет, прикрепленных к одному участку амбулаторного-поликлинического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа «Муравленковская городская больница». Исследование проведено в четыре этапа. Первым этапом выполнено предварительное «обучение» программы «Искусственный интеллект» многочисленными шкалами оценки риска ССЗ. Платформой для ее работы явилась программа прогнозной аналитики и управления рисками Webiomed (компания «К-Скай», Россия). Второй этап: анализ медицинской информации для выявления факторов риска ССЗ по шкале относительного риска для пациентов младше 40 лет и шкалы SCORE для пациентов старше 40 лет. Третий этап: специалист проанализировал имеющуюся ранее и полученную новую информацию о каждом пациенте. По результатам третьего этапа исследования были сформированы 4 группы риска ССЗ (низкий, средний, высокий и очень высокий). Четвертым этапом впервые выявленные пациенты с высоким риском ССЗ, ранее не состоявшие на диспансерном учете, направлены на дополнительное клинико-лабораторное и инструментальное дообследование, консультации специалистов. Получены статистические данные в абсолютном и процентном отношении. Статистическая обработка результатов осуществлена компьютерной программой системы поддержки принятия врачебных решений. Визуализация контента осуществлялась в электронных таблицах и диаграммах.

Результаты. На основании выявленных данных ИИ разделил всех пациентов на группы риска по ССЗ, а также указал на неучтенные факторы. ИИ подтвердил очень высокий и высокий риск ССЗ по SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) у 623 человек,

которые уже состояли на диспансерном учете у терапевта, кардиолога и получали соответствующую терапию. ФР, которые ранее не были учтены при постановке диагноза, были зафиксированы у 41 (11,5%) пациента из группы очень высокого риска и 37 (12,7%) пациентов с высоким риском. Система ИИ впервые выявила высокий риск ССЗ у 29 человек, который ранее не наблюдался участковым терапевтом и другими узкими специалистами по причине редкого обращения в медицинские учреждения. Эти пациенты были обнаружены системой ИИ по результатам периодических и предварительных медицинских осмотров (35%), после курса терапии других заболеваний в условиях круглосуточного стационара (31%), при обращении к узким специалистам (17%), при оформлении медицинского заключения на вождение транспортного средства (12%), при получении справки в бассейн (3%) или на оружие (2%). Среди впервые выявленных пациентов с высоким риском ССЗ основную группу составили мужчины — 24 человека (82%) и только 5 женщин (8%). Все эти лица были трудоспособного возраста от 40 до 50 лет. С целью подтверждения полученной информации врачом-куратором впоследствии назначено дообследование пациентов, в результате которого только у 1 человека (3%) была исключена соматическая патология.

Заключение. Эффективность использования программы ИИ составила 97%. Постоянный мониторинг всех параметров электронных историй болезни и амбулаторных карт в короткое время позволяет выявить наличие ФР при любом обращении человека в медицинское учреждение (профилактические и периодические медицинские осмотры, плановая диспансеризация, обращение к узким специалистам и т.д.) и формировать группы риска по ССЗ. Данный мониторинг дает возможность эффективного медицинского контроля за трудоспособным контингентом.

Ключевые слова: факторы риска, группы риска, сердечно-сосудистые заболевания, искусственный интеллект в медицине, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жданова Е.В., Рубцова Е.В. Опыт внедрения пилотного проекта «Искусственный интеллект» в работе участкового терапевта на территории Ямало-Ненецкого автономного округа: пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31>

Поступила 12.07.2021

Принята после доработки 20.05.2022

Опубликована 29.08.2022

IMPLEMENTING AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE SYSTEM IN THE WORK OF GENERAL PRACTITIONER IN THE YAMALO-NENETS AUTONOMOUS OKRUG: PILOT CROSS-SECTIONAL SCREENING OBSERVATIONAL STUDY

Ekaterina V. Zhdanova, Elena V. Rubtsova*

*Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia*

ABSTRACT

Background. Early identification of risk factors (RF) associated with cardiovascular diseases (CVD) is essential for the prevention of CVDs and their complications. CVD risk factors can be identified using Artificial Intelligence (AI) systems, which are capable of learning, analyzing and drawing conclusions. The advantage of AI systems consists in their capacity to process large amounts of data over a short period of time and produce ready-made information.

Objectives. Evaluation of the efficiency of implementing an AI software application by a general practitioner for identifying CVD risk factors.

Methods. The study included data from 1778 electronic medical histories of patients aged over 18, assigned to an outpatient and polyclinic department of Muravlenkovskaya Gorodskaya Bolnitsa (Muravlenko municipal hospital), Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (Russia). The study was conducted in four stages. The first stage involved a preliminary training of the Artificial Intelligence (AI) system under study using numerous CVD risk assessment scales. The Webiomed predictive analytics and risk management software by K-SkAI, Russia, was selected as a platform for this purpose. The second stage included an analysis of medical data to identify CVD risk factors according to the relative risk scale for patients under 40 and the SCORE scale for patients over 40. At the third stage, a specialist analyzed the previous and new information received about each patient. According to the results of the third stage, four risk groups for CVD (low, medium, high and very high) were formed. At the fourth stage, newly diagnosed patients with a high risk of CVD, who had not been previously subject to regular medical check-up, were directed for additional clinical, laboratory and instrumental follow-up examination and consultations of relevant specialists. Statistical data in absolute terms and as a percentage were obtained. Statistical processing of the results was carried out by a computer program aimed at medical decision support. Content visualization was performed in spreadsheets and charts.

Results. Based on the data obtained, the AI system under study divided all patients into CVD risk groups and identified uncounted factors. The AI system confirmed a high and very high risk of CVD according to SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) in 623 people, who were already receiving appropriate cardiological assistance. The RFs that had not previously been taken into account in the diagnosis were recorded in 41 (11.5%) patients from the very high-risk group and in 37 (12.7%) high-risk patients. The AI system identified a high risk of CVD in 29 people who had not been previously under care of a general practitioner or other specialists due to their infrequent visits to health care facilities. These patients were detected by the AI system following periodic and preliminary medical check-ups (35%), full in-patient treatment for other diseases (31%), when seeking help of other specialists (17%), as well as when obtaining a medical certificate for a driving license (12%), admission to a swimming pool (3%) or possessing a weapon (2%). In a group with the newly diagnosed patients at a high risk of CVD, men dominated (24 persons, 82%) and women comprised only 8% (5 persons). All these people were of working age between 40 and 50. In order to confirm the information received, the supervising physician subsequently referred patients for a follow-up examination, as a result of which only 1 person (3%) was not diagnosed with a somatic pathology.

Conclusion. The efficiency of the AI system under study comprised 97%. Permanent monitoring of all parameters of electronic medical histories and outpatient records is an efficient method for timely identification of RF at any visit of a person to a health care facility (preventive and periodic medical examinations, regular check-ups, specialist consultations, etc.) and their assignment to respective CVD risk groups. Such monitoring ensures an effective medical supervision of able-bodied populations.

Keywords: risk factors, risk groups, cardiovascular diseases, artificial intelligence in medicine, prevention of cardiovascular diseases, hfnm

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zhdanova E.V., Rubtsova E.V. Implementing an Artificial Intelligence System in the Work of General Practitioner in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug: Pilot Cross-sectional Screening Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31>

Received 12.07.2021

Adopted after revision 20.05.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и внедрение технологий искусственного интеллекта (ИИ) сегодня является приоритетной задачей для многих стран мира [1, 2]. Рост интереса к ИИ обусловлен сразу несколькими трендами: появление мощных графических процессоров и рост вычислительной мощности современных компьютеров, развитие облачных вычислений, взрывной рост больших баз данных. Эти технологии дали возможность выполнять автоматизированное машинное обучение с высокой точностью получаемых моделей, что, в свою очередь, открыло многочисленные примеры успешной автоматизации процессов и перспектив цифровой трансформации с возможностью сокращения затрат на здравоохранение.

В России цифровая трансформация здравоохранения определена как одна из ключевых задач и производится в рамках Национального проекта «Здравоохранение». Утвержденная Указом Президента России № 490 от 10.10.2019 г. Национальная стратегия развития искусственного интеллекта (ИИ) в Российской Федерации (РФ) на период до 2030 г. направлена на становление РФ как одной из стран-лидеров в области ИИ. Главное отличие систем ИИ от простых автоматизированных алгоритмов заключается в его способности к обучению, он анализирует большие объемы информации и делает выводы в достаточно короткие временные промежутки. В настоящее время есть результаты успешного использования ИИ для диагностики онкологических заболеваний [3–5]. ИИ осуществляет предварительную обработку снимков, сегментацию изображений для выделения исследуемых объектов диагностики и классификацию этих объектов для дифференцировки

злокачественных или доброкачественных новообразований. Анализ мониторинга различных параметров жизнедеятельности пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, позволяет оценить прогноз и скорректировать лечебную тактику [6, 7].

В настоящее время в нашей стране назрела необходимость использования инновационных технологий и в кардиологии, так как распространенность сердечно-сосудистой патологии (ССП) как основной причины смертности в РФ растет с каждым годом, как и во всем мире в целом [8, 9]. Согласно данным официальной статистики около 40% людей в России умирают в активном трудоспособном возрасте (25–64 года)¹ [10, 11]. Существующие методы лечения заболеваний сердца и сосудов (медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические) не приводят к полному излечению. Смертность мужчин трудоспособного возраста от ишемической болезни сердца (ИБС) в России выше [11], чем, например, во Франции, более чем в 10 раз [4, 6]. Основная причина высоких показателей смертности — это низкая выявляемость заболеваний на ранних стадиях, низкая приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций по профилактике ССЗ. Что касается многих клинических общемировых рекомендаций, то в них есть четкое понимание последовательности действия врача, которое направлено на оценку объективных данных, выявление ФР у конкретного пациента и только затем решение вопроса по снижению риска ССЗ [12, 13].

Для выполнения данных рекомендаций в России пока существуют барьеры, которые сводят практически на нет полное соблюдение этих правил. Во-первых, в настоящее время для оценки

¹ Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. Под. ред. Г.К. Оксенойт. М.: Росстат. 2017. 263 с.

сердечно-сосудистого риска существует более 40 шкал, использование даже нескольких из них во время приема пациента участковым врачом-терапевтом невозможно. Тем более врач в сегодняшнее время — это перегруженный специалист. У 70% врачей объем нагрузки увеличился без роста численности персонала. 50% опрошенных врачей жалуются на увеличение объема работы, которое не связано с лечением пациентов [14, 15]. Полноценно оценить риск ССЗ во время рутинного, пятнадцатиминутного, а зачастую и более короткого приема обратившегося за медицинской помощью пациента у врача нет даже физической возможности. Он тратит колоссальное время на оформление документации. Таким образом, бумажная работа занимает до 80% от всего времени приема пациента [16, 17].

Для предотвращения развития ССП, ее негативных последствий и для улучшения общего прогноза здоровья путем раннего выявления и коррекции факторов риска ССЗ может быть использован ИИ [18–20]. Система «Искусственный интеллект» (ИИ)² была разработана в рамках федеральных проектов «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» и «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)» для повышения эффективности донозологической диагностики, первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Разработчиком первого пилотного проекта в России системы ИИ является платформа прогнозной аналитики и управления рисками Webiomed, компания «К-Скай» (система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) Webiomed). Инновационный центр «Сколково», Сколковский институт науки и техники, (2019). Проект зарегистрирован Росздравнадзором как программное медицинское изделие³. СППВР Webiomed ИИ — облачная система, способная интегрировать все медицинские информационные системы города, включающая электронные карты амбулаторного пациента, истории болезни всех стационарных отделений, а также все данные клиничко-диагностических подразделений городской больницы. Затем происходит обработка обезличенной медицинской информации, получаемой при любом посещении пациентом ЛПУ. Система получает сведения из медицинских электронных карт в автоматическом режиме, включая неструктурированные данные, анализи-

рует электронные карты методами ИИ (электронные аналитические системы и машинное обучение). Программа самостоятельно проводит анализ данных о состоянии здоровья пациентов, применяя различные методы анализа, включая внесенные в нее многочисленные шкалы оценки риска и методы искусственного интеллекта, использует два подхода в обработке данных: алгоритмический и нейронные сети, что позволяет обработать большие объемы информации в быстром режиме [23, 24]. Полученную информацию ИИ направляет врачу-куратору пилотного проекта. После сравнения имеющихся ранее данных и полученной новой информации по каждому пациенту специалист дает обратную связь ИИ. Автоматически проанализировав электронную медицинскую карту пациента, система отправляет пакет деперсонифицированных данных в Webiomed через открытые API (application programming interface) системы. На основании обработанной информации система выявляет факторы риска ССЗ, автоматически разделяя пациентов на группы, делает предположение о наличии тех или иных заболеваний и общую оценку рисков каждого пациента по укрупненным нозологическим группам [21–23].

Цель исследования — оценка эффективности использования программы ИИ в выявлении факторов риска ССЗ у пациентов в практике участкового врача-терапевта.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование 1778 взрослых людей в возрасте старше 18 лет, прикрепленных к одному терапевтическому участку лечебно-профилактического учреждения.

Условия проведения исследования

Анализ полученных данных проводился на базе амбулаторно-поликлинического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа «Муравленковская городская больница» (ГБУЗ ЯНАО «Муравленковская ГБ»). Настоящее исследование проводилось с февраля по май 2019 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Основным критерием включения пациентов в изучаемую группу выступал факт прикрепления взрослых людей к одному терапевтическому

² Платформа предиктивной аналитики и управления рисками в здравоохранении на основе машинного обучения. Available: https://files.sk.ru/navigator/company_files/1122678/1595485799_Webiomed.pdf

³ Платформа прогнозной аналитики и управления рисками в здравоохранении на основе машинного обучения Webiomed. Available: <https://leader.orgzdrav.com/storage/app/uploads/public/626/534/bb9/626534bb93cd8859825910.pdf>

участку лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) города. Наличие электронной амбулаторной карты; возраст старше 18 лет; наличие информированного добровольного согласия.

Критерии не включения

Критерии не включения: возраст моложе 18 лет.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

С использованием программы ИИ анализировали сведения из электронной амбулаторной карты и истории болезни, заносимые при любом обращении пациента за медицинской помощью в ЛПУ в течение последних двух лет. ИИ извлекал из компьютерной сети информацию о предполагаемых факторах риска ССЗ: данные анамнеза (гиподинамия, табакокурение, злоупотребление алкоголем, отягощенный наследственный анамнез по ССЗ и СД); клинически подтвержденные ССЗ (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (ОКС), операции реваскуляризации коронарных и других артерий, мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность); данные физикального осмотра с измерением антропометрических и клинических параметров; данные стандартных общеклинических анализов крови и мочи, биохимического профиля (уровень глюкозы и показатели липидограммы (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды)).

Подбор участников в группы

Выборка участников исследования формировалась сплошным методом на основании анализа амбулаторных карт в соответствии с заданными критериями.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной конечной точкой исследования являлось определение с использованием программы ИИ статистически значимых результатов калькуляции оценки риска сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет с помощью шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) у пациентов старше 40 лет. Для людей младше 40 лет использовалась шкала относительного риска. По полученной ИИ информации о выявленных факторах риска врачом-куратором проводилась сверка с имеющейся ранее медицинской информацией по каждому из пациентов.

Дополнительные показатели исследования

При впервые выявленном факторе риска ССЗ пациенту дополнительно проводилось инстру-

ментальное исследование (Эхо КГ, УЗИ сосудов нижних конечностей) с последующей консультацией узких специалистов.

Методы измерения целевых показателей

Первым этапом выполнено предварительное обучение программы «Искусственный интеллект» с использованием шкал оценки риска ССЗ (SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)). Платформой для ее работы явилась программа прогнозной аналитики и управления рисками Webiomed, компания «К-Скай» (система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) Webiomed). Инновационный центр «Сколково», Сколковский институт науки и техники (2019).

Вторым этапом ИИ проанализировал всю медицинскую информацию о пациенте, заносимую при любом его обращении в ЛПУ в течение последних двух лет. Извлечение из компьютерной сети данных о предполагаемых факторах риска ССЗ, интеграция, обработка обезличенной медицинской информации и отправка пакета деперсонифицированных данных в Webiomed через открытые API (application programming interface) системы врачу-куратору пилотного проекта проводились в автоматическом режиме двумя подходами: алгоритмический и нейронные сети, что позволило обрабатывать большие объемы информации в быстром режиме.

У каждого пациента производилась выверка критериев риска сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и шкал относительного риска. Обследование проводилось в соответствии с Российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [17]. Этими показателями являлись: возраст (мужчины старше 45 лет, женщины старше 55 лет), наличие наследственной предрасположенности, курение, злоупотребление алкоголем, артериальная гипертензия, избыток массы тела (индекс массы тела более 30 кг/м², окружность талии более 102 см у мужчин, более 88 см у женщин), изменения в биохимическом анализе крови: уровень общего холестерина более 5,2 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности более 4,1 ммоль/л, глюкозы более 5,5 ммоль/л.

На третьем этапе специалист проанализировал имеющуюся ранее и полученную новую информацию о каждом пациенте. Отправка обратной связи ИИ в виде подтверждения или отрицания выявленных факторов риска ССЗ. По результатам третьего этапа исследования были сформированы 4 группы риска ССЗ (низкий, средний, высокий и очень высокий).

Четвертым этапом впервые выявленные пациенты с высоким риском ССЗ, ранее не состоявшие на диспансерном учете, направлены на дополнительное клинико-лабораторное и инструментальное дообследование, консультации специалистов.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования путем стратификации до начала исследования были использованы все показатели общей компьютерной базы ЛПУ по пациентам одного терапевтического участка. Анализировались параметры пациентов с риском ССЗ, обращавшихся за медицинской помощью на амбулаторном и госпитальном этапе.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование выполнено сплошным методом на основе изучения генеральной совокупности путем извлечения информационной программой «ИИ» СППВР Webiomed из общей базы ЭМК информации о факторах риска ССЗ у пациентов, прикрепленных к одному из территориальных участков городской поликлинической службы.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена компьютерной программой «ИИ» СППВР Webiomed. При анализе использован пакет программ для работы с таблицами Microsoft Excel (Microsoft Office, США). Программа

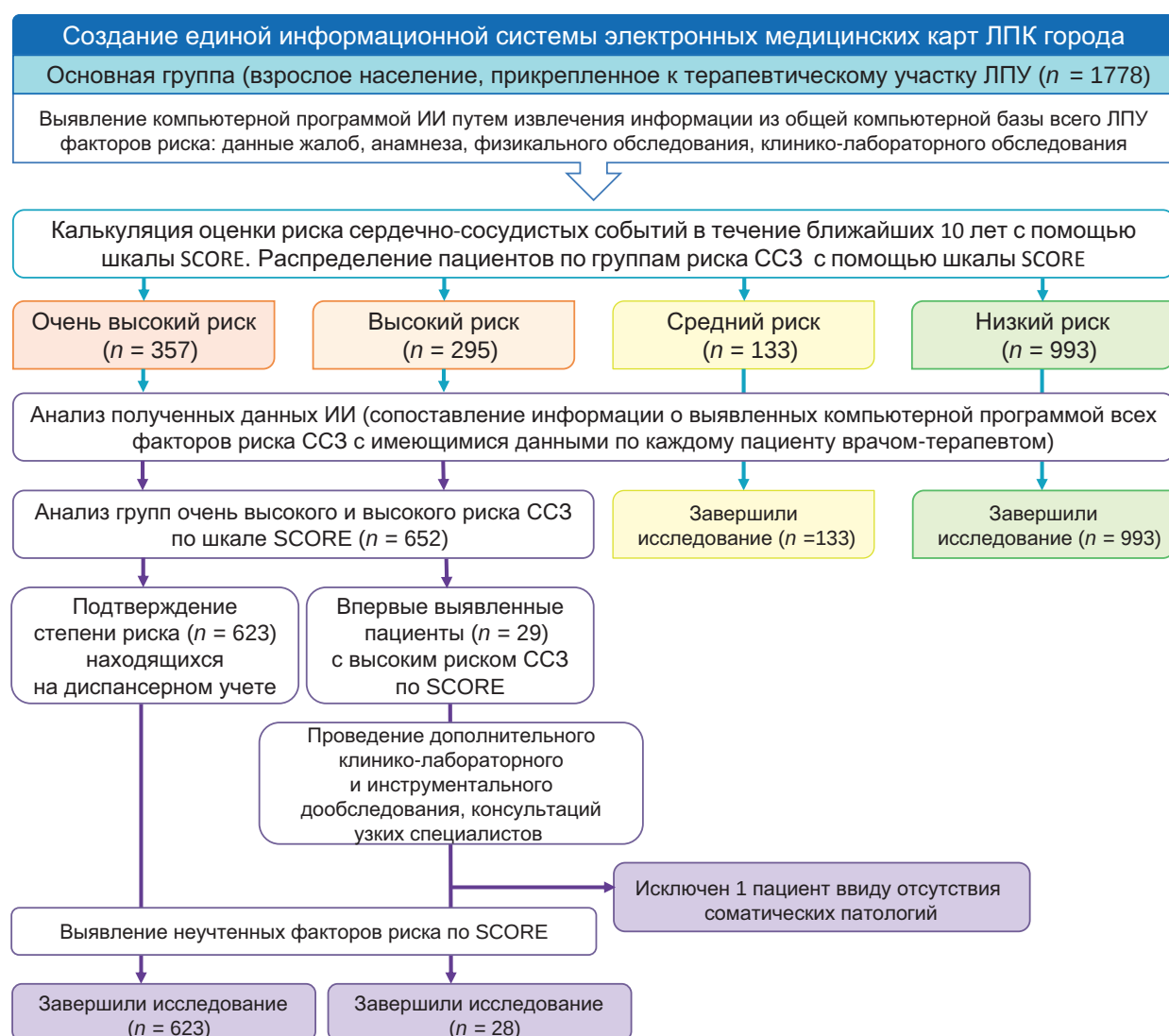


Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; SCORE — шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: CVD — cardiovascular diseases. SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation scale.

ИИ использовала обезличенные общие данные электронных карт прикрепленного к терапевтическому участку населения в зависимости от группы риска, пола, возраста, наличия неучтенных факторов и т.д. Система извлекла из всей имеющейся компьютерной базы всю медицинскую информацию, полученную при любом обращении человека в ЛПУ. Проведен подсчет выявленных факторов риска ССЗ и сформированы группы риска по SCORE и шкале относительного риска. Результат получен в абсолютном и процентном отношении. На основании полученных статистических данных были рассчитаны экстенсивные показатели (ЭП) вероятной заболеваемости и возможных осложнений, показатели наглядности (ПН) и соотношения (ПС), а также проведена оценка достоверности различий статистических величин. Накопление первичной информации, ее обработка, визуализация контента на основе полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах с последующим построением диаграмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Принципы формирования выборки исследования, а также блок-схема дизайна исследования представлены на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

В зависимости от наличия факторов риска ССЗ пациенты были распределены на 4 группы.

Группа очень высокого риска (ОВР) ССЗ — отнесено 357 пациентов с доказанной ССП: ИМ, ОКС, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ише-

мическая атака, аневризма аорты, периферический атеросклероз, подтвержденная атерома при коронароангиографии или ультразвуковой доплерографии сонных артерий; СД с поражением органов-мишеней; хронические болезни почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²; риск по SCORE ≥ 10%.

В *группу высокого риска (ВР) ССЗ* вошли 295 пациентов со значительной гиперхолестеринемией (общий холестерин >8 ммоль/л), семейной гиперхолестеринемией, АД ≥180/110 мм рт. ст.; СД без поражения органов-мишеней (исключая молодых с СД 1-го типа); ХБП со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²; риск по SCORE ≥5 и <10%.

В *группу среднего риска (СР) ССЗ* вошли 133 пациента с небольшим повышением общего холестерина (>5, но <8 ммоль/л), АД <180/110 мм рт. ст.; при отсутствии в анамнезе СД и ХБП; риск по SCORE ≥1 и <5%.

В *группу низкого риска (НР) ССЗ* вошли 993 человека молодого возраста без ФР ССЗ; риск по SCORE <1.

Основные клинические данные и результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Особое внимание уделено группам очень высокого и высокого риска ССЗ.

Основной результат исследования

Согласно полученным данным гендерный и возрастной состав групп был сопоставим. Степени риска ССЗ среди прикрепленного к участку населения по результатам анализа ИИ приведены в таблице 2.

Очень высокий риск ССП был зафиксирован у 357 человек (20%). Среди них оказались 254 мужчины (71%) и 103 женщины (29%) (рис. 2).

Таблица 1. Основные клинические данные и результаты лабораторных исследований пациентов, включенных в анализ (n = 1778)

Table 1. Main clinical and laboratory findings of patients included in the analysis (n = 1778)

Показатели	Риск сердечно-сосудистых заболеваний			Очень высокий риск	p-value
	низкий риск	средний риск	высокий риск		
Возраст (годы)	34,25 ± 7,70	49,25 ± 10,00	65,73 ± 11,70	69,25 ± 7,40	0,3
ИМТ (кг/м ²)	27,60 ± 4,15	29,61 ± 6,22	32,77 ± 13,82	31,82 ± 4,24	0,34
Объем талии (см)	99,57 ± 7,72	102,41 ± 12,56	107,92 ± 14,30	100,47 ± 7,42	0,80
САД (мм рт. ст.)	123,83 ± 11,66	132,63 ± 18,88	148,28 ± 17,35	120,75 ± 13,56	0,04
ДАД (мм рт. ст.)	73,75 ± 7,44	89,33 ± 11,55	93,43 ± 10,97	72,75 ± 7,44	0,01
Общий холестерин (ммоль/л)	4,91 ± 1,50	5,77 ± 1,25	6,76 ± 1,39	6,25 ± 1,69	0,36
Триглицериды (ммоль/л)	1,10 ± 0,21	1,68 ± 1,42	1,89 ± 0,72	1,90 ± 0,23	0,35
ЛПНП (ммоль/л)	3,65 ± 0,69	4,75 ± 1,21	5,95 ± 1,07	5,94 ± 0,69	0,462

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Note: BMI — Body Mass Index, SBP — Systolic Blood Pressure, DBP — Diastolic Blood Pressure, LDL — Low Density Lipoproteins.

Таблица 2. Степени риска ССЗ среди прикрепленного к участку населения по результатам анализа ИИ
 Table 2. CVD risk levels among the patients according to the AI analysis

Степени риска ССЗ (по шкале SCORE)	Всего, <i>n</i> (% от общего числа пациентов)	Мужчин	Женщин	Распределение по возрасту
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i> (%)
Очень высокий риск ($\geq 10\%$)	357 (20%)	254	103	20–30 лет: 0 31–40 лет: 17 (4.8%) 41–50 лет: 69 (19.3%) 51–60 лет: 67 (18.8%) 61–70 лет: 185 (51.8%) 71 год и старше: 19 (5.3%)
Высокий риск (≥ 5 и $< 10\%$)	295 (17%)	168	127	20–30 лет: 1 (0.3%) 31–40 лет: 34 (11.5%) 41–50 лет: 68 (23.1%) 51–60 лет: 97 (32.9%) 61–70 лет: 87 (29.5%) 71 год и старше: 8 (2.7%)
Средний риск (≥ 1 и $< 5\%$)	133 (7%)	59	74	20–30 лет: 14 (11%) 31–40 лет: 31 (23%) 41–50 лет: 72 (54%) 51–60 лет: 11 (8%) 61–70 лет: 5 (4%) 71 год и старше: 0
Низкий риск ($< 1\%$)	993 (56%)	491	502	20–30 лет: 679 (68.4%) 31–40 лет: 206 (20.7%) 41–50 лет: 104 (10.5%) 51–60 лет: 4 (0.4%) 61–70 лет: 0 71 год и старше: 0

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. SCORE — шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), позволяющая оценить риск смерти человека от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет.

Note: BMI — Body Mass Index, SBP — Systolic Blood Pressure, DBP — Diastolic Blood Pressure, LDL — Low Density Lipoproteins.

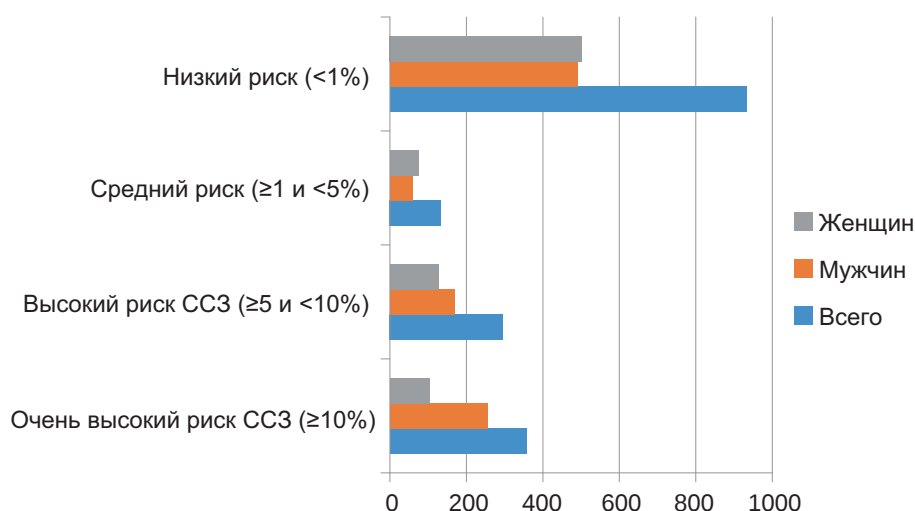


Рис. 2. Степени риска ССЗ среди прикрепленного к участку населения.

Fig. 2. CVD risk levels in the patients included in the study.

Половина (185 человек) этих пациентов были в возрасте 61–70 лет (рис. 3).

У всех пациентов, включенных программой в эту группу, диагноз ССЗ был ранее установлен клинически, и все они находились под наблюдением терапевта. Однако у 41 пациента (11,5%) из этой группы ИИ выделил ФР, которые ранее не были учтены при постановке диагноза (в связи с отсутствием информации о них):

у 21 пациента (51%) с СД в сочетании с АГ и гиперхолестеринемией программа отметила наследственную предрасположенность к поражению ССС. У 11 (26%) пациентов, имеющих СД, АГ, ИБС, программа дополнительно указала на признаки нефропатии, а у 9 (22%) пациентов, изначально страдающих СД и АГ на фоне гиперхолестеринемии, зафиксировано табакокурение (рис. 4).

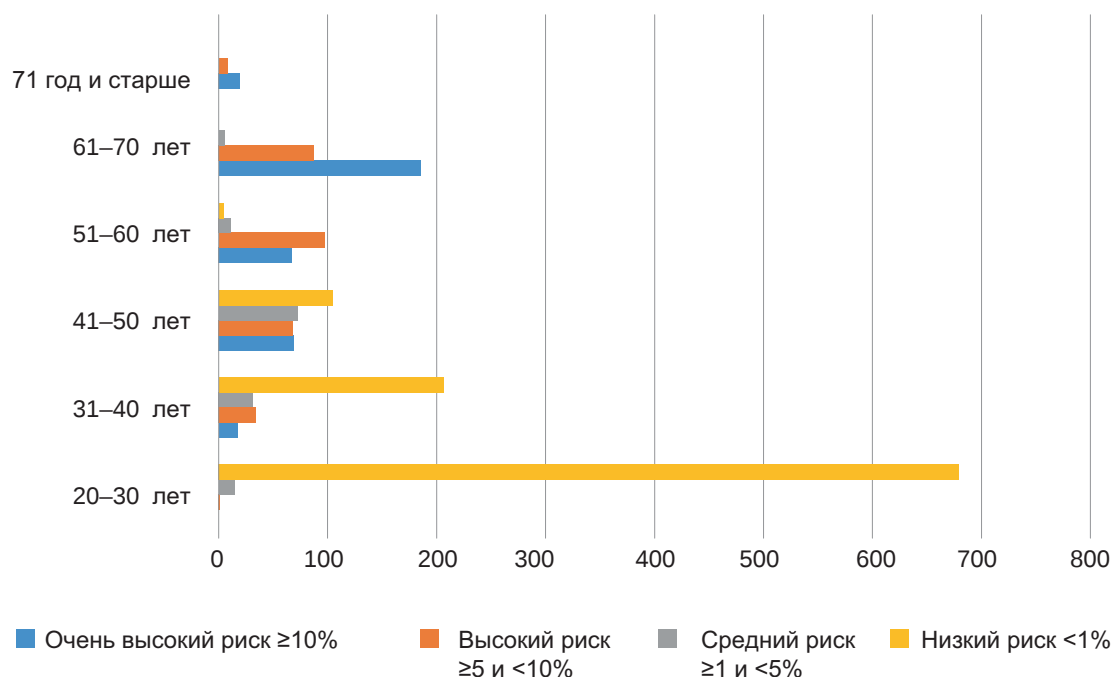


Рис. 3. Возрастное распределение степеней риска ССЗ среди прикрепленного населения.

Fig. 3. Age distribution of CVD risk levels in the patients included in the study.

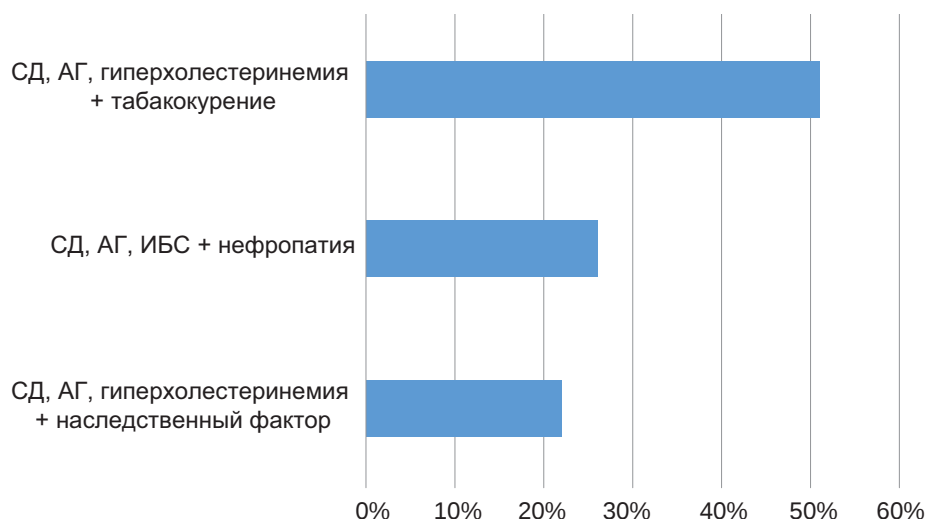


Рис. 4. Сочетания факторов риска, ранее не учитываемых при постановке диагноза в группе очень высокого риска ССЗ.

Примечание: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия.

Fig. 4. Combinations of risk factors not previously considered in the diagnosis of very high risk of CVD.

Note: DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension.

Высокий риск ССП был выявлен программой у 295 человек (рис. 2). Он был подтвержден у 266 пациентов, которые уже состояли на диспансерном учете у терапевта или кардиолога. При этом у 37 пациентов (12,7%), ранее наблюдавшихся у специалистов, программой дополнительно обнаружены ФР, которые не были учтены при постановке диагноза: у 12 из них (32%) с диагностированной ранее АГ впервые отмечен метаболический синдром (МС); у 10 (27%) на фоне имеющихся гиперхолестеринемии и ожирения впервые выявлена гипергликемия. Сочетание гиперхолестеринемии и гипергликемии впервые зафиксировано у 6 человек (16%). При имеющихся АГ и МС впервые отмечено табакокурение у 6 человек (16%). На фоне АГ и СД впервые зафиксировано сочетание табакокурения и злоупотребления алкоголем у 3 человек (8%) (рис. 5).

Система Webiomed впервые выявила 29 человек (12%) с высоким риском СС патологии, которые ранее не наблюдались участковым терапевтом и другими узкими специалистами по причине редкого обращения в медицинские учреждения. ИИ обнаружил этих пациентов по результатам периодических и предварительных медицинских осмотров (35%), после курсов терапии некардиологических заболеваний в условиях круглосуточного стационара (31%), при обращении к узким специалистам (17%), при оформлении медицинского заключения на вождение транспортного средства (12%), при получении справок в бассейн (3%) или на оружие (2%).

Среди впервые выявленных пациентов с высоким риском ССЗ было больше мужчин (24 человека, или 82%), чем женщин (5 человек, или 18%). Большинство из них были трудоспособного возраста, от 40 до 50 лет (рис. 6).

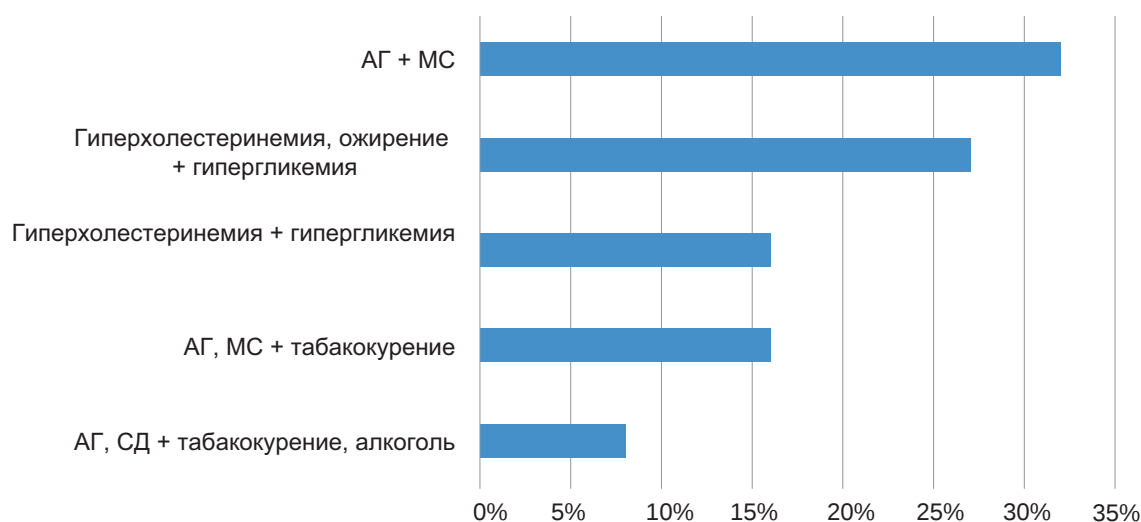


Рис. 5. Сочетания факторов риска, ранее не учитываемых при постановке диагноза, в группе высокого риска ССЗ.

Примечание: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром.

Fig. 5. Combination of risk factors not previously considered in the diagnosis of high risk of CVD.

Note: DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension, MS — metabolic syndrome.

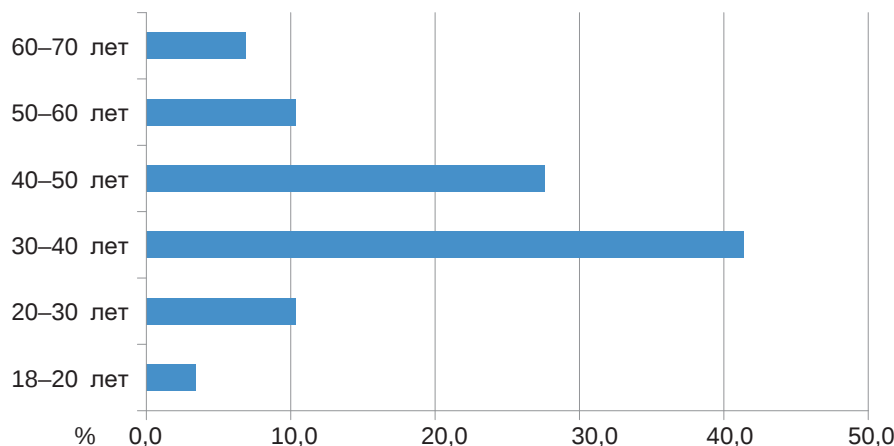


Рис. 6. Возрастной состав впервые выявленных пациентов с высоким риском ССП.

Fig. 6. Age composition of newly diagnosed patients at high risk of CVM.

Дополнительные результаты исследования

При наличии ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз сосудов, СД I и II типов, очень высокие уровни АД и/или общего холестерина, ХБП, шкала SCORE не использовалась, а риск считался высоким или очень высоким.

Всем впервые выявленным программой ИИ пациентам с высоким риском ССП проведено клиническое дообследование: определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозотолерантного теста, оценка липидограммы, а также инструментальное обследование: ЭКГ, Эхо КГ, ХМ ЭКГ, СМАД, УЗДГ БЦС, УЗДГ сосудов нижних конечностей и консультации узких специалистов (эндокринолог, кардиолог, ангиохирург). В результате у 28 пациентов были подтверждены сочетания факторов риска: АГ + курение у 8 человек (27%); МБС + курение у 7 человек (24%); АГ + ожирение у 4 человек (13%); гипергликемия + курение у 3 человек (10%); АГ+ СД у 2 человек (7%), а также впервые выявлен МБС у 4 пациентов (13%). Все пациенты получили рекомендации по коррекции факторов риска с последующим контрольным обследованием, а 14 человек (48%) были взяты на диспансерный учет участковым терапевтом. Только у 1 человека (3%) — мужчины 29 лет — была исключена соматическая патология (рис. 7). Возможно, его включение в группу риска ССЗ было связано со сбоем в компьютерной системе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование с использованием компьютерной программы «ИИ» позволило провести мониторинг всех данных электронных

историй болезни и амбулаторных карт в короткий временной промежуток и позволило врачу-терапевту вовремя обратить внимание на наличие ФР, которые фиксировались при любом обращении человека в медицинское учреждение (профилактические и периодические медицинские осмотры, плановая диспансеризация, обращение к узким специалистам и т.д.), и сформировать группы риска по ССЗ. Такой мониторинг дает возможность в первую очередь вести контроль за трудоспособным контингентом [24, 25]. Своевременное выявление и коррекция ФР на донозологической стадии может свести до минимума риск развития ССЗ, а при его наличии снизить вероятность формирования осложнений.

Ограничения исследования

Для обучения ИИ используются уже имеющиеся медицинские карты пациентов, информация в которых может быть неполной, содержать всевозможные неточности и ошибки. Естественно, если использовать для обучения ИИ информацию, заведомо содержащую неточности и даже ошибки, качество работы систем будет снижаться. Системы ИИ работают по принципу «черного ящика». Практически невозможно определить, по каким причинам ИИ неверно решил задачу.

Создание и внедрение систем ИИ требует серьезного финансирования. Высокая стоимость связана во многом с необходимостью обучать программу, настраивать ее под данные, накопленные в конкретном медицинском учреждении. Кроме того, она требует специального обслуживания, для которого потребуются квалифицированная и мотивированная команда. Формирование единой электронной базы данных для всех медицинских учреждений города повышает информативность работы ИИ.

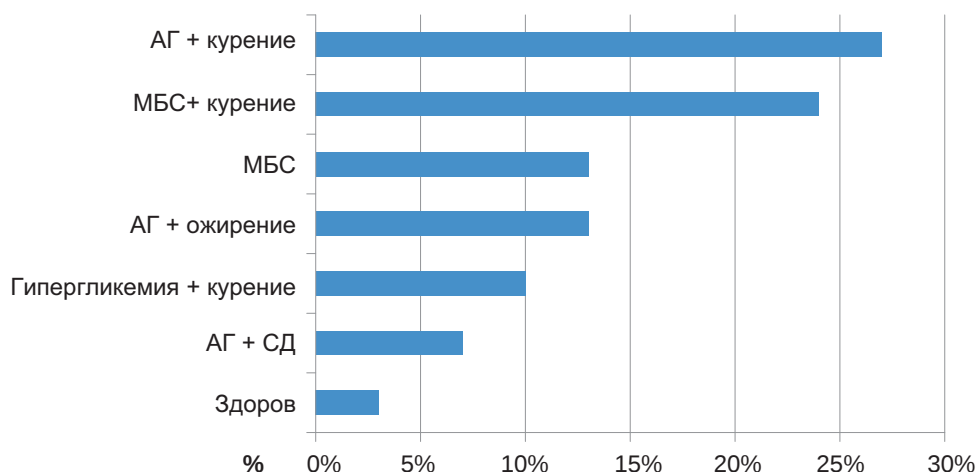


Рис. 7. Результаты клинического обследования впервые выявленных пациентов высокого риска ССЗ.
Примечание: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром.
Fig. 7. Results of clinical examination of newly diagnosed patients at high risk of CVD.
Note: DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension, MS — metabolic syndrome.

Интерпретация результатов исследования

Проведено исследование с использованием компьютерной программы «ИИ», который проанализировал данные ЭАК и выписки историй болезни 1778 человек, прикрепленных к одному терапевтическому участку ЛПУ.

Среди всех обследованных с небольшим преимуществом преобладали мужчины ($n = 972$; 55%). В проведенном исследовании упор был сделан на выявление пациентов II и III групп здоровья. Именно эти пациенты требуют постоянного наблюдения и активного выявления ФР развития ССП до формирования самого заболевания или до развития его осложнений [8, 10].

Сравнительный анализ групп сердечно-сосудистого риска продемонстрировал их достоверно более высокие значения в группе пациентов с очень высоким риском ССЗ ($\geq 10\%$) ($n = 357$). Статистически значимы различия полового состава в данной группе. Преобладают мужчины ($n = 254$; 71%) в возрасте 61–70 лет ($n = 185$; 51,8%). Статистические значения в группе высокого риска ССЗ (≥ 5 и $< 10\%$) ($n = 295$) разнятся с первой группой риска ССЗ: на долю мужчин в группе высокого риска пришлось 56% ($n = 168$) в возрасте 51–60 лет ($n = 97$; 32%). Средний риск ССЗ (≥ 1 и $< 5\%$) выявлен у 7% ($n = 133$), преимущественно у женщин ($n = 74$; 56%) в возрасте 41–50 лет ($n = 72$; 54%). Статистически самой значимой группой риска ССЗ является группа с низким риском ($< 1\%$) ($n = 993$; 56%) с примерно равным половым соотношением. Основной возраст 20–30 лет ($n = 679$; 68%).

Компьютерная программа полностью подтвердила наличие факторов риска пациентов всех возрастных групп. И дополнительно в короткий срок выявила новые, ранее не учтенные факторы риска ($n = 37$; 12,7%).

Информация о пациенте может храниться во многих клиниках и медицинских карточках, что усложняет сбор анамнеза и постановку диагноза [20]. При этом ИИ способен анализировать неструктурированные данные, полученные из различных источников, и на этой основе формировать группы пациентов с различными степенями риска ССП [14, 15]. ИИ из огромного объема информации за короткое время выделяет значимые факторы, при этом существенно облегчая работу специалисту. При совместной работе врача и ИИ вероятность ошибок сводится практически к уровню статистической погрешности.

Оценка степени риска у конкретного пациента необходима для последующей организации

лечебно-профилактических мероприятий [25] на терапевтическом участке: проведение клинического обследования согласно стандартам специализированной медицинской помощи; взятие на диспансерный учет и динамическое наблюдение; направление на консультацию узких специалистов; модификация имеющихся факторов риска ССЗ на раннем этапе их формирования; назначение необходимой медикаментозной терапии [16]. Индивидуальный подход к профилактике и ранней диагностике ССП позволит увеличить продолжительность жизни пациентов, имеющих высокий риск ССЗ [25].

Мониторинг с помощью ИИ всех данных электронных историй болезни и амбулаторных карт позволяет врачу вовремя обратить внимание на наличие ФР, которые фиксируются при любом обращении человека в медицинское учреждение (профилактические и периодические медицинские осмотры, плановая диспансеризация, обращение к узким специалистам и т.д.), и сформировать группы риска по ССП. Такой мониторинг дает возможность в первую очередь вести контроль за трудоспособным контингентом [24].

Оценка степени суммарного кардиоваскулярного риска у пациента позволяет разработать тактику улучшения прогноза здоровья за счет модификации всех имеющихся ФР, а также дает возможность проводить оздоровление с целью сохранения низкого риска ССЗ у лиц с малой вероятностью развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ИИ смог полностью подтвердить высокий и очень высокий риск ССЗ у 652 человек. Кроме того, программа помогла зафиксировать неучтенные ФР у пациентов, находящихся на диспансерном учете.

Особая роль разработанной программы заключается в выявлении ФР у пациентов, впервые попавших в поле зрения медработников. Впервые обнаружен высокий риск ССЗ у 29 человек, что было подтверждено клинически в 28 случаях. Только в одном случае вывод ИИ был опровергнут при клинико-лабораторном исследовании, что свидетельствует о необходимости контроля любой компьютерной программы со стороны медицинских работников. Несмотря на ошибку, ИИ показал высокий уровень эффективности донозологической диагностики ССЗ.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен независимым Этиче-

ским комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, Россия), протокол № 101 от 13.09.2021 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the independent Ethics Committee of the Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University", Ministry of Health, Russia (Odesskaya Street, 54, Tyumen, Russia), Minutes No. 101 dated 13.09.2021.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костюкова К.С. Цифровизация сектора здравоохранения на основе технологии искусственного интеллекта в Японии: ключевые проблемы и подходы к решению. *Микроэкономика*. 2021; 5: 87–102. DOI: 10.33917/mic-5.100.2021.87-102
2. Hura G.S., Groppe S., Jain S., Gruenwald L. Artificial Intelligence in Global Epidemics, Part 1. *New. Gener. Comput.* 2021; 39(3–4): 483–485. DOI: 10.1007/s00354-021-00138-y
3. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020; 11(1): 9–17. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17
4. Моисеенко В.М., Мелдо А.А., Уткин Л.В., Прохоров И.Ю., Рябинин М.А., Богданов А.А. Автоматизированная система обнаружения объемных образований в легких как этап развития искусственного интеллекта в диагностике рака легкого. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018; 3: 62–68. DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-3-62-68
5. Sato M., Morimoto K., Kajihara S., Tateishi R., Shiina S., Koike K., Yatomi Y. Machine-learning Approach for the Development of a Novel Predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 7704. DOI: 10.1038/s41598-019-44022-8
6. Kim J., Chae M., Chang H.J., Kim Y.A., Park E. Predicting Cardiac Arrest and Respiratory Failure Using Feasible Artificial Intelligence with Simple Trajectories of Patient Data. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1336. DOI: 10.3390/jcm8091336
7. Lovejoy C.A., Buch V., Maruthappu M. Artificial intelligence in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 7. DOI: 10.1186/s13054-018-2301-9
8. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22(1): 11–19. DOI: 10.1097/00004872-200401000-00003
9. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puaane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
10. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Первичко Е.И., Николин О.П., Урлаева И.В. Влияние типа А поведенческой активности на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *CardioComatika*. 2019; 10(4): 39–43. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190670
11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутепова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
12. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Федоренко А.А., Карлина В.А., Авдонина Н.Г., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Неплюева Г.А., Павлюк Е.И., Дубинина М.В., Медведева Е.А., Ерастов А.М., Панарина С.А., Соловьев А.Е. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в

- России. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(12): 4204. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4204
13. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
 14. Петрова Р.Е., Рыбаков О.Ю., Шеяфетдинова Н.А., Мякинина С.Б., Соловьев А.А., Портная Е.Б., Розанова Е.В., Пожарский Д.В., Ермаков Е.Г. Нормативно-правовое регулирование рабочего времени медицинских работников: необходимость, возможности и защита прав. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(3): 20–26. DOI: 10.17116/profmed20202303120
 15. Руголь Л.В., Сон И.М., Меньшикова Л.И. Динамика кадрового обеспечения и нагрузки врачей районных больниц. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(12): 7–17. DOI: 10.17116/profmed2021241217
 16. Карпов Ю.А. Новый вектор в лечении артериальной гипертензии: американские рекомендации 2017. *Медицинский совет*. 2018; 5: 8–14. DOI: 10.21518/2079-701x-2018-5-8-14
 17. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 6: 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 18. Гусев А.В., Кузнецова Т.Ю., Корсаков И.Н. Искусственный интеллект в оценке рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2018; 4(3): 85–90. DOI: 10.29188/2542-2413-2018-4-3-85-90
 19. Морозов С.П., Владимировский А.В., Ледихова Н.В., Соколова И.А., Кульберг Н.С., Гомболевский В.А. Оценка диагностической точности системы скрининга туберкулеза легких на основе искусственного интеллекта. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(8): 42–49. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-42-49
 20. Johnson K.W., Torres Soto J., Glicksberg B.S., Shamer K., Miotto R., Ali M., Ashley E., Dudley J.T. Artificial Intelligence in Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(23): 2668–2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521
 21. Zippel-Schultz B., Schultz C., Müller-Wieland D., Rempis A.B., Stockburger M., Perings C., Helms T.M. Künstliche Intelligenz in der Kardiologie: Relevanz, aktuelle Anwendungen und nächste Schritte [Artificial intelligence in cardiology: Relevance, current applications, and future developments]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021; 32(1): 89–98 (German). DOI: 10.1007/s00399-020-00735-2
 22. Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта. *Качественная Клиническая Практика*. 2021; 1: 70–84. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-70-84
 23. Jamthikar A.D., Puvvula A., Gupta D., Johri A.M., Nambi V., Khanna N.N., Saba L., Mavrogeni S., Laird J.R., Pareek G., Miner M., Sfrikakis P.P., Protogerou A., Kitas G.D., Nicolaides A., Sharma A.M., Viswanathan V., Rathore V.S., Kolluri R., Bhatt D.L., Suri J.S. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review. *Int. Angiol.* 2021; 40(2): 150–164. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04538-1
 24. Gasanova I.A., Prelovskii D.S., Yurkin V.A., Drobintsev P.D., Drobintseva A.O. Modern possibilities of using ai methods in the analysis of biomedical data. *Computing, Telecommunications and Control*. 2020; 13(4): 21–33. DOI: 10.18721/JCSTCS.13402
 25. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(2): 159–165. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165

REFERENCES

1. Kostyukova K.S. Digitalization of the healthcare sector in Japan based on artificial intelligence technology: key problems and solutions. *Microeconomics*. 2021; 5: 87–102 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33917/mic-5.100.2021.87-102
2. Hura G.S., Groppe S., Jain S., Gruenwald L. Artificial Intelligence in Global Epidemics, Part 1. *New. Gener. Comput.* 2021; 39(3–4): 483–485. DOI: 10.1007/s00354-021-00138-y
3. Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of the intellectual diagnostics. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020; 11(1): 9–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17
4. Moiseenko B.M., Meldo A.A., Utkin L.V., Prokhorov I.Yu., Ryabinin M.A., Bogdanov A.A. Automated detection system for lung masses as a stage of artificial intelligence development in the diagnostics of lung cancer. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018; 3: 62–68 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-3-62-68
5. Sato M., Morimoto K., Kajihara S., Tateishi R., Shiina S., Koike K., Yatomi Y. Machine-learning Approach for the Development of a Novel Predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 7704. DOI: 10.1038/s41598-019-44022-8
6. Kim J., Chae M., Chang H.J., Kim Y.A., Park E. Predicting Cardiac Arrest and Respiratory Failure Using Feasible Artificial Intelligence with Simple Trajectories

- of Patient Data. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1336. DOI: 10.3390/jcm8091336
7. Lovejoy C.A., Buch V., Maruthappu M. Artificial intelligence in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2019; 23(1): 7. DOI: 10.1186/s13054-018-2301-9
 8. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22(1): 11–19. DOI: 10.1097/00004872-200401000-00003
 9. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310(9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
 10. Martynov A.I., Akatova E.V., Pervichko E.I., Nikolin O.P., Urlaeva I.M. Influence of type A behavioral activity on the development of cardiovascular diseases. *Cardiosomatics.* 2019; 10(4): 39–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190670
 11. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Baranova E.I., Nazarova O.A., Shutemova O.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Y.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.G., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014; 13(4): 4–14 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
 12. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Fedorenko A.A., Karlina V.A., Avdonina N.G., Endubaeva G.V., Zaitsev V.V., Neplyueva G.A., Pavlyuk E.I., Dubinina M.V., Medvedeva E.A., Erastov A.M., Panarina S.A., Solovev A.E. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(12): 4204 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4204
 13. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
 14. Petrova R.E., Rybakov O.Yu., Sheyafetdinova N.A., Myakinina S.B., Solovyev A.A., Portnaya E.B., Rozanova E.V., Pozharsky D.V., Ermakov E.G. Legal regulation of working hours of medical staff: the need, opportunities and protection of rights. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020; 23(3): 20–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed20202303120
 15. Rugol L.V., Son I.M., Menshikova L.I. Dynamics of staffing and workload of district hospital. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021; 24(12): 7–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed2021241217
 16. Karpov Yu.A. New perspectives for the treatment of arterial hypertension: 2017 american guidelines. *Medical Council.* 2018; 5: 8–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701x-2018-5-8-14
 17. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 6: 7–122 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 18. A Gusev A.V., Kuznecova T.Yu., Korsakov I.N. Artificial intelligence for cardiovascular risks assessment. *Journal of Telemedicine and E-Health.* 2018; 4(3): 85–90 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29188/2542-2413-2018-4-3-85-90
 19. Morozov S.P., Vladimirovskiy A.V., Ledikhova N.V., Sokolina I.A., Kulberg N.S., Gombolevskiy V.A. Evaluation of diagnostic accuracy of the system for pulmonary tuberculosis screening based on artificial neural networks. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018; 96(8): 42–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-42-49
 20. Johnson K.W., Torres Soto J., Glicksberg B.S., Shamer K., Miotto R., Ali M., Ashley E., Dudley J.T. Artificial Intelligence in Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(23): 2668–2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521
 21. Zippel-Schultz B., Schultz C., Müller-Wieland D., Remppis A.B., Stockburger M., Perings C., Helms T.M. Künstliche Intelligenz in der Kardiologie: Relevanz, aktuelle Anwendungen und nächste Schritte [Artificial intelligence in cardiology: Relevance, current applications, and future developments]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021; 32(1): 89–98 (German). DOI: 10.1007/s00399-020-00735-2
 22. Khokhlov A.L., Belousov D.Yu. Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology. *Good Clinical Practice.* 2021; 1: 70–84 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-70-84
 23. Jamthikar A.D., Puvvula A., Gupta D., Johri A.M., Nambi V., Khanna N.N., Saba L., Mavrogeni S., Laird J.R., Pareek G., Miner M., Sfrikakis P.P., Protogerou A., Kitis G.D., Nicolaidis A., Sharma A.M., Viswanathan V., Rathore V.S., Kolluri R., Bhatt D.L., Suri J.S. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review. *Int. Angiol.* 2021; 40(2): 150–164. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04538-1

24. Gasanova I.A., Prelovskii D.S., Yurkin V.A., Drobintsev P.D., Drobintseva A.O. Modern possibilities of using ai methods in the analysis of biomedical data. *Computing, Telecommunications and Control*. 2020; 13(4); 21–33. DOI: 10.18721/JCSTCS.13402

25. Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100(2): 159–165 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165

ВКЛАД АВТОРОВ

Жданова Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных. Оценка актуальности исследования.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Подготовка и создание опубликованной работы. Участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования. Принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коррекция материала перед публикацией работы.

Рубцова Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение эксперимента «ИИ». Сбор полученных данных. Анализ полученных данных. Подведение итогов исследования. Составление таблиц и рисунков. Анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление пациентов для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhdanova E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation. Evaluation of the relevance of the study.

Text preparation and editing — critical review of a manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks. Preparation and creation of a published work. Contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data. Acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Correction of the material before publication.

Rubtsova E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting the research — direct conducting of the AI experiment. Collecting the data obtained. Analysis of the obtained data. Summarizing the results of the study. Making tables and figures.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout. Preparation and creation of a published work.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Paper resourcing — providing patients for analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жданова Екатерина Васильевна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7938-5470>

Рубцова Елена Викторовна* — внештатный сотрудник, ассистент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

Контактная информация: e-mail: relena1976@rambler.ru;

ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

Ekaterina V. Zhdanova — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Pathological Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7938-5470>

Elena V. Rubtsova* — Freelance Academic Researcher, Research Assistant of the Department of Pathological Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

Contact information: e-mail: relena1976@rambler.ru;
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

IMPLEMENTING AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE SYSTEM IN THE WORK OF GENERAL PRACTITIONER IN THE YAMALO-NENETS AUTONOMOUS OKRUG: PILOT CROSS-SECTIONAL SCREENING OBSERVATIONAL STUDY

Ekaterina V. Zhdanova, Elena V. Rubtsova*

*Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia*

ABSTRACT

Background. Early identification of risk factors (RF) associated with cardiovascular diseases (CVD) is essential for the prevention of CVDs and their complications. CVD risk factors can be identified using Artificial Intelligence (AI) systems, which are capable of learning, analyzing and drawing conclusions. The advantage of AI systems consists in their capacity to process large amounts of data over a short period of time and produce ready-made information.

Objectives. Evaluation of the efficiency of implementing an AI software application by a general practitioner for identifying CVD risk factors.

Methods. The study included data from 1778 electronic medical histories of patients aged over 18, assigned to an outpatient and polyclinic department of Muravlenkovskaya Gorodskaya Bolnitsa (Muravlenko municipal hospital), Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (Russia). The study was conducted in four stages. The first stage involved a preliminary training of the Artificial Intelligence (AI) system under study using numerous CVD risk assessment scales. The Webiomed predictive analytics and risk management software by K-SkAI, Russia, was selected as a platform for this purpose. The second stage included an analysis of medical data to identify CVD risk factors according to the relative risk scale for patients under 40 and the SCORE scale for patients over 40. At the third stage, a specialist analyzed the previous and new information received about each patient. According to the results of the third stage, four risk groups for CVD (low, medium, high and very high) were formed. At the fourth stage, newly diagnosed patients with a high risk of CVD, who had not been previously subject to regular medical check-up, were directed for additional clinical, laboratory and instrumental follow-up examination and consultations of relevant specialists. Statistical data in absolute terms and as a percentage were obtained. Statistical processing of the results was carried out by a computer program aimed at medical decision support. Content visualization was performed in spreadsheets and charts.

Results. Based on the data obtained, the AI system under study divided all patients into CVD risk groups and identified uncounted factors. The AI system confirmed a high and very high risk of CVD according to SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) in 623 people, who were already receiving appropriate cardiological assistance. The RFs that had not previously been taken into account in the diagnosis were recorded in 41 (11.5%) patients from the very high-risk group and in 37 (12.7%) high-risk patients. The AI system identified a high risk of CVD in 29 people who had not been previously under care of a general practitioner or other specialists due to their infrequent visits to health care facilities. These patients were detected by the AI system following periodic and preliminary medical check-ups (35%), full in-patient treatment for other diseases (31%), when seeking help of other specialists (17%), as well as when obtaining a medical certificate for a driving license (12%), admission to a swimming pool (3%) or pos-

sessing a weapon (2%). In a group with the newly diagnosed patients at a high risk of CVD, men dominated (24 persons, 82%) and women comprised only 8% (5 persons). All these people were of working age between 40 and 50. In order to confirm the information received, the supervising physician subsequently referred patients for a follow-up examination, as a result of which only 1 person (3%) was not diagnosed with a somatic pathology.

Conclusion. The efficiency of the AI system under study comprised 97%. Permanent monitoring of all parameters of electronic medical histories and outpatient records is an efficient method for timely identification of RF at any visit of a person to a health care facility (preventive and periodic medical examinations, regular check-ups, specialist consultations, etc.) and their assignment to respective CVD risk groups. Such monitoring ensures an effective medical supervision of able-bodied populations.

Keywords: risk factors, risk groups, cardiovascular diseases, artificial intelligence in medicine, prevention of cardiovascular diseases, hfnm

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zhdanova E.V., Rubtsova E.V. Implementing an Artificial Intelligence System in the Work of General Practitioner in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug: Pilot Cross-sectional Screening Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31>

Received 12.07.2021

Adopted after revision 20.05.2022

Published 29.08.2022

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА «ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ» В РАБОТЕ УЧАСТКОВОГО ТЕРАПЕВТА НА ТЕРРИТОРИИ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА: ПИЛОТНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ СКРИНИНГОВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. В. Жданова, Е. В. Рубцова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Раннее выявление факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет важнейшее значение для профилактики возникновения ССЗ и развития их осложнений. Для выявления факторов риска ССЗ можно использовать системы искусственного интеллекта (ИИ), способные к обучению, обобщению и выводу. ИИ за короткий срок обрабатывает огромные массивы данных и выдает готовую информацию.

Цель исследования — оценить эффективность использования программы ИИ для выявления факторов риска ССЗ у пациентов в практике участкового врача-терапевта.

Методы. В исследование включены данные 1778 электронных амбулаторных карт пациентов старше 18 лет, прикрепленных к одному участку амбулаторного-поликлинического

отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа «Муравленковская городская больница». Исследование проведено в четыре этапа. Первым этапом выполнено предварительное «обучение» программы «Искусственный интеллект» многочисленными шкалами оценки риска ССЗ. Платформой для ее работы явилась программа прогнозной аналитики и управления рисками Webiomed (компания «К-Скай», Россия). Второй этап: анализ медицинской информации для выявления факторов риска ССЗ по шкале относительного риска для пациентов младше 40 лет и шкалы SCORE для пациентов старше 40 лет. Третий этап: специалист проанализировал имеющуюся ранее и полученную новую информацию о каждом пациенте. По результатам третьего этапа исследования были сформированы 4 группы риска ССЗ (низкий, средний, высокий и очень высокий). Четвертым этапом впервые выявленные пациенты с высоким риском ССЗ, ранее не состоявшие на диспансерном учете, направлены на дополнительное клинико-лабораторное и инструментальное дообследование, консультации специалистов. Получены статистические данные в абсолютном и процентном отношении. Статистическая обработка результатов осуществлена компьютерной программой системы поддержки принятия врачебных решений. Визуализация контента осуществлялась в электронных таблицах и диаграммах.

Результаты. На основании выявленных данных ИИ разделил всех пациентов на группы риска по ССЗ, а также указал на неучтенные факторы. ИИ подтвердил очень высокий и высокий риск ССЗ по SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) у 623 человек, которые уже состояли на диспансерном учете у терапевта, кардиолога и получали соответствующую терапию. ФР, которые ранее не были учтены при постановке диагноза, были зафиксированы у 41 (11,5%) пациента из группы очень высокого риска и 37 (12,7%) пациентов с высоким риском. Система ИИ впервые выявила высокий риск ССЗ у 29 человек, который ранее не наблюдался участковым терапевтом и другими узкими специалистами по причине редкого обращения в медицинские учреждения. Эти пациенты были обнаружены системой ИИ по результатам периодических и предварительных медицинских осмотров (35%), после курса терапии других заболеваний в условиях круглосуточного стационара (31%), при обращении к узким специалистам (17%), при оформлении медицинского заключения на вождение транспортного средства (12%), при получении справки в бассейн (3%) или на оружие (2%). Среди впервые выявленных пациентов с высоким риском ССЗ основную группу составили мужчины — 24 человека (82%) и только 5 женщин (8%). Все эти лица были трудоспособного возраста от 40 до 50 лет. С целью подтверждения полученной информации врачом-куратором впоследствии назначено дообследование пациентов, в результате которого только у 1 человека (3%) была исключена соматическая патология.

Заключение. Эффективность использования программы ИИ составила 97%. Постоянный мониторинг всех параметров электронных историй болезни и амбулаторных карт в короткое время позволяет выявить наличие ФР при любом обращении человека в медицинское учреждение (профилактические и периодические медицинские осмотры, плановая диспансеризация, обращение к узким специалистам и т.д.) и формировать группы риска по ССЗ. Данный мониторинг дает возможность эффективного медицинского контроля за трудоспособным контингентом.

Ключевые слова: факторы риска, группы риска, сердечно-сосудистые заболевания, искусственный интеллект в медицине, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жданова Е.В., Рубцова Е.В. Опыт внедрения пилотного проекта «Искусственный интеллект» в работе участкового терапевта на территории Ямало-Ненецкого автономного округа: пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 14–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31>

Поступила 12.07.2021

Принята после доработки 20.05.2022

Опубликована 29.08.2022

INTRODUCTION

The development and implementation of Artificial Intelligence (AI) technologies is a priority for many countries [1, 2]. The growing interest in AI is being driven by the following trends: the emergence of powerful graphics processing units, the increasing capacity of modern computers, the development of cloud computing and the expansion of big data. These technologies support automated machine learning and produce highly accurate models, thus providing opportunity for successful automation and digitalization of various processes, including those in healthcare systems.

In the Russian Healthcare National Project, digital transformation of healthcare is defined as one of its core tasks, approved by the Presidential Decree No. 490 enshrined 10.10.2019. The National Strategy for the Development of Artificial Intelligence (AI) throughout the Russian Federation for the period up to 2030 is aimed at establishing the Russian Federation as one of the leading countries in the field of AI. In comparison with simple computer-based algorithms, AI systems are capable of learning, analyzing large amounts of information and drawing conclusions over a fairly short period of time. AI systems have been successfully applied for cancer diagnosis [3–5]. AI carries out preliminary processing of images, performs their segmentation to highlight the studied objects of diagnosis and classifies these objects for differentiation of malignant or benign neoplasms. The prognosis assessment and treatment adjustments can be carried out via monitoring of various vital parameters of patients in intensive care units [6, 7].

Currently, Russia is in urgent need for implementation of innovative technologies in cardiology, since the prevalence of cardiovascular morbidity (CVM) as the main cause of mortality in the Russian Federation grows every year, as well as throughout the world [8, 9]. According to statistical data, about 40% of people in Russia die in their prime working years (25–64 years)¹ [10, 11]. Available methods for treating cardiovascular diseases (medical, endovascular and surgical) fail to ensure a full recovery of such patients. The mortality rate of able-to-work

men caused by coronary heart disease (CHD) in Russia is more than 10 times higher [11] than, e.g., in France [4, 6]. The low detection of diseases at early stages and the reluctance of patients to follow the medical recommendations for the prevention of CVD are the reasons behind the high mortality rate. Many globally recognized guidelines clearly describe the sequence of the doctor's actions: assessing objective data, identifying risk factors (RF) in a particular patient and only then solving the issue of reducing the risk of CVD [12, 13].

There are serious obstacles to implementing these recommendations in Russia. Firstly, the presence of over 40 different scales for CVD risk assessment impedes their application by a general practitioner during a regular consultation. Moreover, every modern doctor is overloaded with work: 70% of doctors experience an increase in the volume of work, and the amount of medical staff remains the same. 50% of the interviewed doctors complain about the amount of work not related to treatment of patients [14, 15]. A doctor is not capable to fully assess the risk of CVD during a routine, 15-minute or shorter, visit of a patient seeking medical care. A doctor spends a tremendous amount of time on paperwork, which takes up to 80% of the entire time of a patient visit [16, 17].

AI can be used to prevent the development of cardiovascular morbidity (CVM) and its negative consequences, as well as to improve the overall health prognosis by early detection and correction of CVD risk factors [18–20]. An Artificial Intelligence (AI)² system was developed within the framework of the national projects “Development of a network of national medical research centers and the implementation of innovative medical technologies” and “Creation of a single digital contour in health care on the basis of a common state information system of health care (EGISZ)” to improve the effectiveness of pre-nosological diagnostics, primary and secondary prevention of CVDs.

The developer of the first AI pilot project in Russia is the Webiomed predictive analytics and risk management platform by K-SkAI Company (Webiomed Clinical Decision Support System, CDSS), Skolkovo

¹ *The Demographic Yearbook of Russia. 2017: Stat. dig.* Ed. by G.K. Oxenoit. M.: Rosstat. 2017. 263 p.

² Machine-assisted predictive analytics and healthcare risk management platform. Available at: https://files.sk.ru/navigator/company_files/1122678/1595485799_Webiomed.pdf

³ Webiomed machine-assisted predictive analytics and healthcare risk management platform. Available at: <https://leader.orgzdrav.com/storage/app/uploads/public/626/534/bb9/626534bb93cd8859825910.pdf>

Innovation Center, Skolkovo Institute of Science and Technology, 2019. The project was registered by Roszdravnadzor as a software medical application³. AI CDSS Webiomed is a cloud-based system capable of integrating all medical information systems in a city, including electronic outpatient records, medical histories of all inpatient departments, as well as all data of clinical and diagnostic departments of a city hospital. Next, anonymized medical information obtained at any visit of a patient to a health care facility is processed. The system derives information from electronic medical histories in automatic mode, including unstructured data, analyzes the information using AI methods (electronic analytical systems and machine learning). The program independently analyzes patient health data using various analytical methods, including risk scales and artificial intelligence methods. The two approaches employed for data processing — algorithms and neural networks — allow large amounts of information to be timely processed [23, 24]. The AI system forwards the collected information to a project supervisor. The specialist compares the previously available data and the new information received for each patient and inputs feedback to the AI. The system analyzes the patient's electronic medical history automatically and sends a package of anonymized data to Webiomed via open APIs (Application Programming Interface). Based on the processed information, the system identifies CVD risk factors, automatically dividing patients into groups, makes an assumption about certain diseases and an overall risk assessment for each patient according to enlarged nosological groups [21–23].

In this study, we evaluate the efficiency of implementing the AI system under study for identifying CVD risk factors in patients by a general practitioner.

METHODS

Research design

A pilot cross-sectional screening observational study of 1778 people from one district covered by a physician of one municipal health care facility was conducted.

Research conditions

An analysis of the obtained data was carried out on the basis of an outpatient and polyclinic department of Muravlenkovskaya Gorodskaya Bolnitsa (Muravlenko municipal hospital). This study covered the period from February to May, 2019.

Compliance criteria

Eligibility criteria

According to the main eligibility criterion, in order to be included in the study, adults had to be from one district covered by a therapist of one municipal health care facility. Other criteria were electronic medical history; age over 18; signing of a voluntary informed consent.

Exclusion criteria

Exclusion criteria: age under 18.

Description of compliance criteria (diagnostic criteria)

The AI system analyzed data from electronic medical histories and outpatient records made at any request of a patient for medical care at the health care facility during the previous two years. The AI derived information from the computer network about the potential CVD risk factors: medical history data (hypodynamia, smoking, alcohol abuse, hereditary tainted CVD and DM history); clinically proven CVDs (previous myocardial infarction (MI) or acute coronary syndrome (ACS), coronary and other artery revascularization surgery, brain stroke or transient ischemic attack, aortic aneurysm, peripheral arterial diseases, chronic heart failure; data of physical examination with measurement of anthropometric and clinical parameters; data from standard general clinical blood and urine tests, biochemical profile (glucose level and lipid profile indicators (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides)).

Selection of participants

The sample was formed by a continuous method based on the analysis of outpatient medical records in accordance with the specified criteria.

Study Targets

Main study target

The final study target was to determine, by means of the AI system under study, statistically significant results of calculating the risk of cardiovascular events over the subsequent 10 years using the SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) scale in patients over 40. A relative risk scale was used for people under 40. According to the risk factors obtained by the AI, the supervisor matched this information with the previously available medical information for each of their patients.

Additional study targets

In cases where a risk factor for CVD was first detected, the patient was additionally subjected to an instrumental study (echocardiogram, ultrasound of lower extremities) followed by a consultation of relevant specialists.

Methods for measuring target indicators

The first stage involved a preliminary training of the Artificial Intelligence (AI) system using numerous scales of CVD risk assessment. To this end, the Webiomed predictive analytics and risk management program, K-SkAI (Webiomed Clinical Decision Support System, CDSS), Skolkovo Innovation Center, Skolkovo Institute of Science and Technology, 2019, was used.

At the second stage, the AI analyzed all medical information about the patient, recorded at any visit to the health care facility over the previous two years. Deriving data on suspected CVD factors from the computer network, integration, processing of anonymized medical information and sending the package of anonymized data to Webiomed via open API (application programming interface) systems to the pilot project supervisor were performed automatically using two approaches: algorithms and neural networks, which allowed large amounts of information to be timely processed.

For each patient, cardiovascular risk criteria were verified using the SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) and relative risk scales. The examination was conducted in accordance with the 2017 Russian Guidelines for Cardiovascular Prevention [17]. The criteria were: age (men over 45 years old, women over 55 years old), hereditary predisposition, smoking, alcohol abuse, arterial hypertension, excess body weight (body mass index over 30 kg/m², waist circumference over 102 cm in men, over 88 cm in women); changes in biochemical blood test: total cholesterol level over 5.2 mmol/l, low-density lipoproteins over 4.1 mmol/l, glucose over 5.5 mmol/l.

At the third stage, a specialist analyzed the previous and new information received about each patient. Feedback was forwarded to the AI in the form of confirmation or denial of the revealed CVD risk factors. According to the results of the third stage of the study, four risk groups for CVD (low, medium, high and very high) were formed.

At the fourth stage, newly diagnosed patients with a high risk of CVD were directed for additional clinical, laboratory and instrumental follow-up examination and consultations of specialists.

Variables (predictors, confounders, effect modifiers)

In order to adjust the results of the study by stratification prior to the study, all the indicators of the general computer database of the health care facility for patients from the same district were used. The parameters of patients at risk of CVD who sought medical help at the outpatient and hospital stages were analyzed.

Statistical procedures

Principles of sample size calculation

The study was carried out by a continuous method based on the study of the general population by deriving information about cardiovascular risk factors in patients assigned to a health care district from common EMH database by CDSS Webiomed AI.

Statistical methods

Statistical processing of the obtained results was carried out by the CDSS Webiomed AI computer program. The analysis was performed using a software package for working with Microsoft Excel tables (Microsoft Office, USA). The AI software used anonymized general data from the electronic medical histories of patients according to risk group, gender, age, uncounted factors, etc. The system derived all the medical information obtained at any visit of a patient to a health care facility from the entire available computer database. The revealed CVD risk factors were calculated and risk groups were formed according to SCORE and relative risk scales. The result was obtained in absolute terms and as a percentage. Based on the statistical data, we calculated the extensive indices (EI) of probable morbidity and possible complications, visibility (VI) and correlation (CI) indices, and assessed the reliability of differences in statistical values. Primary information was accumulated, processed, and the content was visualized on the basis of the results in spreadsheets, followed by drawing charts.

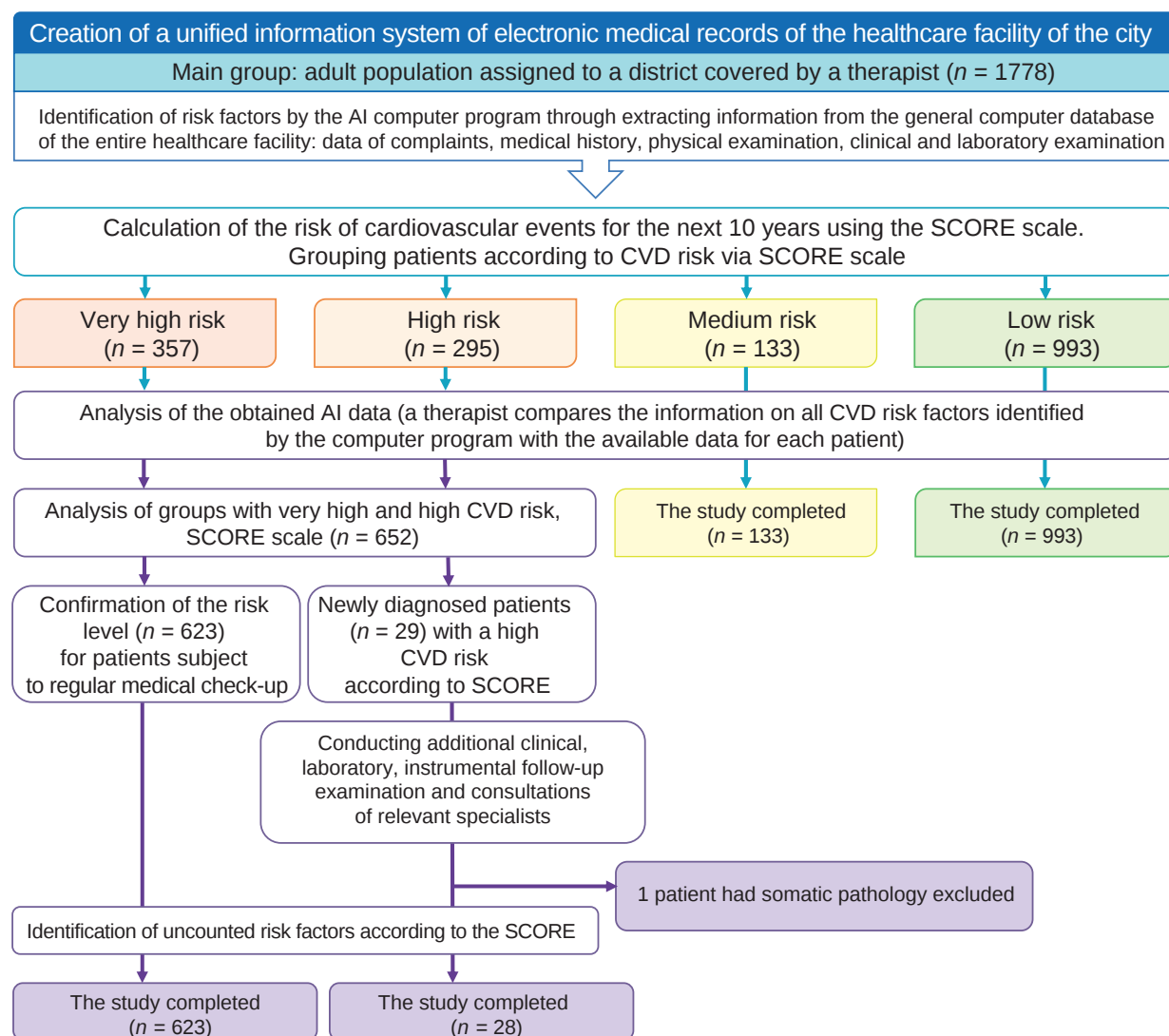


Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: CVD — cardiovascular diseases. SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation scale.

Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; SCORE — шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

RESULTS

Formation of the study sample

Figure 1 presents the principles of sampling and research design.

Characteristics of the study sample (groups)

The patients were divided into four groups depending on cardiovascular risk factors:

Very High CVD Risk Group included 357 patients with confirmed cardiovascular morbidity (CVM): MI, ACS, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, acute cerebrovascular disorder, transient ischaemic attack, aortic aneurysm, peripheral atherosclerosis, confirmed atheroma

according to coronary angiography or Doppler Ultrasound Carotid Examination; diabetes mellitus with target organ disease; chronic kidney diseases (CKD) with glomerular filtration rate (GFR) <30 ml/min/1.73 m²; SCORE risk ≥10%.

High CVD risk group included 295 patients with significant hypercholesterolemia (total cholesterol > 8 mmol/l), familial hypercholesterolemia, blood pressure ≥180/110 mm Hg; Diabetes without target organ disease (excluding young people with type 1 diabetes); CKD with GFR 30–59 ml/min/1.73 m²; SCORE risk ≥5 and <10%.

Medium CVD risk group included 133 patients with a slight increase in total cholesterol (>5, but

<8 mmol/l), blood pressure <180/110 mm Hg; no history of diabetes and CKD; SCORE risk ≥ 1 and <5%.

Low CVD risk group included 993 young people without CVD RF; SCORE risk <1.

The main clinical data and laboratory findings are shown in Table 1.

Particular attention is paid to groups of very high and high CVD risk.

Main research results

According to the data obtained, the gender and age composition of the groups was comparable. The CVD risk levels among patients according to the AI analysis are shown in Table 2.

A very high risk of CVM was found in 357 people (20%): 254 men (71%) and 103 women (29%) (Fig. 2).

One half (185 people) of these patients were aged 61–70 years (Fig. 3).

All patients included in this group had previously been clinically diagnosed with CVD and were all under the supervision of a therapist. However, in 41 patients (11.5%) from this group, the AI system identified RFs that had not previously been considered when making a diagnosis (due to a lack of information): in 21 patients (51%) with diabetes in combination with hypertension and hypercholesterolemia, the software application discovered a hereditary predisposition to CVS lesions. In 11 patients (26%) with DM, AH and CHD, the AI additionally revealed signs of nephropathy, while 9 (22%) patients with DM and AH combined with hypercholesterolemia reported smoking (Fig. 4).

A high risk of CVM was revealed in 295 people (Fig. 2). This risk was confirmed in 266 patients who had already been under care of a therapist or cardiologist. At the same time, the AI system additionally detected RFs, which were not taken into account when making a diagnosis in 37 patients (12.7%) previously observed by specialists: in 12 of them (32%) with previously diagnosed hypertension, metabolic syndrome (MS) was noted for the first time; in 10 patients (27%), against the background of hypercholesterolemia and obesity, hyperglycemia was first detected. The combination of hypercholesterolemia and hyperglycemia was first recorded in 6 people (16%). In the presence of AH and MS, smoking was first registered in 6 peo-

ple (16%). Against the background of AH and diabetes, a combination of smoking and alcohol abuse was recorded in 3 people (8%) for the first time (Fig. 5).

The Webiomed system identified a high risk of CVM in 29 people who had not previously been under care of a general practitioner or other specialists due to their infrequent visits to health care facilities. These patients were detected by the AI system following periodic and preliminary medical check-ups (35%), full in-patient treatment for other non-cardiac diseases (31%), when seeking help of other specialists (17%), when obtaining a medical certificate for a driving license (12%), when obtaining admission to a swimming pool (3%) or possessing a weapon (2%).

There were more men (24 or 82%) than women (5 or 18%) among newly diagnosed patients at high risk of CVD. Most of them were of working age between 40 and 50 (Fig. 6).

Additional research results

The SCORE scale was not used, and the risk was considered high or very high in the presence of CVDs based on vascular sclerosis, type I and II diabetes, very high levels of blood pressure and/or total cholesterol, CKD.

All patients with a high risk of SSP first identified by the AI system underwent clinical follow-up examinations: determination of glycosylated haemoglobin (HbA1), glucose tolerance test, assessment of lipid profile, as well as instrumental examinations: ECG, echocardiogram, daily monitoring of ECG, 24-hour blood pressure monitoring, USDG of brachiocephalic vessels, USDG of the lower extremities and consultations of specialists (endocrinologist, cardiologist, angiosurgeon). As a result, combinations of risk factors were confirmed in 28 patients: AH + smoking in 8 people (27%); MPS + smoking in 7 people (24%); AH + obesity in 4 people (13%); hyperglycemia + smoking in 3 people (10%); AH + diabetes in 2 people (7%); MBS was diagnosed in 4 patients (13%) for the first time. All patients received recommendations concerning the correction of risk factors with follow-up examinations, and 14 patients (48%) were enrolled in care of a general practitioner. Only in 1 person (3%), a man aged 29 years, any somatic pathology was excluded (Fig. 7). His inclusion in the CVD risk group may have been caused by a failure in the computer system.

Table 1. Main clinical and laboratory findings of patients included in the analysis (n = 1778)

Таблица 1. Основные клинические данные и результаты лабораторных исследований пациентов, включенных в анализ (n = 1778)

Indicators	CVD risks			Very high risk	p-value
	low risk	medium risk	high risk		
age, years	34.25 ± 7.70	49.25 ± 10.00	65.73 ± 11.70	69.25 ± 7.40	0.3
BMI (kg/m ²)	27.60 ± 4.15	29.61 ± 6.22	32.77 ± 13.82	31.82 ± 4.24	0.34
Waist (cm)	99.57 ± 7.72	102.41 ± 12.56	107.92 ± 14.30	100.47 ± 7.42	0.80
CBP (mm Hg)	123.83 ± 11.66	132.63 ± 18.88	148.28 ± 17.35	120.75 ± 13.56	0.04
DBP (mm Hg)	73.75 ± 7.44	89.33 ± 11.55	93.43 ± 10.97	72.75 ± 7.44	0.01
Total cholesterol (mmol/L)	4.91 ± 1.50	5.77 ± 1.25	6.76 ± 1.39	6.25 ± 1.69	0.36
Triglycerides (mmol/L)	1.10 ± 0.21	1.68 ± 1.42	1.89 ± 0.72	1.90 ± 0.23	0.35
LDL (mmol/L)	3.65 ± 0.69	4.75 ± 1.21	5.95 ± 1.07	5.94 ± 0.69	0.462

Note: BMI — Body Mass Index, SBP — Systolic Blood Pressure, DBP — Diastolic Blood Pressure, LDL — Low Density Lipoproteins.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Table 2. CVD risk levels among the patients according to the AI analysis

Таблица 2. Степени риска ССЗ среди прикрепленного к участку населения по результатам анализа ИИ

CVD risk levels (SCORE scale)	Total, n (% of total number of patients)	Men n	Women n	Distribution by age n (%)
Very high risk (≥10%)	357 (20%)	254	103	20-30 years: 0 31-40 years: 17 (4.7%) 41-50 years: 69 (19.3%) 51-60 years: 67 (18.8%) 61-70 years: 185 (51.8%) 71+: 19 (5.3%)
High risk (≥5 and <10%)	295 (266+ 29) (17%)	168	127	20-30 years: 1 (0.4 %) 31-40 years: 34 (11.5%) 41-50 years: 68 (23%) 51-60 years: 97 (32%) 61-70 years: 87 (29%) 71+: 8 (3%)
Medium risk (≥1 and <5%)	133 (7%)	59	74	20-30 years: 14 (11%) 31-40 years: 31 (23%) 41-50 years: 72 (54%) 51-60 years: 11 (8%) 61-70 years: 5 (4%) 71+: 0
Low risk (<1%)	993 (56%)	491	502	20-30 years: 679 (68%) 31-40 years: 206 (21%) 41-50 years: 104 (10%) 51-60 years: 4 (0.4%) 61-70 years: 0 71+: 0

Note: CVD — cardiovascular diseases. SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation scale used for estimating a person's risk of death from a cardiovascular disease (CVD) within the subsequent 10 years.

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. SCORE — шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), позволяющая оценить риск смерти человека от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет.

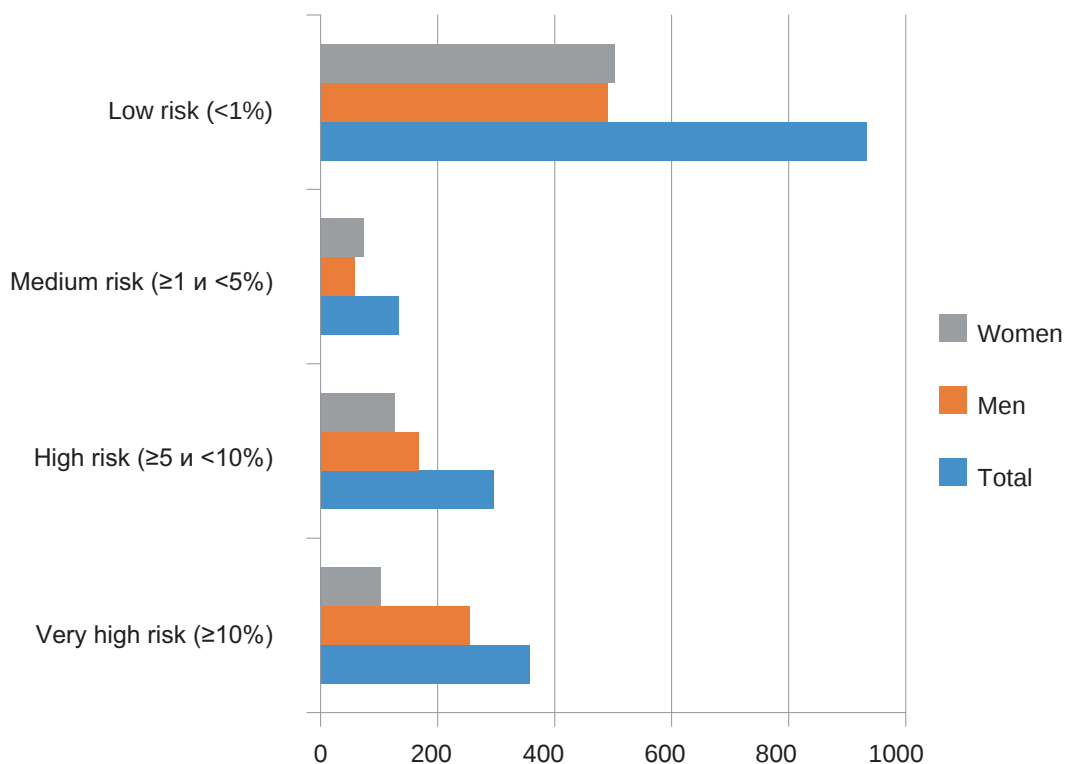


Fig. 2. CVD risk levels in the patients included in the study.

Рис. 2. Степени риска ССЗ среди прикрепленного к участку населения.

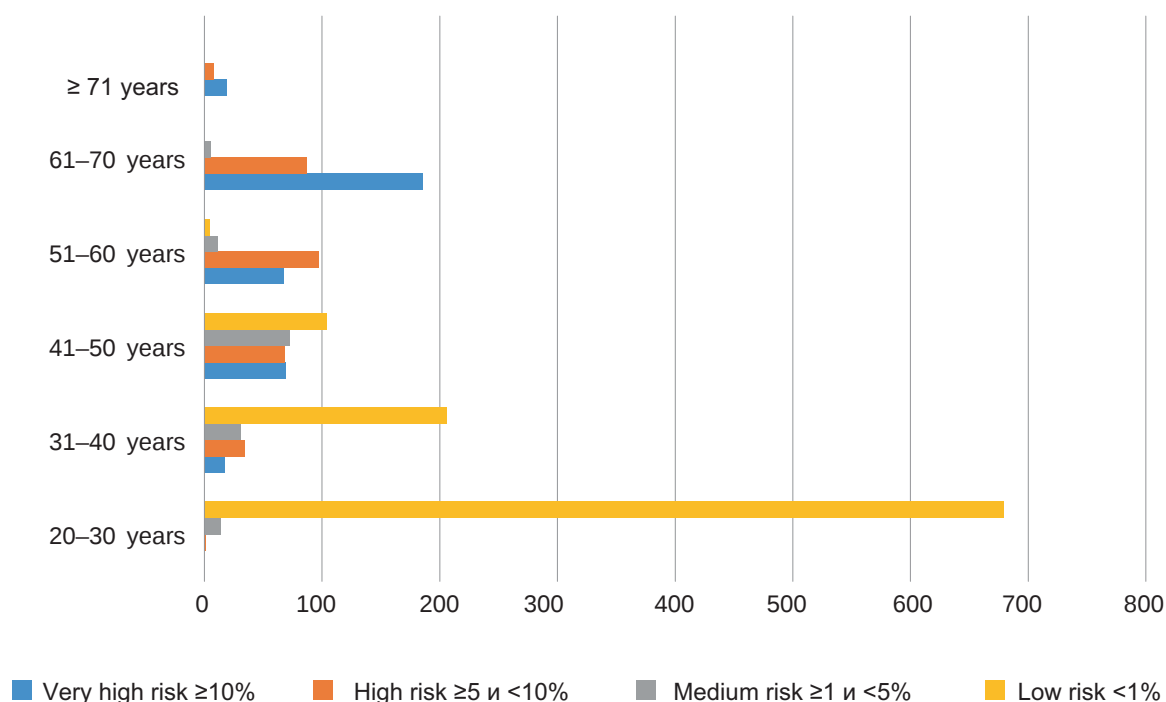


Fig. 3. Age distribution of CVD risk levels in the patients included in the study.

Рис. 3. Возрастное распределение степеней риска ССЗ среди прикрепленного населения.

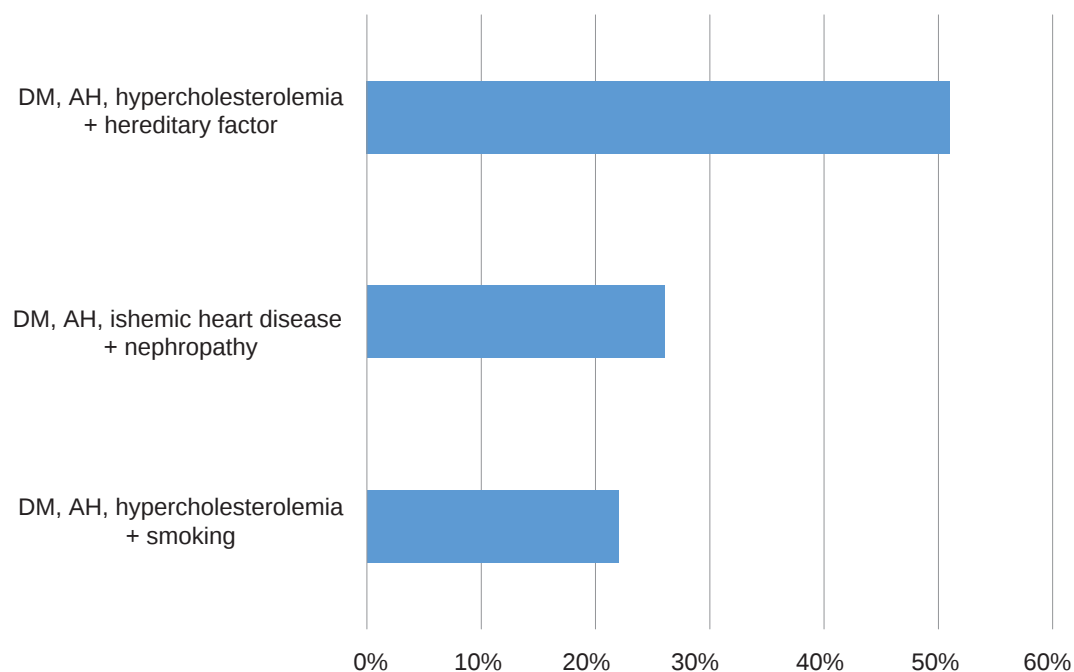


Fig. 4. Combinations of risk factors not previously considered in the diagnosis of very high risk of CVD.

Note: DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension.

Рис. 4. Сочетания факторов риска, ранее не учитываемые при постановке диагноза в группе очень высокого риска ССЗ.

Примечание: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия.

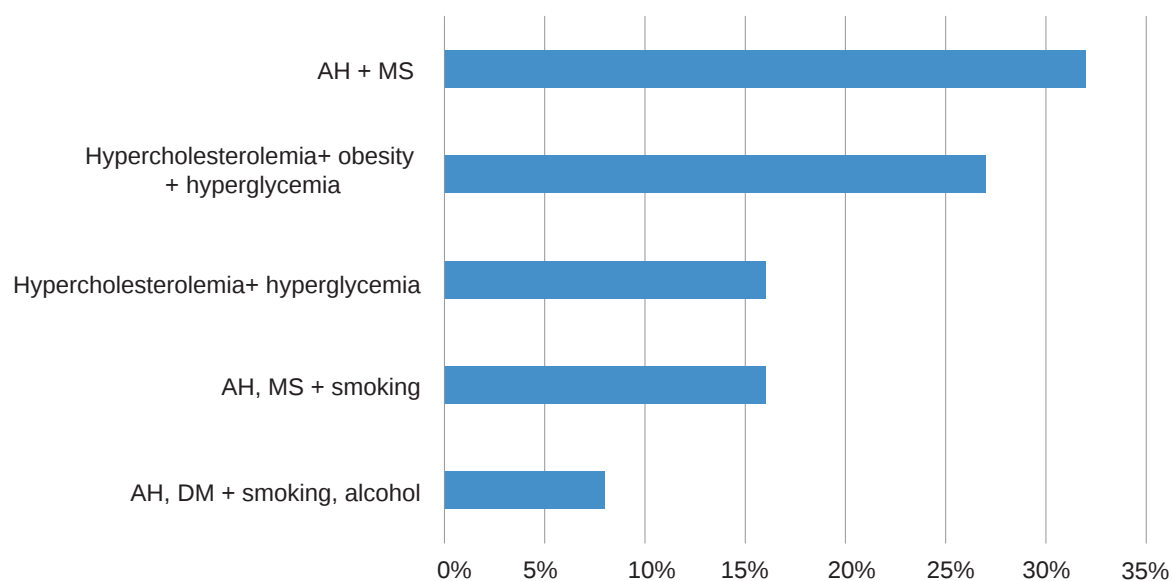


Fig. 5. Combination of risk factors not previously considered in the diagnosis of high risk of CVD.

Note: DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension, MS — metabolic syndrome.

Рис. 5. Сочетания факторов риска, ранее не учитываемые при постановке диагноза, в группе высокого риска ССЗ. Примечание: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром.

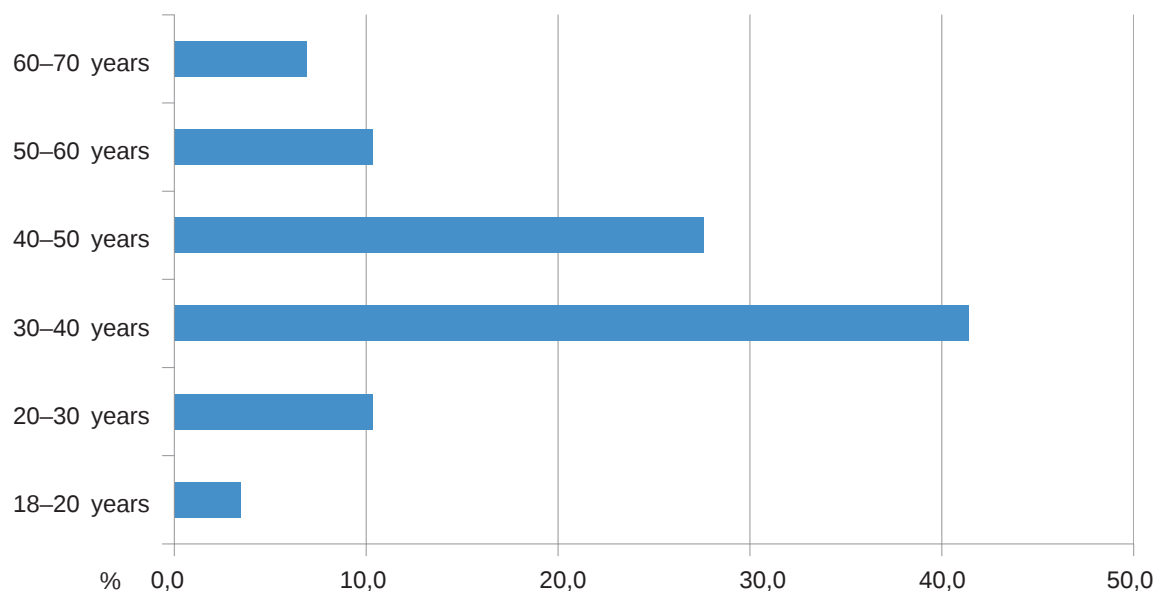


Fig. 6. Age composition of newly diagnosed patients at high risk of CVM.

Рис. 6. Возрастной состав впервые выявленных пациентов с высоким риском ССП.

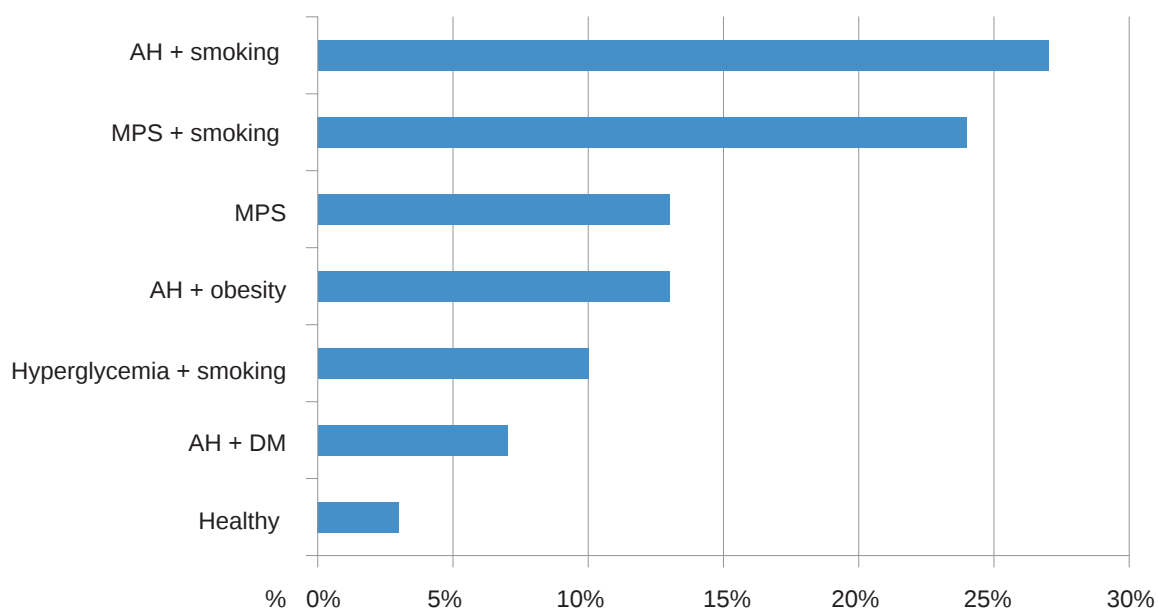


Fig. 7. Results of clinical examination of newly diagnosed patients at high risk of CVD.

Note: DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension, MS — metabolic syndrome.

Рис. 7. Результаты клинического обследования впервые выявленных пациентов высокого риска ССЗ.

Примечание: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром.

DISCUSSION

Summary of the main research results

The use of the AI system under study for a rapid monitoring of electronic medical histories and outpatient records allowed a therapist to timely notice the presence of RFs, which were recorded at any visit of a patient to a health care facility (preventive and periodic medical examinations, routine check-ups, specialists' consultations, etc.), and to form, on this basis, CVD risk groups. Such a monitoring approach can be used to implement regular medical control over able-bodied populations [24, 25]. Timely detection and correction of RFs at the pre-nosological stage can minimize the risk of cardiovascular diseases and, if present, reduce the complication rate.

Study limitations

The AI system was trained on the basis of existing medical records of patients, which might have been incomplete, inaccurate or incorrect. Naturally, the use of information containing inaccuracies or even errors for AI training will reduce the quality of monitoring. AI systems operate on a black-box basis; thus, it is almost impossible to identify a reason for incorrect solutions. The development and implementation of AI systems requires significant expenses associated with the need to train the system and to adjust its work to the data accumulated in a particular medical institution. In addition, such systems require special maintenance and, therefore, a qualified and motivated team. Forming a unified digital database for all medical institutions in a city increases the informative value of AI systems.

Interpretation of study results

The AI system under study was used to analyze the data of electronic medical histories and outpatient records of 1778 people assigned to one district of a health care facility.

Among all those examined, men predominated with a slight difference ($n = 972$; 55%). The study focused on detecting patients of health groups II and III. These are the patients who require continuous monitoring of the RFs of CVM to prevent the onset of the disease or the development of its complications [8, 10].

A comparative analysis of CVD risk groups showed significantly higher values in the group of patients with very high CVD risk ($\geq 10\%$) ($n = 357$).

Statistically significant differences were found in gender composition in this group, with men ($n = 254$; 71%) aged 61–70 being prevalent ($n = 185$; 51.8%). The statistical values in the high CVD risk group (≥ 5 and $< 10\%$) ($n = 295$) differ from the first CVD risk group: 56% ($n = 168$) of men in the high-risk group were aged 51–60 ($n = 97$; 32%). Medium CVD risk (≥ 1 and $< 5\%$) was found in 7% ($n = 133$), mainly in women ($n = 74$; 56%) aged 41–50 ($n = 72$; 54%). The statistically most significant CVD risk group is the low CVD risk group ($< 1\%$) ($n = 993$; 56%), with approximately equal gender ratio. The main age group was 20–30 years old ($n = 679$; 68%).

The AI system fully confirmed the presence of risk factors in patients in all age groups. In addition, new, previously uncounted risk factors were detected at short intervals ($n = 37$; 12.7%).

Patient information may be stored in many different clinics and medical records, which complicates history taking and diagnosing [20]. At the same time, AI systems are capable of analyzing unstructured data from different sources and, on this basis, form groups of patients with different levels of CVM risk [14, 15]. AI rapidly extracts relevant factors from the vast amount of information, thereby facilitating the work of a specialist. When a physician and AI work together, the probability of errors is reduced to almost the level of statistical error.

Risk assessment of a particular patient is necessary for the subsequent organization of therapeutic and preventive measures [25] in a health care facility: clinical examination according to the standards of specialized medical care; enrolment in care and case follow-up; referral for consultation with specialists; modification of the existing CVD risk factors at an early stage of their formation; prescription of the necessary drug therapy [16]. An individualized approach to preventing and early diagnosis of CVD will increase the life expectancy of patients at high risk of CVD [25].

The use of AI systems for monitoring electronic medical histories and outpatient records allows therapists to timely detect RFs, which are recorded at any visit of a patient to a health care facility (preventive and periodic medical examinations, routine check-ups, specialists' consultations, etc.), and to form CVD risk groups. Such systems ensure effective medical control over the health of able-bodied populations [24].

An assessment of the patient's total cardiovascular risk is instrumental in the development of tactics to improve health prognosis by modifying all the available RFs, as well as in health promotion to maintain a low risk of CVD in patients with a low probability of developing the disease.

CONCLUSION

The use of the AI system under study allowed a high and very high risk of CVD to be confirmed in 652 people. In addition, the system was instrumental in detecting the uncounted RFs in patients.

The AI system under study is particularly useful for identifying RFs in patients who have not been previously subject to any medical check-up. A high risk of CVD was detected in 29 patients for the first time and was clinically confirmed in 28 cases. The conclusion of AI was refuted in a clinical laboratory study only in one case, which indicates the need to verify data by healthcare professionals. Despite this failure, the AI showed a high level of efficiency in the pre-nosological diagnosis of CVD.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the

independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University", Ministry of Health, Russia (Odesskaya Street, 54, Tyumen, Russia), Minutes No. 101 dated 13.09.2021.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, Россия), протокол № 101 от 13.09.2021 г.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

REFERENCES

1. Kostyukova K.S. Digitalization of the healthcare sector in Japan based on artificial intelligence technology: key problems and solutions. *Microeconomics*. 2021; 5: 87–102 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33917/mic-5.100.2021.87-102
2. Hura G.S., Groppe S., Jain S., Gruenwald L. Artificial Intelligence in Global Epidemics, Part 1. *New. Gener. Comput.* 2021; 39(3–4): 483–485. DOI: 10.1007/s00354-021-00138-y
3. Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of the intellectual diagnostics. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020; 11(1): 9–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17
4. Moiseenko B.M., Meldo A.A., Utkin L.V., Prokhorov I.Yu., Ryabinin M.A., Bogdanov A.A. Automated detection system for lung masses as a stage of artificial intelligence development in the diagnostics of lung cancer. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018; 3: 62–68 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-3-62-68
5. Sato M., Morimoto K., Kajihara S., Tateishi R., Shiina S., Koike K., Yatomi Y. Machine-learning Approach for the Development of a Novel Predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 7704. DOI: 10.1038/s41598-019-44022-8
6. Kim J., Chae M., Chang H.J., Kim Y.A., Park E. Predicting Cardiac Arrest and Respiratory Failure Using Feasible Artificial Intelligence with Simple Trajectories of Patient Data. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1336. DOI: 10.3390/jcm8091336
7. Lovejoy C.A., Buch V., Maruthappu M. Artificial intelligence in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 7. DOI: 10.1186/s13054-018-2301-9
8. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22(1): 11–19. DOI: 10.1097/00004872-200401000-00003
9. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and con-

- trol of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
10. Martynov A.I., Akatova E.V., Pervichko E.I., Nikolin O.P., Urlaeva I.M. Influence of type A behavioral activity on the development of cardiovascular diseases. *Cardiosomatics*. 2019; 10(4): 39–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190670
 11. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhemakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Baranova E.I., Nazarova O.A., Shutemova O.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Y.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.G., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Ashtakhova Z.T., Toguzova Z.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4): 4–14 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
 12. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Fedorenko A.A., Karlina V.A., Avdonina N.G., Endubaeva G.V., Zaitsev V.V., Neplyueva G.A., Pavlyuk E.I., Dubinina M.V., Medvedeva E.A., Erastov A.M., Panarina S.A., Solovov A.E. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(12): 4204 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4204
 13. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
 14. Petrova R.E., Rybakov O.Yu., Sheyafetdinova N.A., Myakinina S.B., Solovyev AA, Portnaya E.B., Rozanova E.V., Pozharsky D.V., Ermakov E.G. Legal regulation of working hours of medical staff: the need, opportunities and protection of rights. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020; 23(3): 20–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed20202303120
 15. Rugol L.V., Son I.M., Menshikova L.I. Dynamics of staffing and workload of district hospital. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021; 24(12): 7–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed2021241217
 16. Karpov Yu.A. New perspectives for the treatment of arterial hypertension: 2017 american guidelines. Medical Council. 2018; 5: 8–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701x-2018-5-8-14
 17. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 6: 7–122 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 18. A Gusev A.V., Kuznecova T.Yu., Korsakov I.N. Artificial intelligence for cardiovascular risks assessment. *Journal of Telemedicine and E-Health*. 2018; 4(3): 85–90 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29188/2542-2413-2018-4-3-85-90
 19. Morozov S.P., Vladimirovskiy A.V., Ledikhova N.V., Sokolina I.A., Kulberg N.S., Gomboleviskiy V.A. Evaluation of diagnostic accuracy of the system for pulmonary tuberculosis screening based on artificial neural networks. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(8): 42–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-42-49
 20. Johnson K.W., Torres Soto J., Glicksberg B.S., Shamer K., Miotto R., Ali M., Ashley E., Dudley J.T. Artificial Intelligence in Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(23): 2668–2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521
 21. Zippel-Schultz B., Schultz C., Müller-Wieland D., Remppis A.B., Stockburger M., Perings C., Helms T.M. Künstliche Intelligenz in der Kardiologie: Relevanz, aktuelle Anwendungen und nächste Schritte [Artificial intelligence in cardiology: Relevance, current applications, and future developments]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021; 32(1): 89–98 (German). DOI: 10.1007/s00399-020-00735-2
 22. Khokhlov A.L., Belousov D.Yu. Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology. *Good Clinical Practice*. 2021; 1: 70–84 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-70-84
 23. Jamthikar A.D., Puvvula A., Gupta D., Johri A.M., Nambi V., Khanna N.N., Saba L., Mavrogeni S., Laird J.R., Pareek G., Miner M., Sfikakis P.P., Protogerou A., Kitis G.D., Nicolaides A., Sharma A.M., Viswanathan V., Rathore V.S., Kolluri R., Bhatt D.L., Suri J.S. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review. *Int. Angiol.* 2021; 40(2): 150–164. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04538-1
 24. Gasanova I.A., Prelovskii D.S., Yurkin V.A., Drobintsev P.D., Drobintseva A.O. Modern possibilities of using ai methods in the analysis of biomedical data. *Computing, Telecommunications and Control*. 2020; 13(4): 21–33. DOI: 10.18721/JC-STCS.13402
 25. Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100(2): 159–165 (In Russ., English abstract). DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костюкова К.С. Цифровизация сектора здравоохранения на основе технологии искусственного интеллекта в Японии: ключевые проблемы и подходы к решению. *Микроэкономика*. 2021; 5: 87–102. DOI: 10.33917/mic-5.100.2021.87-102
2. Hura G.S., Groppe S., Jain S., Gruenwald L. Artificial Intelligence in Global Epidemics, Part 1. *New. Gener. Comput.* 2021; 39(3–4): 483–485. DOI: 10.1007/s00354-021-00138-y
3. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020; 11(1): 9–17. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17
4. Моисеенко В.М., Мелдо А.А., Уткин Л.В., Прохоров И.Ю., Рябинин М.А., Богданов А.А. Автоматизированная система обнаружения объемных образований в легких как этап развития искусственного интеллекта в диагностике рака легкого. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018; 3: 62–68. DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-3-62-68
5. Sato M., Morimoto K., Kajihara S., Tateishi R., Shiina S., Koike K., Yatomi Y. Machine-learning Approach for the Development of a Novel Predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 7704. DOI: 10.1038/s41598-019-44022-8
6. Kim J., Chae M., Chang H.J., Kim Y.A., Park E. Predicting Cardiac Arrest and Respiratory Failure Using Feasible Artificial Intelligence with Simple Trajectories of Patient Data. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1336. DOI: 10.3390/jcm8091336
7. Lovejoy C.A., Buch V., Maruthappu M. Artificial intelligence in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 7. DOI: 10.1186/s13054-018-2301-9
8. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22(1): 11–19. DOI: 10.1097/00004872-200401000-00003
9. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusuf A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
10. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Первичко Е.И., Николлин О.П., Урлаева И.В. Влияние типа А поведенческой активности на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *CardioComatika*. 2019; 10(4): 39–43. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190670
11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А. И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
12. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Федоренко А.А., Карлина В.А., Авдоница Н.Г., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Неплюева Г.А., Павлюк Е.И., Дубинина М.В., Медведева Е.А., Ерастов А.М., Панарина С.А., Соловьев А.Е. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(12): 4204. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4204
13. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
14. Петрова Р.Е., Рыбаков О.Ю., Шеяфетдинова Н.А., Мякина С.Б., Соловьев А.А., Портная Е.Б., Розанова Е.В., Пожарский Д.В., Ермаков Е.Г. Нормативно-правовое регулирование рабочего времени медицинских работников: необходимость, возможности и защита прав. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(3): 20–26. DOI: 10.17116/profmed20202303120
15. Руголь Л.В., Сон И.М., Меньшикова Л.И. Динамика кадрового обеспечения и нагрузки врачей рай-

- онных больниц. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(12): 7–17. DOI: 10.17116/profmed2021241217
16. Карпов Ю.А. Новый вектор в лечении артериальной гипертензии: американские рекомендации 2017. *Медицинский совет*. 2018; 5: 8–14. DOI: 10.21518/2079-701x-2018-5-8-14
 17. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 6: 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 18. Гусев А.В., Кузнецова Т.Ю., Корсаков И.Н. Искусственный интеллект в оценке рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2018; 4(3): 85–90. DOI: 10.29188/2542-2413-2018-4-3-85-90
 19. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Ледихова Н.В., Соколова И.А., Кульберг Н.С., Гомбелевский В.А. Оценка диагностической точности системы скрининга туберкулеза легких на основе искусственного интеллекта. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(8): 42–49. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-42-49
 20. Johnson K.W., Torres Soto J., Glicksberg B.S., Shameer K., Miotto R., Ali M., Ashley E., Dudley J.T. Artificial Intelligence in Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(23): 2668–2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521
 21. Zippel-Schultz B., Schultz C., Müller-Wieland D., Remppis A.B., Stockburger M., Perings C., Helms T.M. Künstliche Intelligenz in der Kardiologie: Relevanz, aktuelle Anwendungen und nächste Schritte [Artificial intelligence in cardiology: Relevance, current applications, and future developments]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021; 32(1): 89–98 (German). DOI: 10.1007/s00399-020-00735-2
 22. Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта. *Качественная Клиническая Практика*. 2021; 1: 70–84. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-70-84
 23. Jamthikar A.D., Puvvula A., Gupta D., Johri A.M., Nambi V., Khanna N.N., Saba L., Mavrogeni S., Laird J.R., Pareek G., Miner M., Sfakakis P.P., Protogerou A., Kitis G.D., Nicolaides A., Sharma A.M., Viswanathan V., Rathore V.S., Kolluri R., Bhatt D.L., Suri J.S. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review. *Int. Angiol.* 2021; 40(2): 150–164. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04538-1
 24. Gasanova I.A., Prelovskii D.S., Yurkin V.A., Drobintsev P.D., Drobintseva A.O. Modern possibilities of using ai methods in the analysis of biomedical data. *Computing, Telecommunications and Control*. 2020; 13(4): 21–33. DOI: 10.18721/JCSTCS.13402
 25. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(2): 159–165. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhdanova E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation. Evaluation of the relevance of the study.

Text preparation and editing — critical review of a manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks. Preparation and creation of a published work. Contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data. Acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Correction of the material before publication.

Rubtsova E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting the research — direct conducting of the AI experiment. Collecting the data obtained. Analysis of the obtained data. Summarizing the results of the study. Making tables and figures.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout. Preparation and creation of a published work.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Paper resourcing — providing patients for analysis.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жданова Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных. Оценка актуальности исследования.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Подготовка и создание опубликованной работы. Участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования. Принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коррекция материала перед публикацией работы.

Рубцова Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение эксперимента «ИИ». Сбор полученных данных. Анализ полученных данных. Подведение итогов исследования. Составление таблиц и рисунков. Анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление пациентов для анализа.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ekaterina V. Zhdanova — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Pathological Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7938-5470>

Elena V. Rubtsova* — Freelance Academic Researcher, Research Assistant of the Department of Pathological Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

Contact information: e-mail: relena1976@rambler.ru;

Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

Жданова Екатерина Васильевна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7938-5470>

Рубцова Елена Викторовна* — внештатный сотрудник, ассистент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

Контактная информация: e-mail: relena1976@rambler.ru;

ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И СОЧЕТАНИЯ ЕЕ С СОДЕРМ®-ФОРТЕ И НОВОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМОЙ РЕКСОДА® НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У КРЫС

П. А. Галенко-Ярошевский^{1,5,*}, К. В. Целуйко², И. И. Павлюченко¹,
В. К. Леонтьев³, А. В. Задорожний², В. Л. Попков¹, С. А. Лебедева⁴,
А. В. Зеленская¹, М. А. Задорожний², В. Я. Зобенко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
ул. Большая Пироговская, д. 2/4, г. Москва, 119991, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт фармакологии живых систем
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В развитии пародонтита значительная роль принадлежит как пародонтопатогенной микрофлоре, так и нарушениям в антиоксидантно-прооксидантной системе организма, что обуславливает необходимость комплексного применения как противомикробных, так и антиоксидантных средств.

Цель исследования — провести сравнительную оценку состояния антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов у крыс на фоне применения традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® в условиях экспериментального пародонтита.

Методы. Проведено сравнительное исследование влияния традиционной медикаментозной терапии (ТМТ) и сочетания ее с гелем Содерм®-Форте, содержащим наносе-

ребро и рекомбинантную супероксиддисмутазу человека (Рексод®), и новую инъекционную форму (НИФ) Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов при экспериментальном пародонтите (ЭП) у крыс. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar массой 210–230 г. ЭП вызывали лигатурным методом. Животные были разделены случайным образом на 5 сравнимых по всем параметрам групп по 12 особей: 1-я группа — с интактным пародонтом; 2-я — с ЭП; 3-я — с ЭП, где использовалась ТМТ, включающая орошение полости рта хлоргекседином (0,05% раствор) и наложение зубодесневой повязки Septo-Pack; 4-я — с ЭП, применением ТМТ и геля Содерм®-Форте (вводился в пародонтальные карманы нижних резцов); 5-я — с ЭП, использованием ТМТ в сочетании с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода®, которую вводили внутривентрально в дозе 8000 ЕД/кг. Лечение крыс с ЭП (3–5-я группы) проводили в течение 12 дней. Период наблюдения за всеми животными составлял 42 дня. Оценку состояния антиоксидантно-прооксидантной системы проводили с помощью биохимических тестов и путем вычисления антиоксидантно-прооксидантного индекса. Статистическая обработка полученных результатов исследований осуществлялась посредством параметрических и непараметрических методов с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft, США) и надстроек «Пакет анализа» и AtteStat, а также программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты. Применение ТМТ на фоне развившегося ЭП вызывало умеренную позитивную коррекцию показателей системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Включение в ТМТ животных с ЭП Содерм®-Форте и особенно Содерм®-Форте в сочетании с НИФ Рексода® для усиления потенциала системы АОЗ вызывало более значимую позитивную динамику баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе по сравнению с ТМТ.

Заключение. Сочетание ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладает более значимым позитивным коррекционным эффектом на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов крыс при ЭП, чем композиция ТМТ с Содерм®-Форте и ТМТ, используемых отдельно.

Ключевые слова: экспериментальный пародонтит, антиоксидантно-прооксидантная система, окислительный стресс, традиционная медикаментозная терапия, Содерм®-Форте, новая инъекционная форма Рексода®

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галенко-Ярошевский П.А., Целуйко К.В., Павлюченко И.И., Леонтьев В.К., Задорожний А.В., Попков В.Л., Лебедева С.А., Зеленская А.В., Задорожний М.А., Зобенко В.Я. Влияние традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов при экспериментальном пародонтите у крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 32–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-32-52>

Поступила 12.04.2022

Принята после доработки 20.05.2022

Опубликована 29.08.2022

EFFECT OF TRADITIONAL DRUG THERAPY AND ITS COMBINATION WITH SODERM[®]-FORTE AND NEW INJECTABLE FORM OF REXOD[®] ON THE ANTIOXIDANT-PROOXIDANT RED BLOOD CELL SYSTEM IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky^{1,5,*}, Kristina V. Tseluiko², Ivan I. Pavlyuchenko¹, Valery K. Leontiev³, Andrey V. Zadorozhny², Viktor L. Popkov¹, Svetlana A. Lebedeva⁴, Anait V. Zelenskaya¹, Mark A. Zadorozhny², Vladimir Y. Zobenko¹

¹Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Rostov State Medical University
Nahichevansky av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20–1, Moscow, 127473, Russia

⁴Sechenov First Moscow State Medical University
Bolshaya Pirogovskaya str., 2/4, Moscow, 119991, Russia

⁵The Research Institute of Living Systems Pharmacology of Belgorod State University
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia

ABSTRACT

Background. The development of periodontitis is strongly linked with both periodontopathogenic microflora and antioxidant-prooxidant system disorders, which determines the need for the combined use of antimicrobial and antioxidant agents.

Objectives. A comparative evaluation of the antioxidant-prooxidant system of red blood cells in rats with experimental periodontitis against the background of the traditional drug therapy and its combination with Soderm[®]-Forte and new injectable form of Rexod[®].

Methods. The authors conducted a comparative study of the effect of traditional drug therapy (TDT) and its combination with Soderm[®]-Forte gel containing silver nanoparticles, recombinant human superoxide dismutase (Rexod[®]) and new injectable form (NIF) of Rexod[®] on the condition of the antioxidant-prooxidant system of red blood cells in rats with experimental periodontitis (EP). The experiments were performed on Wistar male rats of 210–230 g. EP was induced by ligature method. The rats were randomly divided into 5 comparable groups of 12 animals: group 1 — with intact periodontium; group 2 — with EP; group 3 — with EP, where TDT was used, including oral irrigation with chlorhexidine (0.05% solution) and application of Septo-Pack dento-gingival dressing; group 4 — with EP, TDT and Soderm[®]-Forte gel (applied into the periodontal pockets of the lower incisors); group 5 — with EP, TDT in combination with Soderm[®]-Forte gel and NIF of Rexod[®], which was injected intraperitoneally at a dose of 8000 U/kg. Treatment of rats with EP (groups 3–5) was carried out for 12 days. The observation period for all animals lasted 42 days. The biochemical tests and the antioxidant-prooxidant index were used to assess the condition of antioxidant-prooxidant system. Statistical analysis of the obtained results was carried out with parametric and non-parametric methods of Microsoft Excel (Microsoft, USA), Analysis package and AtteStat, as well as Statistica 8.0 (StatSoft, USA) software.

Results. The application of TDT against the developed EP caused a moderate positive correction of the indicators of Antioxidant protection system (APS). The enrichment of TDT for the EP animals with Soderm[®]-Forte and especially Soderm[®]-Forte in combination with NIF of Rexod[®] to enhance the APS potential caused more significant positive dynamics of the balance in the antioxidant-prooxidant system compared to TDT.

Conclusion. The combination of TDT with Soderm®-Forte and NIF of Rexod® has the most significant positive corrective effect on the condition of antioxidant-prooxidant system of red blood cells in rats with EP in comparison with the complex of TDT with Soderm®-Forte and TDT used separately.

Keywords: experimental periodontitis, antioxidant-prooxidant system, oxidative stress, traditional drug therapy, Soderm®-Forte, new injectable form of Rexod®.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Galenko-Yaroshevsky P.A., Tseluiko K.V., Pavlyuchenko I.I., Leontiev V.K., Zadorozhny A.V., Popkov V.L., Lebedeva S.A., Zelenskaya A.V., Zadorozhny M.A., Zobenko V.Y. Effect of Traditional Drug Therapy and its Combination with Soderm®-Forte and New Injectable Form of Rexod® on the Antioxidant-prooxidant Red Blood Cell System in Rats with Experimental Periodontitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 32–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-32-52>

Received 12.04.2022

Adopted after revision 20.05.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пародонтального комплекса воспалительного характера представляют большую проблему в современной стоматологии [1]. Количество пациентов с этой патологией составляет 95–100% [2]. В этом аспекте превалирует хронический генерализованный пародонтит (ХГП), который вызывает не только нарушение функции пародонта отдельных зубов, но и приводит всю зубочелюстную систему к деградации [3–5].

Несмотря на наличие значительного количества различных фармакотерапевтических средств, схем и методов комплексного лечения больных с ХГП, это заболевание продолжает оставаться актуальным [6, 7].

В развитии ХГП большая роль отводится изменениям гомеостаза организма, инициируемым различными факторами, среди которых значительную роль играет пародонтопатогенная микрофлора, вызывающая формирование воспалительного процесса в пародонте, проявляющегося клеточной и тканевой инфильтрацией, эмиграцией лейкоцитов в очаг воспаления, которые могут быть продуцентами медиаторов вторичной альтерации и явиться генераторами активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительный стресс (ОС) [4, 5, 8–11].

Арсенал лекарственных средств (ЛС), оказывающих воздействие на патогенную микрофлору, способствующую развитию и прогрессированию ХГП, весьма обширен и включает антисептики и антибиотики. Однако в клинической практике они не всегда приводят к ожидаемому эффекту — стойкой ремиссии, тем более полному выздоровлению, что в значительной мере связано с развитием устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, в частности

к антибиотикам, не всегда к достаточной концентрации их в десневой жидкости и микробной биопленке, которая, как известно, является защитным барьером, препятствующим действию противомикробных ЛС на бактериальные клетки [5, 12, 16].

Известно, что ионы серебра, в особенности его наночастицы (в отличие от первых обладают большей активностью и безопасностью для человека), имеют широкий спектр бактериостатического и бактерицидного действия, включая антибиотикорезистентные грамположительные и грамотрицательные штаммы [14–20].

Кроме того, наносеребро обладает широким спектром противовоспалительных свойств [21, 22]. Недавно выявлена высокая эффективность наносеребра при местном лечении больных с пародонтитом различной степени тяжести. В ряде работ приводятся данные об успешном использовании наносеребра в терапии пародонтита [8, 23, 24].

Следует отметить, что активация процессов свободно-радикального окисления (СРО) и патогенное воздействие его продуктов на ткани пародонтального комплекса влечет за собой развитие морфофункциональных нарушений в нем. В связи с этим применение фармакологических препаратов, обладающих сочетанными противомикробными, антиоксидантными свойствами, в пародонтологии представляется патогенетически обоснованным. Среди средств, нивелирующих пагубное действие свободных радикалов, в частности АФК и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), важное место отводится рекомбинантной супероксиддисмутазе (СОД) человека — Рексоду, особенно его новой инъекционной форме — НИФ [25]. Большого

внимания заслуживает комбинированное средство Содерм®-Форте, представляющее собой гель мицеллярный смешанного типа, содержащий нанокластерные нульвалентное металлическое серебро в виде кластерных мономеров типа $\text{Agn}^{\text{K}+}$ и мицеллы мономеров, структура которых состоит из металлического ядра и поверхностного двойного электрического слоя (мицеллы эмульсии сформированы смесью неионогенных поверхностно-активных веществ (полиэтиленгликолей), масла и водной фазы, включающей СОДJ).

Ранее нами было показано, что сочетание традиционной медикаментозной терапии (ТМТ) с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладает высокой лечебной эффективностью при экспериментальном пародонтите (ЭП) у крыс, которая характеризовалась резким уменьшением количества десневой жидкости, пробой Шиллера — Писарева и индексом кровоточивости Muhlemann — Cowell, а также абсолютным подавлением патогенных микроорганизмов.

Исходя из вышеизложенного представляло интерес провести сравнительное исследование влияния ТМТ и сочетания ее с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов при ЭП у крыс.

Цель исследования — провести сравнительную оценку состояния антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов у крыс на фоне применения традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формы Рексода® в условиях экспериментального пародонтита.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперименты проводились на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 210–230 г, полученных из вивария федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) в осенне-зимний период.

Размещение и содержание

Крысы имели круглосуточный доступ к кормушкам и поилкам *ad libitum* и содержались в стандартизированных условиях вивария (Постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию

животных экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Животных содержали группами по 5 особей при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22 °С. За 12 часов до эксперимента животных лишали пищи, но при этом сохранялся свободный доступ к воде.

Дизайн исследования

Нами выполнено рандомизированное исследование. Эксперименты выполнены в лаборатории кафедры стоматологии № 4 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России осенью и зимой 2021 года. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Крысы были разделены на пять групп по 12 особей в каждой: первая группа включала животных с интактным пародонтом; вторая — с ЭП, который формировался в течение 30 дней после наложения лигатур в области сулькулярного отдела десны (этой группе животных лечение не проводилось); третья — с ЭП, где лечение проводилось ЛС, входящими в ТМТ, включающую орошение полости рта раствором хлоргексидина биглюконата (0,05%), наложение зубодесневой повязки Septo-Pack (производитель Septodont, Франция); четвертая — с ЭП, где лечение проводилось с включением в ТМТ геля Содерм®-Форте, последний вводился в пародонтальные карманы нижних резцов (в том числе в пятой группе животных) с помощью шприца и одноразовых прозрачных изогнутых канюль (Disposable Syringe Tips Cannulae, производитель Bisco Inc., США); пятая — с ЭП, где применялась ТМТ в сочетании с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода®, которую использовали внутривенно в дозе 8000 ЕД/кг. Лечение животных с ЭП (3–5 группы) проводили в течение 12 дней. Период наблюдения за всеми группами животных составлял 42 дня. Все животные, участвующие в экспериментах, завершили программу исследования в полном объеме. На момент включения в проводимые исследования животные во всех группах были сопоставимыми по породе, полу и отсутствию видимой патологии развития, а также, однородны по массе тела и возрасту, (табл. 1).

Уровень значения критерия Краскела — Уоллиса указывает на однородность показателей в сравниваемых группах, различия медиан статистически не значимы ($p = 0,467$ для массы и $p = 0,329$ для возраста, т. е. $p > 0,05$).

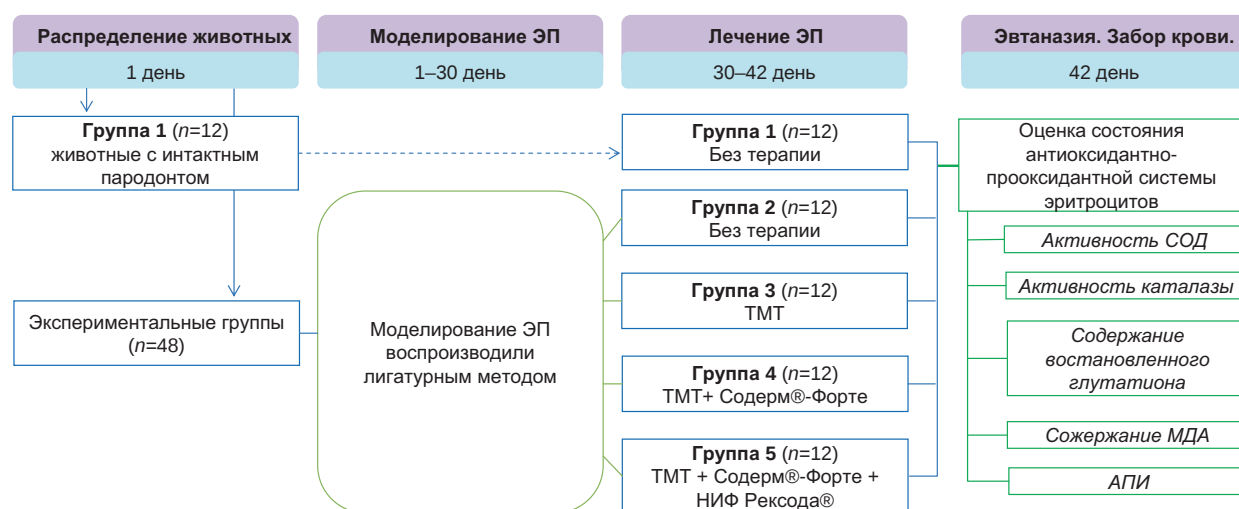


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: ЭП — экспериментальный пародонтит; ТМТ — традиционная медикаментозная терапия; НИФ — новая инъекционная форма; СОД — супероксиддисмутаза; МДА — малоновый диальдегид; АПИ — антиоксидантно-прооксидантный индекс.

Fig. 1. Study schematic diagram.

Note: ЭП — experimental periodontitis (EP); ТМТ — traditional drug therapy (TDT); НИФ — new injectable form (NIF); СОД — superoxide dismutase (Sod); МДА — malondialdehyde (MDA); АПИ — antioxidant-prooxidant index (API).

Таблица 1. Значения медиан показателей Ме (Q_1 ; Q_3): массы и возраста у крыс различных групп сравнения до эксперимента

Table 1. Me median values (Q_1 ; Q_3): weight and age of rats from different comparison groups before the experiment

Показатели и их размерность	Группы животных [1–5]					p-критерий (Краскел — Уоллис)
	Интактный пародонт [1], n = 12	ЭП без лечения [2], n = 12	ЭП + ТМТ [3], n = 12	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте [4], n = 12	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® [5]	
Масса, г	222,1 (219,3; 226,0)	217,6 (213,6; 222,2)	219,4 (216,7; 225,2)	217,7 (213,6; 222,1)	216,4 (213,0; 220,7)	0,467
Возраст, мес.	9,0 (5,0; 14,0)	10,5 (6,0; 11,0)	10,5 (5,0; 11,0)	10,0 (5,0; 11,0)	10,5 (5,0; 11,3)	0,329

Критерии включения и исключения

Критерии включения

Для проведения экспериментов были отобраны крысы-самцы линии Wistar без внешних признаков заболеваний, находившиеся в течение двух недель на карантине в виварии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. У части животных, участвовавших в исследованиях, был смоделирован ЭП.

Критерии не включения

В исследования не включались крысы, вес которых был меньше 210 и больше 230 г, а также не включались самки животных.

Критерии исключения

В процессе исследования крысы могли произвольно травмировать десну нижних резцов, а также удалить лигатуру с шейки отмеченных зубов, обеспечивающую моделирование ЭП,

что соответствовало критерию исключения из эксперимента.

Рандомизация

Формирование групп исследования для проведения эксперимента осуществлялось случайным способом (метод «конвертов»).

Обеспечение анонимности данных

О распределении животных на группы во время проведения экспериментов, при оценке результатов и анализе полученных данных информацией владел руководитель исследований.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Сравнительная оценка состояния баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе эритроцитов крови крыс в условиях ЭП под влиянием ТМТ и сочетания ее с Содерм®-Форте и НИФ Рексода®.

Экспериментальные процедуры

После распределения на группы ЭП воспроизводили лигатурным методом в течение 30 дней в четырех группах животных. Лечение крыс избранными медикаментозными композициями проводили в течение 12 дней согласно ранее описанному протоколу. Затем, на 42-й день от начала эксперимента, животных всех групп подвергали эвтаназии путем декапитации под легким наркозом, вызванным диэтиловым эфиром, и осуществляли забор крови в центрифужные пробирки, содержащие гепарин в дозе 25 ЕД/мл, с последующим центрифугированием (1500 об./мин, 5 мин). После удаления из пробирок плазмы осадок эритроцитарной массы подвергали ресуспендированию, используя 10 мл 0,01 М трис-НСI буфера (рН 7,4) в физиологическом растворе (0,9% водный раствор NaCl), и центрифугированию (2000 об./мин, 5 мин). Выделенные таким путем эритроциты трехкратно промывали физиологическим раствором и гемолизировали бидистиллированной водой. Для осаждения мембранных оболочек эритроцитов их центрифугировали (10 000 об./мин, 20 мин) и образовавшийся гемолизат сохраняли на холоде².

Активность СОД в гемолизате эритроцитов оценивали по ингибированию процесса восстановления нитротетразолия синего (НТС) в условиях генерации супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot -}$) согласно методу, описанному Е. Е. Дубининой (1988)². Оптическую плотность опытных и контрольных проб проводили с помощью спектрофотометра DU 800 (производитель Beckman Coulter, США) при $\lambda = 540$ нм против образца, содержащего компоненты инкубационной среды, исключая восстановленную форму НАД.

Расчет ингибирования скорости восстановления НТС (T) СОД проводили по формуле:

$$T\% = \frac{E_k - E_0}{E_k} \cdot 100\%,$$

где E_k — экстинкция контрольной пробы; E_0 — экстинкция опытной пробы.

Показатель активности СОД в гемолизате эритроцитах рассчитывали по формуле:

$$A_{\text{усл.ед./мгHb}} = \frac{20 \cdot T\%}{(100\% - T\%) \cdot C},$$

где 20 — кратность разведения гемолизата эритроцитов; C — концентрация гемоглобина (мг) в 1 мл 1% гемолизата.

Активность каталазы (КАТ) исследовали в гемолизате эритроцитов по методу М. А. Королук и соавт. (1988)³. В опытные пробирки вносили в равных объемах (по 2 мл) 0,034% пероксида водорода и 0,05 мл 1% гемолизата эритроцитов крови, а в контрольные — только 0,05 мл дистиллированной воды. Подготовленные пробы подвергали инкубированию в течение 2 мин при температуре 25 °С. Реакционный процесс в опытных пробирках блокировали путем внесения в них 1 мл 4% раствора $(NH_4)_2MoO_4$. Измерение оптической плотности полученных проб проводили спектрофотометрически при $\lambda = 410$ нм. Показатель активности КАТ в эритроцитах рассчитывали по формуле:

$$A_{\text{мкмоль}H_2O_2 / \text{мгHb} / \text{мин}} = \frac{(E_k - E_0) \cdot K}{M \cdot t \cdot C \cdot 0,001},$$

где M — молекулярная масса H_2O_2 ; E_k — оптическая плотность контрольной пробы, E_0 — опытной пробы; K — коэффициент пересчета (по калибровочному графику) единиц оптической плотности в $мгH_2O_2$; t — время реакции в мин; C — концентрация гемоглобина (мг) в исследованной пробе.

Содержание восстановленного глутатиона (GSH) определяли в гемолизате эритроцитов по методу G. L. Ellman (1959) [26] в модификации А. В. Арутюняна и соавт. (2000)⁴. К 0,6 мл 10% гемолизата эритроцитов (1 объем отмытых эритроцитов и 9 объемов бидистиллированной воды) добавляли 0,2 мл 20% раствора сульфосалициловой кислоты. Пробу перемешивали и через 10 мин центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин при температуре 2 °С. Затем 0,2 мл супернатанта переносили в пробирки, содержащие 2,55 мл 0,1 М трис-НСI буфера с 0,01% этилендиаминтетрауксусной кислотой. К полученной смеси добавляли 25 мкл 0,4% метанолового раствора 5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислоты. Измеряли оптическую плотность пробы против дистиллированной воды при 412 нм в кювете с толщиной оптического слоя 10 мм на спектрофотометре. Определение содержания восстановленного глутатиона производили с помощью калибровочной кривой, для построения

¹ Казеннов А. М., Маслова М. Н., Шалабодов А. Д. Исследование активности Na, K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих. *Биохимия*. 1984; 49 (7): 1089–1095.

² Дубинина Е. Е. Активность и свойства супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека в онтогенезе. *Укр. биохим. журнал*. 1988; 60 (3): 20–24.

³ Королук М. А., Иванова Л. Н., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988; 1: 16–19.

⁴ Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации*: СПб.: 2000. ИКФ «Фолиант».

которой использовали растворы восстановленного GSH с концентрациями от 0,02 до 2,0 мМ.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в мембранах эритроцитов определяли по методу, описанному Н.К. Кличхановым и соавт. (2012)⁵. К 2 мл 5% гемолизата эритроцитов добавляли (перемешивая) 1 мл 17% раствора трихлоруксусной кислоты, после чего вносили 1 мл раствора тиобарбитуровой кислоты. Полученную смесь подвергали нагреванию в течение 10 мин (используя кипящую водяную баню), а затем осуществляли центрифугирование (3000 об./мин, 10 мин) и проводили определение оптической плотности в бутанольной фазе при $\lambda = 515$ и 532 нм по сравнению с чистым бутанолом. Содержание МДА рассчитывали, используя коэффициент его молярной экстинкции $[156 \cdot 10^5 \text{ л}/(\text{М} \cdot \text{см})]$ по формуле:

$$C = \frac{(E_{532} - E_{515}) \cdot 10^6 \cdot 4}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,2},$$

где C — содержание МДА (мкмоль/л); 4 — объем бутанольной фазы (мл); 0,2 — объем гемолизата эритроцитов.

Антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ), отражающий дисбаланс в системе антиоксиданты/прооксиданты, рассчитывали по М.А. Левицкому и соавт. (2010)⁶, используя формулу:

$$\text{АПИ} = \frac{A_{\text{КАТ}} \cdot 10}{[\text{МДА}]},$$

где $A_{\text{КАТ}}$ — активность каталазы (в мкмоль H_2O_2 /мгНб/мин); $[\text{МДА}]$ — концентрация МДА (в мкмоль/л).

Уход за животными и мониторинг

Весь объем проведенных исследований осуществлялся в соответствии с правилами и стандартами лабораторной практики доклинических исследований в Российской Федерации (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н), а также согласно правилам и международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986 г.).

Во время проведения исследований животные находились под наблюдением и имели свобод-

ный доступ к пище и воде, что отвечает ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г. Все группы животных, участвовавших в экспериментальных исследованиях, находились в равнозначных условиях, при этом температура в помещении составляла 21–23 °С, относительная влажность воздуха была равна 45–55%, освещение было естественным. Продолжительность исследования была равна 42 дням.

В процессе всего периода наблюдений за животными нежелательных явлений не было зафиксировано.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных результатов исследований осуществлялась посредством параметрических и непараметрических методов с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft, США) и надстроек «Пакет анализа» и AtteStat, а также программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Центры распределения числовых значений показателей представлены или в формате $(M \pm m)$, где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего, или в формате $Me (Q_1; Q_3)$, где Me — медиана, Q_1 — первая квартиль, Q_3 — третья квартиль.

Значимость различий между центрами распределений показателей контрольных и основных групп попарно для различных сроков наблюдения определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна — Уитни, предварительно проводя проверку на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка.

При определении влияния степени факторов воздействия применяли дисперсионный анализ (при условии наличия нормального закона распределения количественного показателя) или критерий Краскела — Уоллиса (при условии отсутствия нормального закона распределения показателя).

При сравнении средних величин или медиан статистически значимыми считали различия между ними при $p < 0,05$.

⁵ Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г., Астаева М.Д. *Свободнорадикальные процессы в биологических системах: учебное пособие*. Махачкала: Издательство ДГУ, 2012.

⁶ Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А., Демьяненко С.А., Россаханова Л.Н., Кнава О.Э. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации*. Одесса, 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что при ЭП у крыс (2-я группа) в гемоллизате эритроцитов средние показатели активности СОД были в 2,2 раза ($p < 0,001$) ниже, чем у интактных животных (1-я группа). У крыс 3, 4 и 5-й групп на фоне 12-дневного применения ТМТ, сочетаний ТМТ + Содерм®-Форте и ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® активность СОД была выше в 1,1, 1,6 и 2,2 раза ($p < 0,05$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$) соответственно по сравнению с активностью этого фермента во 2-й группе животных с ЭП (табл. 2, рис. 2), но оставалась ниже показателей контрольной группы, за исключением 5 группы животных, где ее показатели соответствовали показателям группы интактных крыс.

Полученные результаты отражают протективный антиоксидантный эффект комплексного ис-

пользования избранных нами медикаментозных композиций, а также ТМТ, на фоне которых снижение активности СОД в гемоллизате эритроцитов крыс значимо ниже относительно контроля по сравнению с аналогичными показателями во 2-й группе животных с ЭП. По способности поддерживать активность СОД в экспериментах с моделированием воспалительного процесса в пародонте избранные композиции могут быть расположены в следующий убывающий ряд: ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® > ТМТ + Содерм®-Форте > ТМТ.

При исследовании активности КАТ в гемоллизате эритроцитов крыс в условиях ЭП (2-я группа) было установлено, что она в 2,1 раза ($p < 0,001$) ниже, чем у интактных животных (1-я группа). В случаях применения ТМТ, ТМТ + Содерм®-

Таблица 2. Средние значения показателей ($M \pm m$): активности СОД и КАТ, содержания GSH и МДА и индекса АПИ в эритроцитах крови при ЭП у крыс различных групп сравнения
Table 2. Mean values ($M \pm m$) of: Sod and CAT activities, GSH and MDA content, API index in red blood cells in rats with EP from different comparison groups

Показатели и их размерность	Группы животных [1–5]				
	Интактный пародонт [1], $n = 12$	ЭП без лечения [2], $n = 12$	ЭП + ТМТ [3], $n = 12$	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте [4], $n = 12$	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® [5]
СОД, усл. ед./мгНб	$2,54 \pm 0,07$	$1,18 \pm 0,05$ $p_{1-2} < 0,001$	$1,29 \pm 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	$1,94 \pm 0,04$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$2,62 \pm 0,06$ $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$
КАТ, мкмоль H_2O_2 /мгНб/мин	$42,6 \pm 1,2$	$20,2 \pm 1,8$ $p_{1-2} < 0,001$	$26,5 \pm 2,2$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	$35,4 \pm 1,6$ $p_{1-4} < 0,002$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	$41,5 \pm 1,4$ $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$
GSH, мкмоль/л	$2,57 \pm 0,03$	$1,64 \pm 0,04$ $p_{1-2} < 0,001$	$1,88 \pm 0,04$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$2,42 \pm 0,03$ $p_{1-4} < 0,002$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$2,60 \pm 0,03$ $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$
МДА, мкмоль/л	$44,82 \pm 1,20$	$62,53 \pm 0,74$ $p_{1-2} < 0,001$	$56,08 \pm 1,02$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$45,14 \pm 0,83$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$41,22 \pm 0,55$ $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$
АПИ, ед.	$9,5 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,4$ $p_{1-2} < 0,001$	$4,7 \pm 0,5$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	$7,8 \pm 0,8$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	$9,8 \pm 1,0$ $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} > 0,05$

Примечание: индекс при уровне достоверности p указывает на номера сравниваемых групп. Например: p_{1-2} — это уровень значимости различий между значениями показателей группы 1 и группы 2. Аналогично для остальных уровней достоверности 2. В квадратных скобках — номера групп животных.

Note: index at the p -level of significance indicates the numbers of the compared groups. For example: p_{1-2} is the level of significance of differences between the values of group 1 and group 2. Similarly for other levels of significance 2. In square brackets — animal group numbers

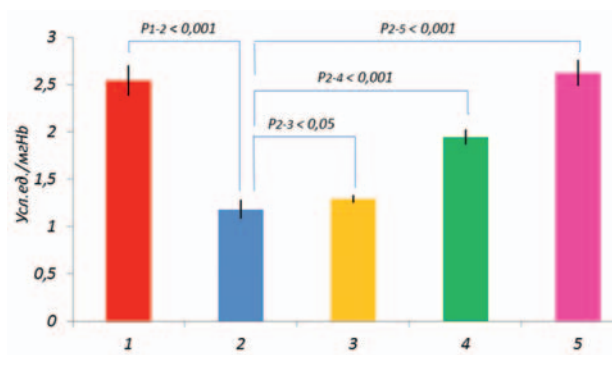


Рис. 2. Средние значения активности СОД в различных группах крыс.

Fig. 2. Mean Sod activity values in different rat groups.

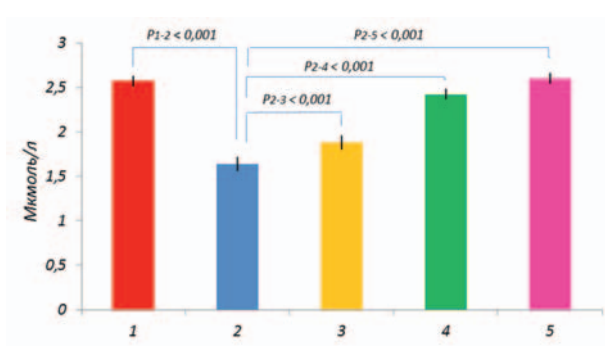


Рис. 4. Средние значения содержания GSH в различных группах крыс.

Fig. 4. Mean GSH content values in different rat groups.

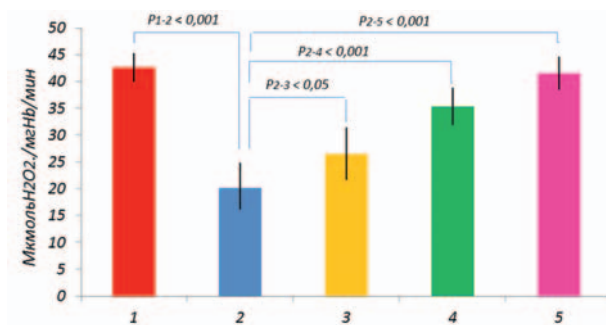


Рис. 3. Средние значения активности КАТ в различных группах крыс.

Fig. 3. Mean CAT activity values in different rat groups.

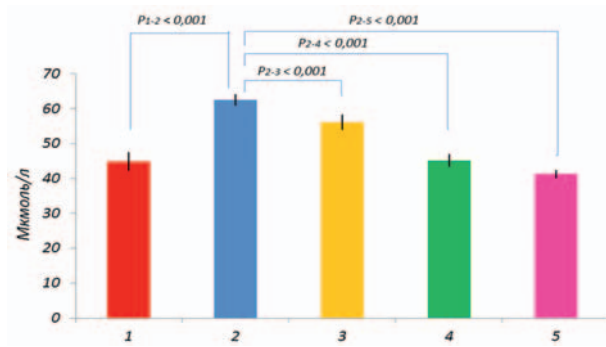


Рис. 5. Средние значения содержания МДА в различных группах крыс.

Fig. 5. Mean MDA content values in different rat groups.

Форте и TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексод® на фоне ЭП по истечении 12-дневного их применения активность КАТ была выше в 1,3, 1,8 и 2,1 раза ($p < 0,05$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$) соответственно относительно показателей 2-й группы животных с ЭП (табл. 2, рис. 3).

Данные результаты по исследованию медикаментозных композиций, в том числе TMT, отражают их способность оказывать положительное влияние на активность КАТ в гемолизате эритроцитов крыс с ЭП, поддерживая ее уровень на более высоких значениях, чем у животных с ЭП без лечения.

Таким образом, по способности позитивного влияния на активность КАТ избранные композиции, как и в случаях с СОД, могут быть расположены следующим образом: TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексод® > TMT + Содерм®-Форте > TMT.

Проведенные исследования показали неравнозначное влияние избранных медикаментозных средств на показатели неферментного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) эритроцитов при ЭП. Так, в гемолизате эритроцитов крыс

с ЭП средние показатели содержания GSH были в 1,6 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в группе интактных животных, а после 12-дневного применения TMT, сочетаний TMT + Содерм®-Форте и TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексод® содержание GSH, по сравнению с таковым при ЭП без лечения было выше в 1,1 и 1,5 и 1,6 раза ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$) соответственно (табл. 2, рис. 4).

Таким образом, все три исследуемые медикаментозные композиции, включая TMT, способствуют менее выраженному снижению уровня GSH в гемолизате эритроцитов крыс с ЭП относительно показателей интактной группы животных. По способности поддерживать уровень GSH при ЭП с активацией процессов СРО избранные композиции могут быть расположены в следующем порядке: TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексод® > TMT + Содерм®-Форте > TMT.

При исследовании показателей уровня прооксидантной нагрузки и выраженности процессов, характеризующих ОС при ЭП, получены показатели, отражающие антиоксидантные и антирадикальные свойства применяемых медикаментозных композиций. Установлено, что на фоне

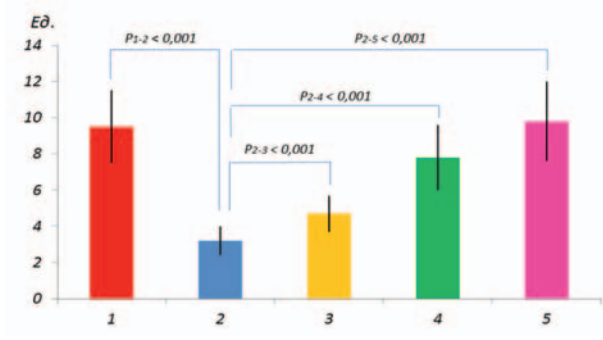


Рис. 6. Средние значения индекса АПИ в различных группах крыс.

Fig. 6. Mean IPA Index Values in different rat groups.

ЭП у крыс в гемолизате эритроцитов содержание МДА было в 1,4 раза ($p < 0,001$) выше, чем у интактных крыс, что отражает активацию свободно-радикальных процессов и ПОЛ при ЭП. После 12-дневного применения ТМТ, сочетаний ТМТ + Содерм®-Форте и ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® содержание МДА, по сравнению с таковым при ЭП без лечения было ниже в 1,1, 1,4 и 1,5 раза ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$) соответственно (табл. 2, рис. 5).

Таким образом, исследованные медикаментозные композиции, в том числе ТМТ, способствуют менее выраженному повышению МДА в гемолизате эритроцитов крыс с ЭП. По способности ограничивать содержание МДА при ОС избранные композиции могут быть расположены следующим образом: ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® > ТМТ + Содерм®-Форте > ТМТ.

При расчете АПИ установлено, что этот показатель при ЭП был в 3 раза ($p < 0,001$) ниже относительно его показателей в группе интактных животных. Это свидетельствует о существенном дисбалансе в антиоксидантно-прооксидантной системе эритроцитов крови крыс с ЭП в сторону превалирования прооксидантного звена. Применение ТМТ, сочетаний ТМТ + Содерм®-Форте и ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® в течение 12 дней выявило повышение АПИ по сравнению с данными на фоне ЭП без лечения в 1,5, 2,4 и 3,1 раза ($p < 0,05$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$) соответственно, что указывает на стабилизирующее влияние исследованных медикаментозных композиций, а также ТМТ, на антиоксидантно-прооксидантную систему эритроцитов крови крыс (табл. 2, рис. 6).

Таким образом, избранные медикаментозные композиции способны оказывать положительный корректирующий эффект на показатели антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов крови при ЭП у крыс. По способности повышать

АПИ исследованные композиции можно расположить в следующий ряд: ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® = ТМТ + Содерм®-Форте > ТМТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Наиболее выраженным протективным действием в отношении антиоксидантных компонентов организма при ЭП у крыс обладает сочетание ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода®, которое способствует восстановлению баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе, нарушенного за счет воспалительного процесса в пародонтальном комплексе.

Полученные данные указывают на необходимость включения в схемы лечения пародонтита средств с выраженными антибактериальными свойствами, в частности препаратов, содержащих наночастицы серебра, а также антиоксидантные вещества прямого действия, содержащие факторы эндогенной природы — супероксиддисмутазу, которая относится к ферментам первой линии антирадикальной защиты. Кроме того, результаты проведенных исследований расширят представления о механизмах сочетанного фармакотерапевтического действия наносеребра и ферментов антиоксидантной направленности при воспалительных заболеваниях.

Известно, что большое значение при оценке тяжести и прогноза развития патологических процессов, включая ХГП, имеет синдром эндогенной интоксикации (ЭИ) и его сопутствующий ОС, представляющие собой сложные патобиохимические состояния, сопровождающиеся избыточным катаболизмом, нарушением функционирования механизмов естественной детоксикации, развитием депрессии иммунных систем организма.

Основным патогенетическим проявлением синдрома ЭИ является накопление в организме большого избыточного количества продуктов нормального или патологически измененного обмена или клеточного реагирования — эндогенных токсических субстанций, оказывающих токсическое воздействие на органы и системы жизнеобеспечения.

Вторичная аутоагрессия и напряжение всех функциональных систем организма в условиях выраженной ЭИ становятся причиной срыва систем АОЗ и развития состояния, характеризующегося как ОС, являющегося одним из наиболее распространенных видов стресса как у про-, так и у эукариотов. ОС возникает в ответ на воздействие высокореакционных АФК на структурные элементы клеток, харак-

теризуется срывом системы АОЗ, интенсификацией процессов СРО и сопровождается накоплением в органах и тканях токсичных продуктов окислительной модификации биомолекул, что замыкает порочный патогенетический круг между ЭИ и ОС.

В системе ингибирования АФК в живой клетке участвуют ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные превращения GSH и аскорбата — GSH-зависимая редуктаза и дегидрогеназа, а также ферменты, расщепляющие перекиси — КАТ и пероксидазы. За устранение супероксидного анион-радикала отвечает СОД. Результатом действия этого фермента является образование пероксида водорода, утилизацию которого осуществляет КАТ или пероксидаза. Это указывает не только на тесную взаимосвязь всех факторов системы АОЗ, но и на важнейшую защитную роль специализированных ферментных систем организма, сформировавшихся у аэробных организмов в процессе эволюции.

Фермент СОД эритроцитов принадлежит к периферическим белкам эритроцитарной мембраны, который удерживается на мембране при помощи ионных взаимодействий, при этом количество и активность сорбированной СОД определяют структуру мембраны.

Регуляция активности СОД осуществляется всей многокомпонентной редокс-системой клетки. Интермедиаты окислительного метаболизма (НАДФН)-зависимой редокс-цепи митохондрий, эндоплазматического ретикулума, являясь генераторами супероксидного анион-радикала, могут выполнять триггерную роль: инициировать синтез фермента при увеличении концентрации доноров электронов или подавлять активность при смещении донорно-акцепторного равновесия в сторону накопления акцепторов.

Активность СОД связана с интенсивностью реакций ПОЛ и зависит от накопления интермедиатов этого процесса. Промежуточные и конечные продукты ПОЛ вызывают подавление активности СОД, а снижение ее активности, обусловленное действием различных факторов, может привести к увеличению содержания перекисей липидов.

Несмотря на относительную устойчивость и стабильность СОД к различным воздействиям, ее активность выражено меняется при различных заболеваниях, включая пародонтит, и причины изменения активности, могут быть абсолютно разные.

Нарушение функционирования СОД может вызывать накопление супероксидного анион-ра-

дикала, других интермедиатов кислорода и перекисей липидов, что, в свою очередь, приводит к нарушению структурной и функциональной организации клеточных мембран, их проницаемости и ионному дисбалансу, повреждению ДНК, мутациям и нарушению биосинтеза белка, разобщению окислительного фосфорилирования и окислению SH-групп белков, образованию стабильных реактивных комплексов с витаминами, гормонами и ЛС.

Изучение активности СОД имеет важное значение для диагностики ОС у различных категорий больных. В литературе описаны весьма противоречивые данные об изменении активности этого фермента не только у больных с патологией различного генеза и степени выраженности патофизиологических проявлений болезни, но и среди больных одной нозологической группы. Отмечается порой реверсивный характер изменения активности фермента на различных этапах патологического процесса. Имеются сообщения о противоречивых изменениях активности СОД и при целом ряде заболеваний, в частности при сахарном диабете, почечной патологии, при катаральном генерализованном гингивите и генерализованном пародонтите [7].

Благодаря своим биологическим и фармакотерапевтическим свойствам СОД нашла широкое применение в медицинской практике, где она используется в ряде ЛС: «Эрисод» (используется в послеоперационном периоде при удалении катаракты, при открытоугольной глаукоме, травмах, ожогах, вирусных поражениях глаз), «Пероксинорм» (применяется в ревматологии), «Содерм®-Форте» (используется при ожогах, трещинах кожи, ранах, диатезах). Кроме того, в ряде работ было показано, что СОД, заключенная вместе с КАТ в липосомы, эффективна в комплексной терапии воспалительных и иммунодефицитных заболеваний [29].

Фермент второй линии системы АОЗ — КАТ по своей химической природе относится к хромопротеидам (железосодержащий геминный фермент) и состоит из четырех субъединиц, каждая из которых имеет в качестве простетической группы железопротопорфирин IX. Железо в молекуле КАТ находится в окисленном состоянии, которое является очень стабильным и не изменяется в ходе выполняемых этим ферментом функций.

КАТ, основной фермент эритроцитов, является синергистом СОД в клетке, так как препятствует накоплению пероксида водорода — ингибитора СОД. Между активностью КАТ и СОД обнаружена высокая степень корреляции. Вместе с други-

ми ферментами системы АОЗ данный фермент подавляет перекисное окисление в эритроцитарных мембранах, биополимеры которых склонны к деструкции под действием АФК из-за относительно высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, а также из-за присутствия большого количества вне- и внутриклеточного кислорода.

Имеющиеся сведения по определению активности КАТ выявили значительные колебания ее активности при различных заболеваниях и в разные их периоды, как в сторону повышения, так и в сторону понижения. Описана динамика изменения активности КАТ в период обострения и ремиссии хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, хронический гломерулонефрит, хроническая обструктивная болезнь легких, при катаральном генерализованном гингивите и генерализованном пародонтите. Повышение активности КАТ под действием физических и химических факторов свидетельствует, по-видимому, о возрастании неспецифической резистентности организма.

Помимо специфических ферментов, участвующих в антиоксидантной и антирадикальной защите организма, в клетках и внеклеточных средах различных органов и тканей имеется большая группа разнообразных органических соединений, которые обладают антиоксидантными свойствами. К ним относятся низкомолекулярные (витамин Е, убихинон, каротиноиды, аскорбиновая кислота, липоевая кислота, GSH и др.) и высокомолекулярные (церулоплазмин, трансферрин, альбумины плазмы, гистоны, гаптоглобин, липопротеины высокой плотности, гепарин) соединения.

Среди тканевых антиоксидантов тиолы занимают особое место, прежде всего потому, что обладают высокой реакционной способностью. Пептидные и аминокислотные тиоловые группы (GSH и цистеина), гораздо легче окисляясь различными формами АФК, чем SH-группы внутриклеточных и внеклеточных белковых молекул, тем самым защищают последние от окислительной модификации. При этом наиболее важную роль среди неферментных антиоксидантов играет трипептид GSH.

Восстановленная форма GSH особенно важна для эритроцитов, где она играет роль своеобразного сульфгидрильного буфера, который поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы гемоглобина и других эритроцитарных белков, в том числе мембранных.

Общеизвестен факт изменения содержания в крови и тканях свободных тиоловых групп, пре-

жде всего низкомолекулярных веществ, таких как GSH, при действии на организм разнообразных патогенных факторов и при различных заболеваниях. Принято считать, что их количество только снижается при формировании патологического процесса, при этом их уровень достаточно объективно отражает глубину структурно-функциональных изменений в органах и тканях и выраженность ОС. Как правило, динамика снижения SH-групп коррелирует с тяжестью заболевания, а также с периодами обострения хронического процесса.

Наиболее часто в экспериментальной и клинической практике для оценки состояния системы про-/антиоксиданты и выраженности ОС прибегают к исследованию активности ферментов системы АОЗ и ее основных неферментных факторов эндогенной природы, в основном это тиолсодержащие компоненты.

Проведенными исследованиями в данной работе было установлено снижение активности ферментов первой и второй линии АОЗ, а также уровня GSH в эритроцитарном звене крови различной степени выраженности, что описано выше. При использовании ТМТ пародонтита снижение активности после курса проведенного лечения несколько нивелируется, но эффект малозначимый. При использовании в терапии ЭП ЛС с прямой антиоксидантной составляющей, особенно при применении комбинации Содерм®-Форте, содержащего наносеребро и СОД, с НИФ Рексод® явления ОС сглаживаются и отмечается статистически значимый антиоксидантный терапевтический эффект.

В целом необходимо отметить, что применение средств антиоксидантной коррекции имеет важное значение при воспалительных процессах, в том числе и при заболеваниях зубочелюстной системы с воспалительной компонентой. Наиболее успешными оказываются композиции медикаментозных средств с установленной прямой и опосредованной антиоксидантной активностью.

Ограничения исследования

К ограничениям проведенных исследований можно отнести отсутствие наблюдения за животными свыше 42 дней, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдаленных эффектов применения изучаемых композиций; данный аспект требует проведения дальнейшего изучения.

Обобщаемость/экстраполяция

При ЭП у крыс имеют место выраженные патобиохимические изменения в антиоксидантно-прооксидантной системе эритроцитов, свидетельствующие о развитии ОС. Применение

ТМТ на фоне смоделированного ЭП вызывает умеренную стабилизацию показателей системы АОЗ. Включение в терапию животных с ЭП Содерм®-Форте и особенно Содерм®-Форте + НИФ Рексода® совместно с ТМТ вызывает более значимую позитивную коррекцию баланса в системе антиоксиданты-прооксиданты эритроцитов у экспериментальных животных в сравнении с отдельно проводимой ТМТ в принятых условиях эксперимента.

Полученные данные о высокой эффективности терапевтического действия сочетанного использования ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® в условиях ЭП позволяют думать о возможном применении отмеченного сочетания при других воспалительных процессах в организме, сопровождающихся нарушением баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе, проявляющегося ОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что сочетание ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладает выраженным позитивным влиянием на систему прооксидантов-антиоксидантов эритроцитов при ЭП у крыс, более значимым, чем композиция ТМТ с Содерм®-Форте и ТМТ, используемых отдельно.

Полученные экспериментальные данные дают основание рекомендовать проведение клинических исследований сочетания ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® для коррекции воспалительного процесса в пародонтальном комплексе и снижения оксидативной нагрузки на ткани в области очага поражения и на организм в целом.

Регистрация протокола исследования

Протокол (включая вопросы исследования, основные особенности дизайна и план анализа) был подготовлен до начала исследования и одобрен комиссией по биоэтике при ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Доступ к данным

Данные о проведенных исследованиях относятся к свободно доступным для машиночитаемого использования и дальнейшей републикации

без ограничений авторского права, патентов и других механизмов контроля.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Комиссией по биоэтике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия), протокол № 17/18 от 25.10.2018 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Bioethics Committee of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29), Minutes No. 17/18 dated 25.10.2018. The laboratory animal care has been provided in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU “on the protection of animals used for scientific purposes” dated 22.09.2010, GOST 33044-2014 “Principles of Good Laboratory Practice”, approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении данного исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Токмакова С.И., Кузикова В.А., Бондаренко О.В., Воблова Т.В., Мокренко Е.В. Качество оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта при сопутствующей соматической патологии. *Клиническая стоматология*. 2022; 25(1): 122–129. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_1_122
2. Gürsoy U.K., Pussinen P.J., Salomaa V., Syrjäläinen S., Könönen E. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol. Scand.* 2018; 76(7): 493–496. DOI: 10.1080/00016357.2018.1441436
3. Керимов Х.Н., Арутюнов С.Д., Малова Е.С., Морозов В.Г., Дегтярева Ю.С., Харах Я.Н., Балмасова И.П., Царев В.Н. Заболевания пародонта и неалкогольная жировая болезнь печени. *Пародонтология*. 2022; 27(1): 4–12. DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-1-4-12
4. Germen M., Baser U., Lacin C.C., Firatlı E., İşsever H., Yalcin F. Periodontitis Prevalence, Severity, and Risk Factors: A Comparison of the AAP/CDC Case Definition and the EFP/AAP Classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(7): 3459. DOI: 10.3390/ijerph18073459
5. Espindola L.C.P., Picão R.C., Mançano S.M.C.N., Martins do Souto R., Colombo A.P.V. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli in subgingival biofilm associated with periodontal diseases. *J. Periodontol.* 2022; 93(1): 69–79. DOI: 10.1002/JPER.20-0829
6. Costea C.A., Micu L.C., Soanca A., Roman A., Stratul Ș.I. Complex associations between periodontitis and cerebrovascular disease. *Romanian Journal of Stomatology*. 2020; 66(3): 155–161 DOI: 10.37897/RJS.2020.3.1
7. Jain P., Hassan N., Khatoon K., Mirza M.A., Naseef P.P., Kuruniyan M.S., Iqbal Z. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175
8. Леонтьев В.К., Целуйко К.В., Задорожний А.В., Попков В.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние сочетания наносеребра и новой инъекционной формы рексода на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите у крыс. *Стоматология для всех*. 2020; 2(91): 12–16. DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
9. Duarte P.M., Nogueira C.F.P., Silva S.M., Pannuti C.M., Schey K.C., Miranda T.S. Impact of Smoking Cessation on Periodontal Tissues. *Int. Dent. J.* 2022; 72(1): 31–36. DOI: 10.1016/j.identj.2021.01.016
10. Lyra P., Botelho J., Machado V., Rota S., Walker R., Staunton J., Proença L., Chaudhuri K.R., Mendes J.J. Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. *NPJ Parkinsons. Dis.* 2022; 8(1): 40. DOI: 10.1038/s41531-022-00302-1
11. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnol. Lett.* 2022; 44(1): 1–22. DOI: 10.1007/s10529-021-03200-3
12. Журавлева М.В., Родионов Б.А., Лысенко М.А., Яковлев С.В., Андреев С.С., Илюхина Н.Н., Прокофьев А.Б. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021; 66(3–4): 27–34. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34
13. Bakhit M., Hoffmann T., Scott A.M., Beller E., Rathbone J., Del Mar C. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2018; 16(1): 126. DOI: 10.1186/s12916-018-1109-4
14. Yunusov K.H.E., Sarymsakov A.A., Mullaionova S.V., Turakulov F.M., Rashidova S.S.H. Bactericidal effect of cotton fabric treated with polymer solution containing silver nanoparticles of different sizes and shapes. *Asian Journal of Chemistry*. 2020; 32(6): 1335–1342. DOI: 10.14233/ajchem.2020.22266
15. Ahmad S.A., Das S.S., Khatoon A., Ansari M.T., Afzal M., Hasnain M.S., Nayak A.K. Bactericidal activity of silver nanoparticles: A mechanistic review. *Materials Science for Energy Technologies*. 2020; 3: 756–769. DOI: 10.1016/j.mset.2020.09.002
16. Enan E.T., Ashour A.A., Basha S., Felemban N.H., Gad El-Rab S.M.F. Antimicrobial activity of bio-synthesized silver nanoparticles, amoxicillin, and glass-ionomer cement against *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus*. *Nanotechnology*. 2021; 32(21). DOI: 10.1088/1361-6528/abe577
17. Farheen S., Oanz A.M., Khan N., Umar M.S., Jamal F., Kashif M., Alshameri A., Khan S., Owais M. Antimicrobial effect of nano-silver against oral streptococci: implications in containment of bacterial biofilm on orthodontal appliances. *Preprints*. 2021: 2021020436. DOI: 10.20944/preprints202102.0436.v1
18. Bharkhavy K.V., Pushpalatha C., Anandakrishna L. Silver, the magic bullet in dentistry — A review. *Materials Today: Proceedings*. 2022; 50 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.12.200
19. Feng B., Zhang S., Wang D., Li Y., Zheng P., Gao L., Huo D., Cheng L., Wei S. Study on antibacterial wood coatings with soybean protein isolate nano-silver hydrosol. *Prog. Org. Coat.* 2022; 165: 106766. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2022.106766
20. Wu Y., Clark C.J. 2nd, Lin C., Chen G. Neutrally charged nanosilver antimicrobial effects: A surface thermodynamic perspective. *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 2022; 212: 112390. DOI: 10.1016/j.col-surf.2022.112390

21. Fehaid I., Fujii R., Sato T., Taniguchi A. Silver nanoparticles affect the inflammatory response in a lung epithelial cell line. *The Open Biotechnology Journal*. 2020. 14: 113–123. DOI:10.2174/1874070702014010113
22. Kubyshevskiy A., Pisareva O., Bessalova Y., Fomochkina I. The prospects of using the silver nanoparticles composition in sodium alginate matrix. *MATEC Web of Conferences*. 2020; 315(74): 09001. DOI: 10.1051/mateconf/202031509001
23. Kadam P., Mahale S., Sonar P., Chaudhari D., Shimpi S., Kathurwar A. Efficacy of silver nanoparticles in chronic periodontitis patients: a clinico-microbiological study. *Iberoamerican Journal of Medicine*. 2020; 2(3): 142–147. DOI: 10.5281/zenodo.3749621
24. Fernandez C.C., Sokolonski A.R., Fonseca M.S., Stanisic D., Araújo D.B., Azevedo V., Portela R.D., Tasic L. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2485. DOI: 10.3390/ijms22052485
25. Galenko-Yaroshevsky P.A., Tseluiko K.V., Leontev V.K., Zadorozhnyi M.A., Popkov V.L., Zelenskaya A.V. et al. The effectiveness of Soderm® — forte gel and a new injectable dosage form of Rexod® in the complex treatment of experimental periodontitis in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2022; 8(1): 51–58. DOI:10.3897/rrpharmacology.8.79641
26. Ellman G.L. Reprint of: Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 2022: 109245. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109245

REFERENCES

1. Tokmakova S.I., Kuzikova V.A., Bondarenko O.V., Voblova T.V., Mokrenko E.V. Quality of care to patients with inflammatory periodontal diseases with accompanying somatic pathology. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25(1): 122–129 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_1_122
2. Gürsoy U.K., Pussinen P.J., Salomaa V., Syrjäläinen S., Könönen E. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol. Scand.* 2018; 76(7): 493–496. DOI: 10.1080/00016357.2018.1441436
3. Kerimov K.N., Arutyunov S.D., Malova E.S., Morozov V.G., Degtyareva Yu.S., Kharakh Ya.N., Balmasova I.P., Tsarev V.N. Periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Parodontologiya*. 2022; 27(1): 4–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-1-4-12
4. Germen M., Baser U., Lacin C.C., Fıratlı E., İşsever H., Yalcin F. Periodontitis Prevalence, Severity, and Risk Factors: A Comparison of the AAP/CDC Case Definition and the EFP/AAP Classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(7): 3459. DOI: 10.3390/ijerph18073459
5. Espíndola L.C.P., Picão R.C., Mançano S.M.C.N., Martins do Souto R., Colombo A.P.V. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli in subgingival biofilm associated with periodontal diseases. *J. Periodontol.* 2022; 93(1): 69–79. DOI: 10.1002/JPER.20-0829
6. Costea C.A., Micu L.C., Soanca A., Roman A., Stratul Ș.I. Complex associations between periodontitis and cerebrovascular disease. *Romanian Journal of Stomatology*. 2020; 66(3): 155–161. DOI: 10.37897/RJS.2020.3.1
7. Jain P., Hassan N., Khatoon K., Mirza M.A., Naseef P.P., Kuruniyan M.S., Iqbal Z. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175
8. Leontyev V.K., Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Popkov V., Galenko-Yaroshevsky P.A. The effect of combining nanosilver and new injection form of rexod on the periodontal tissues state on experimental periodontitis in rats. *Stomatology for All*. 2020; 2(91): 12–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
9. Duarte P.M., Nogueira C.F.P., Silva S.M., Pannuti C.M., Schey K.C., Miranda T.S. Impact of Smoking Cessation on Periodontal Tissues. *Int. Dent. J.* 2022; 72(1): 31–36. DOI: 10.1016/j.identj.2021.01.016
10. Lyra P., Botelho J., Machado V., Rota S., Walker R., Staunton J., Proença L., Chaudhuri K.R., Mendes J.J. Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. *NPJ Parkinsons. Dis.* 2022; 8(1): 40. DOI: 10.1038/s41531-022-00302-1
11. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnol. Lett.* 2022; 44(1): 1–22. DOI: 10.1007/s10529-021-03200-3
12. Zhuravleva M.V., Rodionov B.A., Lysenko M.A., Yakovlev S.V., Andreev S.S., Ilyukhina N.N., Prokofiev A.B. Study of Cases of Bacteremia with Gram-Negative Pathogens with Multiple and Extreme Antibiotic Resistance in Real Clinical Practice. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66(3–4): 27–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34
13. Bakhit M., Hoffmann T., Scott A.M., Beller E., Rathbone J., Del Mar C. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2018; 16(1): 126. DOI: 10.1186/s12916-018-1109-4
14. Yunusov K.H.E., Sarymsakov A.A., Mullajonova S.V., Turakulov F.M., Rashidova S.S.H. Bactericidal effect of cotton fabric treated with polymer solution containing silver nanoparticles of different sizes and shapes. *Asian Journal of Chemistry*. 2020; 32(6): 1335–1342. DOI: 10.14233/ajchem.2020.22266
15. Ahmad S.A., Das S.S., Khatoon A., Ansari M.T., Afzal M., Hasnain M.S., Nayak A.K. Bactericidal activity of

- silver nanoparticles: A mechanistic review. *Materials Science for Energy Technologies*. 2020; 3: 756–769. DOI: 10.1016/j.mset.2020.09.002
16. Enan E.T., Ashour A.A., Basha S., Felemban N.H., Gad El-Rab S.M.F. Antimicrobial activity of biosynthesized silver nanoparticles, amoxicillin, and glass-ionomer cement against *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus*. *Nanotechnology*. 2021; 32(21). DOI: 10.1088/1361-6528/abe577
 17. Farheen S., Oanz A.M., Khan N., Umar M.S., Jamal F., Kashif M., Alshameri A., Khan S., Owais M. Antimicrobial effect of nano-silver against oral streptococci: implications in containment of bacterial biofilm on orthodontal appliances. *Preprints*. 2021: 2021020436. DOI: 10.20944/preprints202102.0436.v1
 18. Bharkhavy K.V., Pushpalatha C., Anandakrishna L. Silver, the magic bullet in dentistry — A review. *Materials Today: Proceedings*. 2022; 50 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.12.200
 19. Feng B., Zhang S., Wang D., Li Y., Zheng P., Gao L., Huo D., Cheng L., Wei S. Study on antibacterial wood coatings with soybean protein isolate nano-silver hydrosol. *Prog. Org. Coat.* 2022; 165: 106766. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2022.106766
 20. Wu Y., Clark C.J. 2nd, Lin C., Chen G. Neutrally charged nanosilver antimicrobial effects: A surface thermodynamic perspective. *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 2022; 212: 112390. DOI: 10.1016/j.col-surf.2022.112390
 21. Fehaid I., Fujii R., Sato T., Taniguchi A. Silver nanoparticles affect the inflammatory response in a lung epithelial cell line. *The Open Biotechnology Journal*. 2020. 14: 113–123. DOI:10.2174/1874070702014010113
 22. Kubyshevskiy A., Pisareva O., Bessalova Y., Fomochkina I. The prospects of using the silver nanoparticles composition in sodium alginate matrix. *MATEC Web of Conferences*. 2020; 315(74): 09001. DOI: 10.1051/mateconf/202031509001
 23. Kadam P., Mahale S., Sonar P., Chaudhari D., Shimpi S., Kathurwar A. Efficacy of silver nanoparticles in chronic periodontitis patients: a clinico-microbiological study. *Iberoamerican Journal of Medicine*. 2020; 2(3): 142–147. DOI: 10.5281/zenodo.3749621
 24. Fernandez C.C., Sokolonski A.R., Fonseca M.S., Stanisic D., Araújo D.B., Azevedo V., Portela R.D., Tasic L. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2485. DOI: 10.3390/ijms22052485
 25. Galenko-Yaroshevsky P.A., Tseluiko K.V., Leontev V.K., Zadorozhnyi M.A., Popkov V.L., Zelenskaya A.V. et al. The effectiveness of Soderm® — forte gel and a new injectable dosage form of Rexod® in the complex treatment of experimental periodontitis in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2022; 8(1): 51–58. DOI: 10.3897/rrpharmacology.8.79641
 26. Ellman G.L. Reprint of: Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 2022: 109245. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109245

ВКЛАД АВТОРОВ

Галенко-Ярошевский П.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного содержания. Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображения данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Целуйко К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Павлюченко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач; анализ и интерпретация полученных данных.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Леонтьев В.К.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач; интерпретация полученных данных.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Задорожний А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формирование и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Попков В.Л.

Разработка концепции — формирование идеи; формирование и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Лебедева С.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формирование и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический его пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Зеленская А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ литературных источников по проблеме исследования.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Задорожний М.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Зобенко В.Я.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление вычислительной техники для анализа.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Galenko-Yaroshevskiy P.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with the valuable intellectual investment; preparation and creation of a published paper in terms of visualisation and data display.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Tseluiko K.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Pavlyuchenko I.I.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives; data analysis and interpretation.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Leontiev V.K.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives; data interpretation.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Zadorozhny A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Popkov V.L.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Lebedeva S.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Zelenskaya A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — bibliographic review on the topic of research.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Zadorozhny M.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout. Preparation and creation of the published paper in terms of visualisation and data display.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Zobenko V.Y.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Resourcing of the study — providing computer equipment for the analysis.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Галенко-Ярошевский Павел Александрович* — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Контактная информация: e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Целуйко Кристина Владимировна — аспирант кафедры стоматологии детского возраста федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Павлюченко Иван Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

Леонтьев Валерий Константинович — академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2296-8904>

Задорожний Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии № 4 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>

Попков Виктор Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — Dr.Sci.(Med.), RAS Corresponding Member, Professor, Head of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<http://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Contact information: e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Kristina V. Tseluiko — post-graduate student of the Department of Pediatric Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biology with a program of medical genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

Valery K. Leontiev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry".

<https://orcid.org/0000-0003-2296-8904>

Andrey V. Zadorozhny — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry No. 4 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>

Viktor L. Popkov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Orthopedic Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>

Лебедева Светлана Анатольевна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

<https://orcid.org/0000-0003-0325-6397>

Зеленская Анаит Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>

Задорожний Марк Андреевич — аспирант кафедры стоматологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7528-6109>

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2561-8136>

Svetlana A. Lebedeva — Doctor of Biological Science, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-0325-6397>

Anait V. Zelenskaya — Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>

Mark A. Zadorozhny — Post-graduate student of the Department of Dentistry No. 1 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7528-6109>

Vladimir Y. Zobenko — Candidate of Technical Science, Associate Professor of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2561-8136>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЙ СТАТУС И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ НА МОДЕЛИ ВЗРЫВНОЙ РАНЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У КРЫС

А. В. Шулепов*, И. А. Шперлинг, Ю. В. Юркевич, Н. В. Шперлинг,
М. В. Виноградов, А. С. Коуров, П. А. Романов, С. Б. Васильев

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Лесопарковая, д. 4, г. Санкт-Петербург, 195043, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время особый интерес представляет возможность локального применения аутологичной плазмы крови (АУП) при повреждениях мягких тканей.

Цель исследования — оценить эффекты окolorаневого (перифокального) введения АУП на показатели красной крови, микроциркуляцию и кислородное обеспечение мягких тканей конечности при экспериментальной взрывной ране (ВР) у крыс.

Методы. Моделирование ВР проводили на крысах-самцах линии Вистар ($n = 146$) с использованием петарды с пиротехнической смесью (патент RU № 2741238 от 22.01.2021). Животные были распределены на 4 группы: контрольные (2), сравнения (1), основную (1). Объем кровопотери при взрывной ране составлял 8 и 15% расчетного объема циркулирующей крови (ОЦК) животного. Для получения АУП производили забор крови из хвоста крысы. Через 3 ч после повреждения внутримышечно в область взрывной раны вводили АУП или 0,9% раствор натрия хлорида в объеме 2,0 мл/кг массы животного. Через 3, 7, 14, 28 сут в крови определяли количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, а в скелетных мышцах области повреждения — показатели микроциркуляции и окислительного метаболизма. Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США) в среде программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Кровопотеря 8% ОЦК у травмированных животных не приводила к изменению количественного состава периферической красной крови. После нанесения взрывной раны с кровопотерей 15% ОЦК отмечалось умеренное снижение количества эритроцитов (с $8,3$ до $6,5 \times 10^{12}/л$, $p < 0,02$), уровня гемоглобина (с $149,5$ до 118 г/л, $p < 0,01$), гематокрита (с $43,8$ до $33,6\%$, $p < 0,01$) с восстановлением к 7 сут наблюдения. Взрывная рана мягких тканей характеризовалась выраженными посттравматическими нарушениями микрокровоотока независимо от объема кровопотери. Перифокальное внутримышечное введение АУП животным с взрывной раной и кровопотерей 15% ОЦК снижало выраженность посттравматических нарушений микроциркуляции и окислительного метаболизма преимущественно в ранний посттравматический период, о чем свидетельствовало повышение коэффициента вариации перфузии K_v в 1,2–1,3 раза ($p < 0,05$), показателя тканевого потребления кислорода U на 20–22% ($p < 0,05$) и флуоресцентного показателя потребления кислорода ФПК на 48% ($p < 0,05$).

Закключение. У крыс при экспериментальной взрывной ране мягких тканей бедра однократное раннее (через 3 ч после травмы) окolorаневое внутримышечное введение

АУП снижает выраженность локальных посттравматических нарушений микроциркуляции и метаболизма в скелетных мышцах.

Ключевые слова: взрывная рана, острая кровопотеря, микроциркуляция, окислительный метаболизм

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Авторы заявляют, что при подготовке статьи не использовались вневедомственные источники финансирования.

Для цитирования: Шулёпов А. В., Шперлинг И. А., Юркевич Ю. В., Шперлинг Н. В., Виноградов М. В., Коуров А. С., Романов П. А., Васильев С. Б. Микроциркуляторный статус и метаболическая активность тканей после локального введения аутологичной плазмы на модели взрывной раны мягких тканей у крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4):53–74. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-53-74>

Поступила 21.04.2022

Принята после доработки 13.06.2022

Опубликована 29.08.2022

MICROCIRCULATORY STATUS AND METABOLIC ACTIVITY OF TISSUES AFTER LOCAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS PLASMA ON THE MODEL OF EXPLOSIVE SOFT TISSUE WOUND IN RATS

Aleksandr V. Shulepov*, Igor A. Shperling, Yuri V. Yurkevich, Nataliya V. Shperling, Mikhail V. Vinogradov, Anton S. Kourov, Pavel A. Romanov, Stanislav B. Vasiliev

State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine,
Ministry of Defence of the Russian Federation
Lesoparkovaya str. 4, Saint-Petersburg, 195043, Russia

ABSTRACT

Background. The possibility of local application of autologous blood plasma (ABP) in soft tissue injuries is currently of particular interest.

Objectives. Evaluation of the effects of peri-wound (perifocal) administration of ABP on red blood parameters, microcirculation and oxygen supply of soft tissues of the limb in experimental explosive wound (EW) in rats.

Methods. EW was simulated on male Wistar rats ($n=146$) using a firecracker with a pyrotechnic mixture (patent RU No. 2741238 dated 22.01.2021). Animals were divided into 4 groups: control (2), comparison (1), main (1). The volume of blood loss in explosive wounds was 8 and 15% of the estimated circulating blood volume (CBV) of the animal. Blood was drawn from the rat tail to obtain ABP. 3 hours after the injury, ABP or 0.9% sodium chloride solution was injected intramuscularly into the explosive wound area at a rate of 2.0 ml/kg of animal weight. After 3, 7, 14, 28 days, the number of red blood cells, haemoglobin content, haematocrit were determined in the blood, and microcirculation and oxidative metabolism parameters were determined in the skeletal muscles of the injured area. The data were processed using Microsoft Excel 2013 (Microsoft, USA) and Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. Blood loss of 8% of the CBV in injured animals did not lead to changes in the quantitative composition of peripheral red blood. After an explosive wound with a blood loss of 15% of the CBV, there was a moderate decrease in the number of red blood cells (from $8.3 \times 10^{12}/l$ to $6.5 \times 10^{12}/l$, $p < 0.02$), haemoglobin level (from 149.5 g/l to 118 g/l, $p < 0.01$), haematocrit (from 43.8% to 33.6%, $p < 0.01$) with recovery by day 7 of observation. The explosive soft tissue wound was characterized by marked post-traumatic microcirculatory disorders irrespective of the amount

of blood loss. Perifocal intramuscular administration of ABP in animals with an explosive wound and blood loss of 15% CBV reduced the severity of post-traumatic microcirculatory and oxidative metabolic disorders mainly in the early post-traumatic period, as evidenced by an increase in the perfusion variation coefficient K_v by 1.2–1.3 times ($p < 0.05$), tissue oxygen consumption U by 20–22% ($p < 0.05$) and fluorescent oxygen consumption by FPC by 48% ($p < 0.05$).

Conclusion. With an experimental explosive wound of the soft tissues of the thigh in rats, a single early (3 hours after the injury) peri-wound intramuscular administration of ABP reduces the severity of local post-traumatic microcirculatory and metabolic disorders in skeletal muscle.

Keywords: explosive wound, acute blood loss, microcirculation, oxidative metabolism.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest. The authors declare that no non-departmental sources of funding were used for this study.

For citation: Shulepov A.V., Shperling I.A., Yurkevich Y.V., Shperling N.V., Vinogradov M.V., Kourov A.S., Romanov P.A., Vasiliev S.B. Microcirculatory Status and Metabolic Activity of Tissues after Local Administration of Autologous Plasma on the Model of Explosive Soft Tissue Wound in Rats. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 53–74. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-53-74>

Received 21.04.2022

Adopted after revision 13.06.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

При взрывном ранении мягких тканей формируется взрывная рана (ВР), в которой локально происходят множественные очаговые разрывы мышц, стенок сосудов, сопровождающиеся наружным кровотечением различной степени [1]. Малая кровопотеря (кровопотеря 1-го класса по классификации Американской коллегии хирургов) до 10–15% объема циркулирующей крови (ОЦК) не приводит к геморрагическому шоку и не требует обязательной системной коррекции [2]. Компенсация небольшой по объему кровопотери осуществляется преимущественно за счет региональных системных рефлексов, в частности повышения тонуса венозных сосудов, рецепторы которых наиболее чувствительны к гиповолемии [3]. Тем не менее самокомпенсируемая кровопотеря легкой степени может явиться причиной дополнительного вклада в развитие локальных расстройств микроциркуляции области раневого повреждения, усугубляя нарушения локального кровотока, потребления кислорода тканями и уровня окислительных процессов в них [4]. С другой стороны, выраженность регенеративных процессов в поврежденных тканях и, прежде всего, скелетных мышцах достигается адекватным уровнем микроциркуляции и метаболизма, которые способствуют сохранности и пролиферации клеток в различные фазы раневого процесса [5]. В связи с этим актуальной представляется оценка вклада кровопотери легкой степени в развитие микроциркуляторных расстройств в области взрывного повреждения мягких тканей и обоснование возможности уси-

ления локальной микроциркуляции и капиллярной перфузии путем околораневого введения биологически активных препаратов с цитопроактивными и восстановительными свойствами.

В последние годы значительный интерес привлекает исследование регенеративного действия аутологичной плазмы крови (АУП) с различным содержанием тромбоцитарных факторов роста [6]. Плазма крови, обогащенная тромбоцитами, находит применение в травматологии, хирургии, комбустиологии, косметологии и других сферах клинической практики [7, 8]. Ряд исследователей акцентировали внимание на целесообразности использования в регенеративной медицине необогащенной плазмы крови без концентрирования тромбоцитов [9, 10]. Ее получение отличается технической простотой; имеется возможность оперативно обрабатывать небольшие объемы крови пациента; процедура эффективна за счет плазменного компонента, в том числе содержащего естественную концентрацию тромбоцитарных факторов роста [11].

Цель исследования — оценить эффекты околораневого (перифокального) введения аутологичной плазмы крови на показатели периферической красной крови, микроциркуляцию и кислородное обеспечение мягких тканей конечности при экспериментальной взрывной ране у крыс.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном учреждении «Го-

сударственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ) на 146 половозрелых крысах-самцах линии Вистар четырехмесячного возраста массой 320 ± 30 г. Животные получены из федерального государственного бюджетного учреждения «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово») (Ленинградская область, Россия).

Размещение и содержание

Перед экспериментом животные содержались в виварии при постоянной температуре воздуха со свободным доступом к пище и воде. Уход за животными проводили в оборудованном виварии с содержанием в клетках размером $33 \times 45 \times 20$ см по 10 крыс в соответствии с существующими требованиями. До начала эксперимента все животные прошли 14-суточный карантин, находились при полном доступе к пище и воде в условиях вивария. За 6 часов до эксперимента животным ограничивали доступ к пище.

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное исследование. Этапы проведения исследования включали: нанесение взрывной раны, наложение асептической повязки (в течение первых минут после повреждения) (1); забор крови и получение аутологичной плазмы (в течение первых 20 мин после повреждения) (2); проведение первичной хирургической обработки раны (через 3 ч после повреждения) (3); распределение животных по экспериментальным группам (4); перифокальное (околораневое) введение аутологичной плазмы или препарата сравнения (изотонический раствор натрия хлорида) по окончании первичной хирургической обработки раны (5); проведение лабораторных и инструментальных исследований через 3, 7, 14 и 28 сут от момента нанесения взрывной раны (6); анализ результатов, формулировка выводов (7) (рис.).

Объем выборки

Объем выборки животных в группах рассчитывали по уровню приемлемой мощности исследований, равной 0,9.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

Наличие на наружной поверхности средней трети бедра взрывной раны мягких тканей: рана кожи и подкожно-жировой клетчатки размерами в среднем $3,0 \pm 0,5$ см и площадью $6,9 \pm 0,3$ см²,

рана мышцы со средними размерами $1,2 \pm 0,2$ см, площадью $1,1 \pm 0,2$ см², глубиной кожно-мышечной раны $1,5 \pm 0,1$ мм; наличие кровопотери в объеме 8 и 15% ОЦК путем забора крови из двух источников, а именно из раны, полученной при взрыве, и из хвоста животного путем отсечения его части.

Критерии исключения

Наличие оскольчатого перелома бедренной кости животного; наличие кровопотери более 15% ОЦК.

Рандомизация

С использованием стратегии случайного отбора (рандомизацией «методом конвертов») все животные с взрывной раной были разделены на 4 группы по объему легкой кровопотери: контрольная группа I (BP-I) — с острой кровопотерей 8% ОЦК ($n = 31$); контрольная группа II (BP-II) — с острой кровопотерей 15% ОЦК ($n = 31$); группа сравнения (BP-ФР) — с острой кровопотерей 15% ОЦК и введением 0,9% раствора натрия хлорида ($n = 31$); основная группа (BP-АУП) — с острой кровопотерей 15% ОЦК и последующим введением АУП ($n = 31$). Отдельную группу составляли нетравмированные интактные животные без кровопотери ($n = 22$).

Обеспечение анонимности данных

Для обеспечения объективности результатов исследования эксперименты проводились двумя группами исследователей, которые в процессе работ не обменивались данными о ходе экспериментов. При этом первая группа выполняла работы по пунктам 1, 2, 3 и 6, вторая — по пунктам 4, 5 (см. дизайн исследования).

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями, позволившими провести сравнительную оценку направленности и выраженности общих и местных процессов у экспериментальных животных при вариантах локального лечения, явились количественные показатели клеток красной крови, микроциркуляции и метаболизма тканей области раны.

Экспериментальные процедуры

Эксперименты выполнены при адекватном обезболивании (внутримышечные инъекции золептила и ксилазина по 10 мг/кг каждого препарата). Моделирование взрывной раны проводили с использованием петарды из картонного оболочечного контейнера, начиненного пиротехнической смесью (патент RU № 2741238). Модель позволяет получить изолированное взрывное повреждение



Рис. Дизайн исследования по оценке эффективности локального перифокального применения аутологичной плазмы при экспериментальной взрывной ране с кровопотерей.

Примечание: n — количество экспериментальных животных в группе; ВР-АУП — животные со взрывной раной и кровопотерей 15%, которым локально вводили аутологичную плазму; ВР-ФР — животные со взрывной раной и кровопотерей 15%, которым локально вводили изотонический солевой раствор натрия хлорида; ВР-I и ВР-II — животные со взрывной раной и кровопотерей 8 и 15% соответственно.

Fig. Scientific layout to evaluate the effectiveness of local perifocal application of autologous plasma in experimental explosive wound with blood loss.

Note: n — number of experimental animals in the group; ВР-АУП — animals with an explosive wound and blood loss of 15%, which were locally injected autologous plasma (EW-ABP); ВР-ФР — animals with an explosive wound and blood loss of 15%, which were locally injected isotonic saline sodium chloride solution (EW-RF); ВР-I and ВР-II — animals with an explosive wound and blood loss of 8 and 15%, respectively (EW-I and EW-II).

мягких тканей (кожа, мышцы) задней (тазовой) конечности крыс без переломов костей, сопоставимое по форме, площади и глубине раны.

ОЦК крысы определяли из расчета 7% от массы тела животного [12]. Вначале собирали кровь, истекающую из раны в объеме до 8% ОЦК (1,6–2,0 мл), накладывали временную стерильную давящую повязку. При кровопотере объемом более 2,0 мл (более 8%) животных в эксперимент не включали. Через 2,5 ч после нанесения взрывной раны из хвоста животного путем отсечения его части получали дополнительный объем крови (1,5–1,7 мл), что с учетом объема раневого кровотечения суммарно составляло до 15% ОЦК. Для предупреждения дальнейшей кровопотери культю хвоста перевязывали шелковой лигатурой. Полученную из хвоста кровь использовали для приготовления АУП. Кровь собирали в стерильную пробирку, содержащую фракционированный низкомолекулярный гепарин в виде натриевой соли и специальный разделительный гель [11]. Далее кровь центрифугировали в те-

чение 10 мин со скоростью 3000 об./мин. Такая методика позволяла экономно получать у животных небольшие количества образцов АУП с нормальным содержанием тромбоцитов, не прибегая к усложненной технологии обогащения тромбоцитами плазмы крови [13].

Через 3 ч после ранения животным проводили первичную хирургическую обработку, которая включала удаление инородных тел и нежизнеспособных тканей, внутримышечное введение гентамицина (3 мг/кг массы), перифокальные инъекции АУП или физиологического (0,9%) раствора натрия хлорида. Сроки введения АУП и 0,9% раствора натрия хлорида обусловлены сроками оказания медицинской помощи пострадавшим с травмами. Далее на рану накладывали марлевую повязку и фиксировали ее тканевым лейкопластырем. В течение последующих 7 сут ежедневно проводили перевязки с введением антибиотика.

Свежеприготовленную АУП вводили внутримышечно перифокально в область взрывной раны

бедром путем вверного обкалывания в суммарном объеме 2,0 мл/кг массы животного. Образцы АУП применяли не позднее 20 мин после ее получения. Крысам группы сравнения (группа ВР-ФР) локально применяли 0,9% раствор натрия хлорида в том же объеме аналогичным способом.

Через 3, 7, 14 и 28 сут после нанесения взрывной раны в скелетных мышцах области повреждения определяли состояние микроциркуляции и окислительного метаболизма с помощью многофункционального комплекса лазерной доплеровской флоуметрии «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Для этого животным под общим обезболиванием обнажали скелетную мышцу периферической области взрывной раны, устанавливали измерительный зонд прибора, проводили измерения.

Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) определяли показатель постоянной (M , пф. ед.) и переменной (σ , пф. ед.) составляющих перфузии с расчетом значения коэффициента вариации (K_v) в программе прибора по формуле: $K_v(\%) = \sigma/M \times 100$. Коэффициент K_v отражает состояние микрокровотока в исследуемой ткани, а его увеличение свидетельствует об улучшении микроциркуляции.

Методом оптической тканевой оксиметрии измеряли уровень сатурации кислородом крови в микроциркуляторном русле (SO_2 , %) и кислородной сатурации артериальной крови (SpO_2 , %), рассчитывали индексы перфузионной сатурации кислорода (S_m) и удельного потребления кислорода в ткани (U) по формулам: S_m (усл. ед.) = SO_2/M и U (усл. ед.) = SpO_2/SO_2 . Значение S_m характеризует взаимосвязь между уровнем микрокровотока и количеством неутилизованного кислорода тканями, а его увеличение свидетельствует о снижении потребления кислорода тканями. Значение U показывает общее количество кислорода, потребленного тканями, а его увеличение указывает на активный захват кислорода тканями.

Окислительный метаболизм тканей оценивали методом лазерной флуоресцентной диагностики, с помощью которого измеряли амплитуды флуоресценции окисленных флавопротеидов ($A_{\text{флавины}}$, усл. ед.) и восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотида ($A_{\text{НАДН}}$, усл. ед.). Никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) и флавопротеиды (ФАД) играют важную роль в энергетическом клеточном обмене, и по интенсивности их флуоресценции можно судить о метаболическом состоянии тканей. Используя значения амплитуды НАДН и флавопротеидов, рассчитывали флуоресцентный показатель потребле-

ния кислорода (ФПК) по формуле: $\text{ФПК усл. ед.} = A_{\text{НАДН}}/A_{\text{флавины}}$. Основная масса флавопротеидов образуется при окислении продуктов с участием кислорода, а НАДН — при анаэробных процессах [14]. Для комплексной оценки состояния микроциркуляции, потребления кислорода и метаболизма тканей рассчитывали показатель эффективного кислородного обмена (ЭКО) по формуле: $\text{ЭКО (отн. ед.)} = M \times U \times \text{ФПК}$. Увеличение значений ФПК и ЭКО указывает на повышение кислородопотребления и усиление окислительно-восстановительных процессов в исследуемых тканях.

Животных, находящихся под наркозом, из эксперимента выводили путем декапитации, кровь собирали в пробирки «Vacuette» с ЭДТА K_2 . С помощью ветеринарного автоматического гематологического анализатора Mindray BC-2800Vet (Китай) измеряли: количество эритроцитов (RBC, $\times 10^{12}/л$), содержание гемоглобина (HGB, г/л), гематокрит (HCT, %).

Уход за животными и мониторинг

После моделирования взрывной раны и в последующие сроки наблюдения животные находились в условиях вивария, доступ к пище и воде не ограничен.

Статистические методы

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США) в среде программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). После проверки гипотезы на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка рассчитывали медиану (Me) и верхний; нижний квартили (Q_{25} ; Q_{75}), для сравнения данных использовали непараметрический U -критерий Манна — Уитни; различия между величинами считали достоверными, если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На протяжении всего периода наблюдения (28 сут) гибели животных не наблюдалось. Визуальные поведенческие реакции травмированных крыс с различным объемом кровопотери (8% ОЦК и 15% ОЦК) между собой не отличались. Площадь рвано-лооскутного повреждения мышц составляла $1,3 \pm 0,2 \text{ см}^2$, глубина раневого канала — $1,7 \pm 0,3 \text{ см}$.

Анализ показателей периферической красной крови показал, что у крыс с взрывной раной и кровопотерей 8% ОЦК (группа ВР-I) содержание эритроцитов, гемоглобина и уровень гема-

токрита во все периоды наблюдения оставались в пределах значений у интактных животных. Различия в содержании исследуемых показателей периферической крови установлены в ранний посттравматический период у животных с кровопотерей 15% ОЦК (группа ВР-II). Так, через 3 сут после моделирования взрывной раны с кровопотерей 15% ОЦК наблюдалось умеренное снижение количества эритроцитов (с $8,3$ до $6,5 \times 10^{12}/л$, $p = 0,02$), уровня гемоглобина (с $149,5$ до 118 г/л, $p = 0,01$), гематокрита (с $43,8$ до $33,6\%$, $p = 0,01$) по сравнению с показателями в группе крыс с кровопотерей 8% ОЦК. В последующие сроки исследования (7, 14, 28 сут) статистически значимых различий между изучаемыми показателями в группах ВР-II, ВР-I с кровопотерей 8% ОЦК и интактными животными не выявлено.

Внутримышечное перифокальное введение 0,9% раствора натрия хлорида в область взрывной раны крысам с кровопотерей 15% ОЦК (группа ВР-ФР) не сопровождалось изменением исследуемых показателей красной крови по сравнению с контрольными значениями в группе животных без применения изотонического солевого раствора (группа ВР-II). К исходу 3 сут после взрывного повреждения мягких тканей конечности у животных с острой кровопотерей 15% ОЦК, которым в область раны внутримышечно вводили изотонический солевой раствор, степень снижения уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита не отличалась от показателей в группе ВР-II. К последующему сроку исследования (через 7 сут после травмы) в сравниваемых группах происходило восстановление показателей периферической крови до исходных значений без изменений на протяжении 14–28 сут наблюдения.

Перифокальное внутримышечное введение в область взрывной раны аутологичной плазмы животным с острой кровопотерей 15% ОЦК (группа ВР-АУП) не приводило к изменению показателей периферической крови, установленных у травмированных животных, которым в область раневого повреждения инъекцировали 0,9% раствор натрия хлорида (группа ВР-ФР). Через 3 сут после моделирования взрывной раны мягких тканей у животных с локальным введением изотонического солевого раствора количество эритроцитов в ответ на кровопотерю 15% ОЦК было умеренно снижено (с $8,3$ до $6,5 \times 10^{12}/л$, $p = 0,02$) с последующим восстановлением к исходу 7 сут наблюдения. При внутримышечном введении в поврежденные мягкие ткани аутологичной плазмы содержание эритроцитов в периферической крови определялось в тех же пределах. Изменения, аналогичные с контролем (группа ВР-

ФР), отмечались при оценке уровня гемоглобина и гематокрита (табл. 1).

После нанесения взрывной раны мягких тканей независимо от объема кровопотери легкой степени в скелетных мышцах перифокальной зоны ранения наблюдались выраженные нарушения микрокровотока. Наибольшее снижение микроциркуляции фиксировалось в ранний посттравматический период (через 3 сут после травмы). У животных с кровопотерей 8% ОЦК (группа ВР-I) в скелетных мышцах зоны повреждения коэффициент вариации постоянной и переменной перфузии (K_v) в этот срок исследования был снижен в 1,8 раза (с $13,6$ до $7,4\%$, $p = 0,02$) по сравнению с показателем у интактных крыс, что свидетельствовало о нарушении активных и пассивных механизмов регуляции локального кровотока. В последующие сроки исследования (7–14 сут) отмечался прирост показателя перфузии до $8,2$ – $9,1\%$. Тем не менее значения медианы коэффициента K_v оставались в 1,5–1,6 раза ($p = 0,05$) ниже по сравнению с показателем у интактных животных. К исходу 28 сут исследования значения K_v в поврежденной мышечной ткани животных повышались до $11,7\%$, однако не достигали медианы показателя микроциркуляции до нанесения взрывной раны. Моделирование взрывной раны с дефицитом 15% ОЦК (группа ВР-II) характеризовалось аналогичной динамикой и степенью выраженности изменений микрокровотока в скелетных мышцах области повреждения по сравнению с животными с взрывной раной и потерей крови 8% ОЦК (табл. 2).

Посттравматическое нарушение микроциркуляции области взрывной раны сопровождалось существенным снижением тканевого потребления кислорода. Прирост показателя S_m , свидетельствующего о количестве неутилизированного кислорода в венозном сегменте локального кровотока, в группах травмированных животных с кровопотерей 8% ОЦК и 15% ОЦК на протяжении всего периода наблюдения был одинаковым с наибольшими значениями (в 3,3–3,4 раза, $p = 0,01$) в первые 3 сут после взрывного повреждения по сравнению с показателем у интактных животных. Несмотря на последующее динамическое снижение, показатель в период формирования рубца (к исходу 28 сут после травмы) в обеих группах животных оставался выше исходных значений в 1,4–1,5 раза ($p = 0,02$). Сходные изменения отмечены в динамике удельного потребления кислорода скелетной мышечной тканью зоны повреждения. У животных с взрывной раной и кровопотерей 8% и 15% ОЦК индекс U во все сроки наблюдения был в равной степени снижен (в 1,5–2,6 раза, $p = 0,01$) по отношению

Таблица 1. Показатели периферической красной крови у животных с экспериментальной взрывной раной и острой кровопотерей, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]Table 1. Peripheral red blood values in animals with experimental explosive wound and acute blood loss, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Группы исследования	Сроки наблюдения, сут	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
Интактные животные, $n = 11$		8,3 [7,8; 8,5]	151,5 [132,0; 162,0]	44,6 [39,9; 47,1]
ВР-I (кровопотеря 8% ОЦК; $n = 31$)	3	8,3 [7,2; 9,1]	149,5 [135,0; 157,5]	43,8 [40,7; 47,4]
		$n = 8$		
	7	8,1 [7,4; 9,3]	149,0 [136,5; 162,0]	45,5 [42,5; 49]
		$n = 7$		
	14	7,9 [6,9; 8,9]	148,0 [138,0; 157,5]	43,2 [40,0; 46,2]
		$n = 8$		
	28	8,1 [7,7; 9,7]	154,5 [142,0; 164,0]	44,2 [43,1; 47,9]
		$n = 8$		
ВР-II (кровопотеря 15% ОЦК; $n = 31$)	3	6,5*,** [5,2; 7,1]	118,0*,** [109,0; 128,0]	33,6*,** [32,1; 37,2]
		$n = 8$		
	7	8,4 [7,3; 9,4]	145,5 [133,0; 155,0]	42,2 [39,1; 45,4]
		$n = 8$		
	14	8,9 [7,9; 9,9]	148,5 [134,0; 156,5]	43,2 [39,8; 46,8]
		$n = 7$		
	28	9,2 [8,1; 10,0]	150,0 [137,5; 163,5]	42,4 [39,4; 45,8]
		$n = 8$		
ВР-ФР (кровопотеря 15% ОЦК, паравульнарное введение изотонического солевого раствора; $n = 31$)	3	6,8*,** [5,5; 7,4]	122,0*,** [114,0; 130,0]	34,1*,** [32,7; 37,7]
		$n = 7$		
	7	8,8 [7,7; 9,6]	146,0 [133,0; 154,5]	42,5 [39,3; 46,1]
		$n = 8$		
	14	9,0 [7,7; 9,6]	147,0 [132,0; 154,5]	45,0 [42,1; 49,3]
		$n = 8$		
	28	9,2 [8,1; 10,2]	151,0 [138,5; 164,0]	43,2 [40,2; 46,6]
		$n = 8$		
ВР-АУП (кровопотеря 15% ОЦК, паравульнарное введение АУП; $n = 31$)	3	7,2*,** [6,5; 7,7]	126,0*,** [118,0; 132,0]	35,9*,** [34,5; 39,5]
		$n = 8$		
	7	8,6 [7,2; 9,2]	143,0 [130,0; 156,0]	42,5 [40,3; 46,6]
		$n = 8$		
	14	8,9 [7,8; 9,7]	149,5 [140,0; 159,0]	43,2 [40,2; 46,6]
		$n = 8$		
	28	9,0 [8,0; 9,9]	152,5 [141,0; 162,0]	45,0 [42,1; 49,3]
		$n = 7$		

Примечание: * $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с показателями у интактных животных;** $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с показателями у животных группы ВР-I (по срокам наблюдения); Ме — медиана; Q_{25} и Q_{75} — 1-й и 3-й квартили.Note: * $p \leq 0.05$ — differences are significant compared to intact animals; ** $p \leq 0.05$ — differences are significant compared to EW-I animals (by observation period); Me — median; Q_{25} and Q_{75} — 1st and 3rd quartiles.

Таблица 2. Показатели микроциркуляции и потребления кислорода области повреждения скелетных мышц бедра у крыс с экспериментальной взрывной раной и острой кровопотерей, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]
Table 2. Indices of microcirculation and oxygen consumption in the skeletal muscle damage area of the thigh in rats with an experimental explosive wound and acute blood loss, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Группы исследования	Сроки наблюдения, сут	K_v , %	S_m , усл. ед.	U , усл. ед.
Интактные животные, $n = 11$		13,6 [12,8; 14,6]	2,7 [2,5; 2,9]	3,10 [3,04; 3,17]
		(n = 11)		
ВР-I (кровопотеря 8% ОЦК; $n = 31$)	3	7,4* [6,4; 8,2]	9,2* [8,2; 10,2]	1,20* [1,16; 1,30]
		(n = 8)		
	7	8,2* [7,6; 8,7]	8,1* [7,2; 9,0]	1,36* [1,33; 1,46]
		(n = 7)		
	14	9,1* [7,8; 10,2]	6,2* [5,0; 7,2]	1,95* [1,80; 2,05]
		(n = 8)		
	28	11,7* [10,4; 12,5]	3,9* [2,9; 4,8]	2,67* [2,15; 2,78]
		(n = 8)		
ВР-II (кровопотеря 15% ОЦК; $n = 31$)	3	7,7* [7,1; 8,2]	9,0* [8,1; 9,9]	1,37* [1,23; 1,41]
		(n = 8)		
	7	8,4* [7,4; 9,2]	7,5* [6,2; 8,7]	1,54* [1,40; 1,58]
		(n = 8)		
	14	9,2* [8,2; 10,0]	6,8* [5,9; 7,7]	1,70* [1,65; 1,85]
		(n = 7)		
	28	11,2* [10,3; 12,6]	4,2* [3,0; 5,2]	2,54* [2,39; 2,64]
		(n = 8)		

Примечание: * $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с показателями у интактных животных; K_v — коэффициент вариации показателя микроциркуляции; S_m — перфузионная сатурация кислорода в микрокровотоке; U — индекс удельного потребления кислорода тканями; Ме — медиана; Q_{25} и Q_{75} — 1-й и 3-й квартили.
Note: * $p \leq 0.05$ — differences are significant compared to intact animals; ФПК — fluorescent oxygen consumption index (FOC); ЭКО — oxygen metabolism efficiency index (OME); n — number of animals; Me — median; Q_{25} and Q_{75} — 1st and 3rd quartiles.

к значениям у интактных животных, свидетельствуя о нарушении перфузионной сатурации и утилизации кислорода поврежденными тканями независимо от объема кровопотери в пределах значений индекса U у травмированных животных с 8% ОЦК и 15% ОЦК (табл. 2).

Нарушения микрокровотока и потребления кислорода области взрывной раны коррелировали с изменениями окислительного метаболизма (табл. 3). В ранние сроки после травмы (через 3 сут) флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК) у животных с кровопотерей 8% и 15% ОЦК снижался соответственно в 1,83–1,85 раза ($p = 0,01$) относительно значений у интактных животных, отражая равную ин-

тенсивность нарушений окислительно-восстановительных процессов. В последующие сроки исследования (через 7–14 сут после повреждения) интенсивность окислительного метаболизма в группах с разным объемом потери крови в равной степени повышалась, однако к исходу наблюдения (28 сут) не достигала достоверных значений ФПК у интактных крыс.

Во все периоды наблюдения у травмированных животных с кровопотерей 8% ОЦК и 15% ОЦК также не выявлено достоверных различий в эффективности кислородного обмена скелетных мышц зоны раневого повреждения. Наименьшие значения ЭКО установлены в обеих группах животных через 3 сут после моделирования взрывной раны

Таблица 3. Показатели окислительного метаболизма в области повреждения скелетных мышц бедра у крыс с экспериментальной взрывной раной и острой кровопотерей, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Table 3. Indices of oxidative metabolism in the skeletal muscle damage area of the thigh in rats with an experimental explosive wound and acute blood loss, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Группы исследования	Сроки наблюдения, сут	ФПК, усл. ед.	ЭКО, отн. ед.
Интактные животные, $n = 11$		1,98 [1,75; 2,48]	87,7 [62,8; 115,9]
		(n = 11)	
BP-I (кровопотеря 8% ОЦК; $n = 31$)	3	1,07* [0,99; 1,16]	8,2* [6,3; 11,5]
		(n = 8)	
	7	1,37* [1,28; 1,45]	12,3* [9,0; 16,5]
		(n = 7)	
	14	1,42* [1,33; 1,52]	18,8* [13,4; 25,9]
		(n = 8)	
	28	1,63* [1,53; 1,74]	41,6* [29,8; 51,7]
		(n = 8)	
BP-II (кровопотеря 15% ОЦК; $n = 31$)	3	1,08* [1,01; 1,17]	9,6* [6,7; 12,7]
		(n = 8)	
	7	1,35* [1,26; 1,43]	14,1* [10,1; 18,3]
		(n = 8)	
	14	1,43* [1,34; 1,53]	16,8* [13,0; 24,1]
		(n = 7)	
	28	1,66* [1,59; 1,74]	39,3* [33,1; 51,6]
		(n = 8)	

Примечание. * $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с показателями у интактных животных; ФПК — флуоресцентный показатель потребления кислорода; ЭКО — показатель эффективности кислородного обмена; n — количество животных; Me — медиана; Q_{25} и Q_{75} — 1-й и 3-й квартили.

Note: * $p \leq 0.05$ — differences are significant compared to intact animals; ФПК — fluorescent oxygen consumption index (FOC); ЭКО — oxygen metabolism efficiency index (OME); n — number of animals; Me — median; Q_{25} and Q_{75} — 1st and 3rd quartiles.

с последующим частичным восстановлением без межгрупповых различий показателя эффективности кислородного режима (табл. 3).

Следовательно, кровопотеря в объеме 15% ОЦК при экспериментальной взрывной ране не вносила достоверных изменений в динамику локальных микроциркуляторных посттравматических расстройств по сравнению с травмированными животными с потерей крови 8% ОЦК. Полученные результаты обосновывают безопасность дополнительного забора крови при взрывной ране с легкой кровопотерей для получения аутологичной плазмы с целью ее использования для коррекции локальных нарушений микроциркуляции и метаболизма.

Локальное внутримышечное введение аутологичной плазмы животным с взрывной раной

и кровопотерей 15% ОЦК приводило к отчетливым положительным сдвигам микроциркуляции и потребления кислорода области повреждения скелетных мышц (табл. 4).

Состояние микрокровотока скелетных мышц зоны раневого повреждения конечности животных контрольной группы, которым после моделирования взрывной травмы и кровопотери паравульварно вводили 0,9% раствор натрия хлорида, характеризовалось развитием в ранний посттравматический период выраженных перфузионных нарушений. Спустя 3 сут после нанесения взрывной раны мягких тканей конечности коэффициент вариации показателя микроциркуляции K_v в поврежденной мышечной ткани животных группы сравнения (группа BP-ФР) был существенно снижен в 1,8 раза (с 13,6 до 7,6%,

Таблица 4. Показатели микроциркуляции и потребления кислорода в области повреждения скелетных мышц бедра у крыс с экспериментальной взрывной раной и кровопотерей 15% ОЦК после локального применения аутологичной плазмы, Ме [Q₂₅; Q₇₅]
Table 4. Indices of microcirculation and oxygen consumption in the skeletal muscle damage area of the thigh in rats with an experimental explosive wound and blood loss of 15% CBV after local application of autologous plasma, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Группы исследования	Сроки наблюдения, сут	K _v , %	S _m , усл. ед.	U, усл. ед.
Интактные животные, n = 11		13,6 [12,8; 14,6]	2,7 [2,5; 2,9]	3,10 [3,04; 3,17]
		(n = 11)		
ВР-ФР (кровопотеря 15% ОЦК, паравульнарное введение изотонического солевого раствора; n = 31)	3	7,6* [6,6; 8,4]	8,8* [8,0; 9,8]	1,34* [1,21; 1,39]
		(n = 7)		
	7	8,1* [7,5; 9,6]	7,2* [6,1; 8,5]	1,53* [1,47; 1,60]
		(n = 8)		
	14	9,2* [8,5; 10,3]	6,4* [5,5; 7,4]	1,74* [1,67; 1,89]
		(n = 8)		
	28	11,8* [9,5; 12,2]	4,8* [4,0; 6,1]	2,49* [2,32; 2,59]
		(n = 8)		
ВР-АУП (кровопотеря 15% ОЦК, паравульнарное введение АУП; n = 31)	3	9,5*, ** [8,9; 10,3]	6,7*, ** [5,1; 7,8]	1,61*, ** [1,52; 1,76]
		(n = 8)		
	7	10,4*, ** [9,8; 11,2]	6,1* [5,3; 6,6]	1,86*, ** [1,73; 2,04]
		(n = 8)		
	14	11,1** [10,5; 13,2]	5,0*, ** [4,1; 5,5]	2,13*, ** [1,95; 2,30]
		(n = 8)		
	28	12,9 [11,4; 13,7]	4,1* [3,0; 5,5]	2,81 [2,30; 3,22]
		(n = 7)		

Примечание: * $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с показателями у интактных животных; ** $p \leq 0,05$ — достоверность различий показателей группы ВР-АУП по сравнению с показателями у животных группы ВР-ФР (по срокам наблюдения); ОЦК — объем циркулирующей крови; K_v — коэффициент вариации показателя микроциркуляции; S_m — перфузионная насыщенность кислорода в микрокровотоке; U — индекс удельного потребления кислорода тканями; Ме — медиана; Q₂₅ и Q₇₅ — 1-й и 3-й квартили.
Note: * $p \leq 0.05$ — differences are significant compared to intact animals; ** $p \leq 0.05$ — the reliability of differences in the ВР-АУП (EW-ABP) group compared to the ВР-ФР (EW-RF) animals (by observation period); ОЦК — circulating blood volume (CBV); K_v — coefficient of variation of microcirculation index; S_m — perfusion oxygen saturation in microcirculation; U — specific tissue oxygen consumption index; Me — median; Q₂₅ and Q₇₅ — 1st and 3rd quartiles.

$p = 0,04$) по отношению к данным у интактных нетравмированных животных. Степень снижения показателя K_v в микроциркуляторном русле травмированных животных, которым в зону взрывной раны вводили аутологичную плазму, была менее выраженной. Показатель перфузии был снижен не более чем в 1,4 раза (с 13,6% до 9,5%, $p = 0,04$) от значений интактных животных, в 1,25 раза ($p = 0,02$) превышая показатель перфузии по отношению к группе сравнения

(группа ВР-ФР). В последующие сроки наблюдения (7–14 сут посттравматического периода) в контрольной группе регистрировался несущественный прирост изучаемого показателя микроциркуляции. У травмированных животных с перифокальным введением аутологичной плазмы показатель K_v достоверно в 1,2–1,3 раза ($p = 0,02$) превышал его средние значения по сравнению с группой животных, которым вводили солевой изотонический раствор. В поздний пост-

травматический период (к исходу 28 сут наблюдения) значения показателя K_v в поврежденной мышечной ткани животных контрольной группы оставались достоверно ниже ($p < 0,05$) показателя микроциркуляции интактных нетравмированных животных, свидетельствуя о сниженном микрокровотоке в восстанавливаемых тканях. В условиях локального введения аутологичной плазмы показатель микроциркуляции приближался к значениям интактных животных.

Отчетливая взаимосвязь установлена между уровнем микрокровотока и степенью утилизации кислорода тканями зоны взрывного повреждения. У животных контрольной группы, которым после моделирования взрывной раны с кровопотерей 15% ОЦК регионарно вводили 0,9% раствор натрия хлорида, индекс перфузионной сатурации кислорода (S_m) через 3 сут после травмы повышался более чем в 3,3 раза ($p = 0,006$) по отношению к интактным животным, свидетельствуя о высоком уровне не утилизованного тканями кислорода. При паравульнарном введении травмированным животным свежеприготовленной аутологичной плазмы доля не утилизованного кислорода в этот срок наблюдения была на 24% ($p = 0,03$) ниже значений в контрольной группе. Различия между группами значимо сохранялись на протяжении 7–14 сут после травмы в пределах 15–22% ($p = 0,04$). К исходу 28 сут индекс перфузионной сатурации кислорода у животных, которым вводили аутологичную плазму, имел более выраженную тенденцию к нормализации, однако различия между группами не превышали 14% ($p = 0,06$) и не достигали показателя интактных (нетравмированных) животных.

Ослабление доли не утилизованного поврежденными тканями кислорода при использовании аутологичной плазмы ассоциировалось с усилением процессов тканевого потребления кислорода. Ранний посттравматический период у животных контрольной группы (введение изотонического солевого раствора) характеризовался выраженным (в 2,3 раза, $p = 0,01$) снижением индекса U с последующим его динамическим повышением во все сроки наблюдения, не достигающим уровня интактных животных. Локальное применение аутологичной плазмы животным с взрывной раной сопровождалось на протяжении 3–14 сут после травмы достоверным приростом показателя потребления кислорода на 20–22% ($p = 0,04$) по сравнению с контрольной группой травмированных животных, которым локально вводили солевой изотонический раствор, что указывало на более активный захват кислорода тканями. К заключительному периоду наблюдения (28 сут) различия в значениях пер-

фузионной сатурации кислорода у животных, которым вводили аутологичную плазму, несущественно превышали контрольный уровень (на 12%, $p = 0,07$), но и не достигали уровня у интактных животных.

Реакция системы микроциркуляции на паравульнарное введение аутологичной плазмы отчетливо проявлялась при анализе амплитудных характеристик излучения флуоресценции восстановленного НАДН и окисленной формы ФАД скелетных мышц области взрывного повреждения (табл. 5).

В ранний период после взрывного воздействия (через 3 сут) у животных группы сравнения, которым вводили солевой изотонический раствор, флуоресцентный показатель потребления кислорода тканями в зоне повреждения мышц был значимо снижен (в 2 раза, $p = 0,02$) по сравнению с группой интактных животных. В последующие сроки наблюдения (7–28 сут) амплитуда флуоресценции окисленной формы ФАД в поврежденных мышцах по сравнению с амплитудой в интактной мышце сохранялась сниженной при одновременном накоплении восстановленного кофермента НАДН. Как следствие, показатель ФПК поврежденных скелетных мышц травмированных животных группы сравнения оставался в 1,2–1,5 раза ($p = 0,03$) ниже значений нетравмированных интактных животных, свидетельствуя о слабой утилизации тканями кислорода и преобладании процессов анаэробного окисления.

Внутримышечное введение аутологичной плазмы в область раневого повреждения препятствовало снижению амплитуды флуоресценции окисленной формы ФАД и росту амплитуды флуоресценции НАДН в травмированных скелетных мышцах. Уже в ранний посттравматический период (через 3 сут после повреждения) величина ФПК как результирующий показатель соотношения амплитуды флуоресценции окисленной формы ФАД и амплитуды флуоресценции НАДН в скелетных мышцах была на 48% ($p = 0,03$) выше значений травмированных животных группы сравнения, не достигая, однако, значений ФПК скелетных мышц интактных животных. К исходу 7 и 14 сут после травмы прирост показателя ФПК зоны повреждения скелетных мышц животных, которым вводили аутологичную плазму, снижался, оставаясь, тем не менее, на 20–22% ($p = 0,04$) выше значений, установленных у животных группы сравнения. В завершающую фазу раневого процесса (через 28 сут после взрывной травмы) межгрупповые различия в показателе флуоресцентного потребления кислорода сохранялись, однако не превышали 14% ($p = 0,06$).

Таблица 5. Показатели окислительного метаболизма скелетных мышц бедра в области повреждения у крыс с экспериментальной взрывной раной и кровопотерей 15% ОЦК после локального применения аутологичной плазмы, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]

Table 5. Indices of oxidative metabolism in the skeletal muscle damage area of the thigh in rats with an experimental explosive wound and blood loss of 15% CBV after local application of autologous plasma, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]

Группы исследования	Сроки наблюдения, сут	ФПК, усл. ед.	ЭКО, отн. ед.
Интактные животные, $n = 11$		1,98 [1,72; 2,48]	87,7 [62,8; 115,9]
		(n = 11)	
ВР-ФР (кровопотеря 15% ОЦК, паравульнарное введение изотонического солевого раствора; $n = 31$)	3	0,96* [0,88; 1,09]	8,5* [5,9; 11,5]
		(n = 7)	
	7	1,29* [1,20; 1,39]	13,6* [10,1; 18,5]
		(n = 8)	
	14	1,48* [1,39; 1,56]	18,0* [13,7; 23,9]
		(n = 8)	
	28	1,64* [1,55; 1,81]	37,0* [27,5; 46,5]
		(n = 8)	
ВР-АУП (кровопотеря 15% ОЦК, паравульнарное введение АУП; $n = 31$)	3	1,42*, ** [1,36; 1,50]	15,4*, ** [11,6; 20,7]
		(n = 8)	
	7	1,57*, ** [1,41; 1,63]	24,5*, ** [18,7; 30,2]
		(n = 8)	
	14	1,77*, ** [1,65; 1,86]	30,2*, ** [24,2; 39,7]
		(n = 8)	
	28	1,87 [1,79; 2,12]	47,3* [35,1; 58,3]
		(n = 7)	

Примечание: * $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с показателями у интактных животных;

** $p \leq 0,05$ — достоверность различий показателей группы ВР-АУП по сравнению с показателями у животных группы ВР-ФР (по срокам наблюдения); ОЦК — объем циркулирующей крови; ФПК — флуоресцентный показатель потребления кислорода; ЭКО — показатель эффективности кислородного обмена; n — количество животных; Ме — медиана; Q_{25} и Q_{75} — 1-й и 3-й квартили.

Note: * $p \leq 0.05$ — differences are significant compared to intact animals; ** $p \leq 0.05$ — the reliability of differences in the ВР-АУП (EW-ABP) group compared to the ВР-ФР (EW-RF) animals (by observation period); ОЦК — circulating blood volume (CBV); ФПК — fluorescent oxygen consumption index (FOC); ЭКО — oxygen metabolism efficiency index (OME); n — number of animals; Ме — median; Q_{25} and Q_{75} — 1st and 3rd quartiles.

Отражением наблюдаемых изменений явилась оценка интегрального показателя эффективного кислородного обмена. Нанесение взрывной раны животным контрольной группы сопровождалось существенным продолжительным снижением интенсивности ЭКО с наиболее выраженным угнетением (в 10,3 раза, $p = 0,006$) в ранний посттравматический период. Внутримышечное введение животным в область взрывного повреждения мягких тканей аутологичной плазмы предупреждало снижение уровня потребления кислорода тканями, препятствуя прогрессированию нарушений метаболических процессов. Наибольшая выраженность изме-

нений окислительно-восстановительных процессов в скелетных мышцах после локального применения аутологичной плазмы сохранялась через 3 сут после взрывного повреждения мягких тканей. Показатель ЭКО в этот срок наблюдения был снижен не более чем в 5,7 раза ($p = 0,009$). В последующие сроки исследования (7–14 сут) различия показателя ЭКО по сравнению с контролем составляли 70–80% ($p = 0,02$). К концу периода наблюдения (через 28 сут) интегральный показатель эффективного кислородного обмена на 28% превышал значения, установленные у травмированных животных контрольной группы, которым в область раневого повреждения

вводили солевой изотонический раствор, однако различия не были статистически значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Результаты настоящего исследования соотносятся с существующими положениями о раневом процессе, роли биологических жидкостей (в частности, плазмы крови) в регуляции гомеостаза на организменном и тканевом уровнях в рамках механизмов восстановления тканей после повреждения. Научная значимость полученных результатов представляется установленными критериями безопасного объема кровопотери, позволяющего приготовить препарат аутологичной плазмы для применения в тканесохраняющих технологиях лечения мягких тканей при взрывном повреждении.

Ограничения исследования

Ограничения исследования определены форматом эксперимента (мелкие лабораторные животные, модель взрывной раны без кровотечения и перелома, проведение лечебных манипуляций в ранний период раневого процесса — через 3 ч после повреждения), что следует учитывать при воспроизведении аналогичных исследований для получения новых данных о направлениях разработки методов лечения повреждения мягких тканей.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты настоящего исследования могут быть обобщены в рамках закономерностей развития и течения раневого процесса с опорой на объективные показатели (микроциркуляция и метаболическая активность тканей) после повреждения. Экстраполяция полученных данных на организм человека возможна относительно направленности развития патологических реакций при повреждении тканей и саногенетических механизмов их восстановления в условиях дополнительного забора крови в физиологически безопасном объеме и локального применения аутологичной плазмы.

Механизмы компенсации острой кровопотери приводят к нарушению доставки кислорода к поврежденным тканям и могут оказаться фактором, осложняющим развитие посттравматических расстройств микроциркуляции и окислительного метаболизма скелетных мышц области раневого повреждения тканей [4]. Принципиально этот вопрос требует учета при решении ряда прикладных задач, включая поиск и апробацию способов восстановления микроциркуляции и усиления процессов заживления раневых повреждений, сопровождающихся кровопотерей.

Оценка эффектов околораневого введения свежеприготовленной аутологичной плазмы на микроциркуляцию и кислородное обеспечение поврежденных мягких тканей конечности при экспериментальной взрывной ране с кровопотерей в пределах 8 и 15% ОЦК положена в основу настоящего исследования.

Прежде всего установлены различия в содержании эритроцитов, гемоглобина и уровня гематокрита в периферической крови травмированных животных с легкой кровопотерей различного объема. Кровопотеря 8% ОЦК не приводила к изменению состава периферической крови на протяжении всех сроков наблюдения. Кровопотеря 15% ОЦК сопровождалась в ранний посттравматический период (через 3 сут после воздействия) снижением исследуемых показателей крови, свидетельствуя о развитии гидремической стадии компенсации острой кровопотери [15]. Смена простой гиповолемии на олигоцитемическую нормоволемию не являлась продолжительной. К исходу 7 сут после моделирования кровопотери 15% ОЦК содержание эритроцитов, гемоглобина и уровня гематокрита самостоятельно восстанавливались до значений интактных нетравмированных животных, отражая формирование костномозговой фазы компенсации острой кровопотери [16]. Следовательно, экспериментальная взрывная рана с кровопотерей 15% ОЦК характеризовалась умеренными непродолжительными проявлениями олигоцитемической нормоволемии с самостоятельной компенсацией плазменного и клеточного состава крови, что обосновывает возможность безопасного забора крови для получения аутологичной плазмы и оценке ее протективных эффектов в условиях кровопотери легкой степени.

Нанесение взрывной раны мягких тканей приводило к выраженным и продолжительным нарушениям микрокровотока в скелетных мышцах перифокальной зоны повреждения. Патологические сдвиги выявлялись также при оценке перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке, отражающей отношение насыщенности кислородом тканей и состояния микроциркуляции, а также удельного потребления кислорода тканью в качестве критерия общего потребления кислорода на единицу объема циркулирующей крови [17]. Нарушения микрокровотока и потребления кислорода области взрывной раны коррелировали с изменениями окислительного метаболизма. Показатели потребления кислорода и эффективности кислородного обмена у травмированных животных значимо снижались, свидетельствуя о слабой утилизации тканями кислорода и преобладании процессов анаэробного окисления

[4]. Наибольшее снижение микроциркуляции фиксировалось в ранний посттравматический период (через 3 сут после травмы). При этом динамика и степень выраженности изменений микрокровотока и кислородного обмена в скелетных мышцах области повреждения не зависели от объема кровопотери (8% ОЦК и 15% ОЦК). Следовательно, кровопотеря в объеме 15% ОЦК при экспериментальной взрывной ране не изменяла динамику локальных посттравматических расстройств микроциркуляции и кислородного обмена скелетных мышц зоны раневого повреждения по сравнению с травмированными животными с потерей крови 8% ОЦК. Наблюдаемые изменения показателей микрокровотока и кислородного обеспечения в поврежденных скелетных мышцах обусловлены непосредственным воздействием раневых факторов взрыва.

Перифокальное внутримышечное введение в область взрывной раны аутологичной плазмы животным с острой кровопотерей 15% ОЦК не изменяло динамику показателей периферической крови, установленных у травмированных животных с таким же объемом кровопотери, однако приводило к отчетливым положительным сдвигам микроциркуляции и потребления кислорода в области повреждения скелетных мышц. Локальное введение в область повреждения аутологичной плазмы позволяло уже в ранние сроки после взрывной травмы мягких тканей улучшить перфузионные характеристики микроциркуляции, положительно влиять на трофику и окислительный метаболизм поврежденных скелетных мышц. Ослабление доли не утилизируемого поврежденными тканями кислорода при использовании аутологичной плазмы ассоциировалось с усилением процессов тканевого потребления кислорода. Локальное применение аутологичной плазмы у животных с взрывной раной сопровождалось на протяжении основных периодов после травмы (3–14 сут) достоверным приростом показателя потребления кислорода по сравнению с контролем, что указывало на более активный захват кислорода тканями. Реакция системы микроциркуляции на паравульнарное введение аутологичной плазмы отчетливо проявлялась при анализе амплитудных характеристик излучения флуоресценции восстановленного НАДН и окисленной формы ФАД скелетных мышц области взрывного повреждения. Совокупным отражением наблюдаемых изменений явилась интегральная оценка флуоресцентного показателя потребления кислорода ферментом дыхательной цепи и эффективности кислородного обмена, свидетельствующая о способности аутологичной плазмы обеспечивать динамиче-

ское восстановление потребления кислорода в тканях, поврежденных взрывной травмой.

Таким образом, околораневое внутримышечное применение аутологичной плазмы приводит к улучшению микрокровотока, сохранению клеточных аэробных процессов и транскапиллярного обмена в мягких тканях, поврежденных взрывной травмой, увеличивая способность тканей к репарации, снижению выраженности воспаления и деструкции. Участие плазменного компонента в защите поврежденных тканей, усилении пролиферации в зоне регенерации вполне очевидно. Плазма крови содержит протеины, белки, глюкозу, электролиты и другие биологически активные вещества, по составу очень близка к составу межклеточной жидкости [18]. Ее раннее (через 3 ч) внутритканевое введение в область раны имитирует поступление жидкой части крови в очаг повреждения в процессе формирования воспалительной реакции. Возникающая гидратация тканей, обусловленная преимущественно онкотическим давлением белков плазмы крови, способствует снижению раневого отека, а усиление микрокровотока в области повреждения (к исходу 3–7 сут после травмы) улучшает межклеточные взаимодействия, обеспечивает элиминацию нежизнеспособных тканей, активацию роста грануляций. В условиях раннего применения паравульнарная инсуффляция тканей аутологичной плазмой может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного способа раневого гемостаза. Локальная инъекция свежезамороженной плазмы крови существенно снижала частоту кровотечений при выполнении инвазивных процедур, что позволило авторам считать ее использование физиологическим кровеостанавливающим средством первой линии в дополнение к другим способам остановки кровотечений [19]. Кроме того, отмечена способность плазмы крови заполнять пустоты и тем самым обеспечивать гемостаз в труднодоступных местах [20].

Выводы о требуемом количестве тромбоцитов, тромбоцитарных ростовых факторов в образцах плазмы крови относительно результатов ее применения еще далеки от окончательного заключения. В подтверждении нуждается установление значимости низких, высоких и супервысоких уровней тромбоцитарных компонентов в восстановлении темпов регенерации. Необходимость учета содержания факторов роста тромбоцитов, избыточный уровень которых может запустить апоптоз фибробластов, имеет основание [21]. Необходимо иметь в виду, что не обогащенная тромбоцитами плазма крови содержит естественный комплекс факторов роста, про- и про-

тивовоспалительных цитокинов. При этом свежеприготовленная плазма крови по сравнению с плазмой, предварительно повергнутой замораживанию, включает более высокие уровни тромбоцитарного фактора роста-АА и -АВ, лейкоцитарного хемотаксического цитокина, интерлейкина-4, ангиогенных факторов роста и других факторов, участвующих в репаративном гистогенезе [22]. После локального применения аутологичной плазмы повышенный уровень микроциркуляции и восстановления трансапиллярного обмена области взрывного повреждения в период воспаления, формирования грануляционной ткани и образования рубца может быть свидетельством стимулирующего действия факторов роста, адгезивных молекул и цитокинов на процессы репаративной регенерации для ускоренного и полноценного заживления раневого дефекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крыс при экспериментальной взрывной ране мягких тканей бедра раннее однократное (через 3 ч после травмы) околораневое внутримышечное введение аутологичной плазмы крови снижает выраженность локальных посттравматических нарушений микроциркуляции, повышает потребление кислорода клетками, препятствует угнетению окислительного метаболизма в скелетных мышцах. Положительные изменения микроциркуляции и окислительного метаболизма наблюдались в ранний посттравматический период (первые 14 сут после повреждения). Объем раневой кровопотери в результате повреждения тканей составлял в среднем 8% ОЦК, что не вызывало постгеморрагическую анемию в течение всего периода наблюдения (28 сут). Общий объем раневой кровопотери и забранной крови для приготовления необходимого объема аутологичной плазмы (2,0 мл/кг массы животного) составлял в среднем 15% ОЦК, при этом развивалась кратковременная невыраженная постгеморрагическая анемия в течение первых 3 сут эксперимента. Статистически значимых различий в метаболическом и микроциркуляторном статусах тканей у животных с общей кровопотерей 8 или 15% ОЦК не выявлено. Таким образом, для поддержания микроциркуляторного и метаболического статуса тканей в области взрывной раны саногенетически обоснованным может быть однократное раннее (в первые часы после ранения) локальное введение аутологичной плазмы. Общий объем крови для приготовления биопрепарата и раневой кровопотери не должен превышать 15% ОЦК. Полученные

результаты обосновывают проведение углубленных исследований восстановительных эффектов локального околораневого введения аутологичной плазмы при взрывных повреждениях мягких тканей с разным объемом поврежденной ткани и кровопотери.

Регистрация протокола

План исследования зарегистрирован в федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ).

Доступ к данным

Доступ к первичным данным исследования ограничен и обусловлен спецификой деятельности ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Использование лабораторных животных в данном исследовании одобрено локальным Комитетом по этике федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (ул. Лесопарковая, д. 4, г. Санкт-Петербург, Россия) протокол № 13 от 22.06.2020 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТу 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The use of laboratory animals in the present study was approved by the local Ethics Committee of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence, Russian Federation (4 Lesoparkovaya Street, St. Petersburg, Russia), Minutes No. 13 dated June 22, 2020. The laboratory animal care has been organised in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU "on the protection of animals used for scientific purposes" of 22 September 2010, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено согласно плану исследовательской работы ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ без привлечения сторонних источников финансирования.

FINANCING SOURCE

The study was carried out in accordance with the plan of research work of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence, Russia, without any third-party sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parlak S., Beşler M.S. Ankara bombing: distribution of injury patterns with radiological imaging. *Pol. J. Radiol.* 2020; 85(2): e90–e96. DOI: 10.5114/pjr.2020.93394
2. Dunham M.P., Sartorius B., Laing G.L., Bruce J.L., Clarke D.L. A comparison of base deficit and vital signs in the early assessment of patients with penetrating trauma in a high burden setting. *Observational Study Injury.* 2017; 48(9): 1972–1977. DOI: 10.1016/j.injury.2017.06.011
3. Bemelmans Y., Van Haaren E., Boonen B., Hendrickx R., Schotanus M. Low blood transfusion rate after implementation of tranexamic acid for fast-track hip- and knee arthroplasty. An observational study of 5205 patients. *Acta Orthop. Belg.* 2021; 87(1): 9–16.
4. Шперлинг И.А., Виноградов М.В., Семакин Р.В., Шперлинг Н.В., Шулепов А.В., Ростовцев С.О., Коуров А.С., Баженов М.В. Микроциркуляторные и метаболические изменения в мягких тканях в динамике раневого процесса при взрывной травме в эксперименте. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41(5): 16–24. DOI: 10.18699/SSMJ20210502
5. Latroche C., Gitiaux C., Chrétien F., Desguerre I., Mounier R., Chazaud B. Skeletal muscle microvasculature: A highly dynamic lifeline. *Physiology (Bethesda).* 2015; 30(6): 417–427. DOI: 10.1152/physiol.00026.2015
6. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 77–94. DOI: 10.3390/ijms21207794
7. Mosca M.J., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma for muscle injuries: game over or time out? *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2015; 8(2): 145–153.
8. Gentile P., Calabrese C., De Angelis B., Dionisi L., Pizzicannella J., Kothari A., De Fazio D., Garcovich S. Impact of the different preparation methods to obtain autologous non-activated platelet-rich plasma (A-PRP) and activated platelet-rich plasma (AA-PRP) in plastic surgery: wound healing and hair regrowth evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 431–440. DOI: 10.3390/ijms21020431
9. Creaney L., Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br. J. Sports Med.* 2008; 42(5): 314–320. DOI: 10.1136/bjsm.2007.040071
10. Shahidi M., Vatanmakanian M., Arami M.K., Sadeghi Shirazi F., Esmaeili N., Hydarporian S., Jafari S. A comparative study between platelet-rich plasma and platelet-poor plasma effects on angiogenesis. *Med. Mol. Morphol.* 2018; 51(1): 21–31. DOI: 10.1007/s00795-017-0168-5
11. Yang L., Ma J., Gan S., Chu S., Maldonado M., Zhou J., Ma L., Tang S. Platelet poor plasma gel combined with amnion improves the therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on wound healing in rats. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(3): 3494–3502. DOI: 10.3892/mmr.2017.6961
12. Chio C.C., Hsu C.C., Tian Y.F., Wang C.H., Lin M.T., Chang C.P., Lin H.J. Combined hemorrhagic shock and unilateral common carotid occlusion induces neurological injury in adult male rats. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 14(13):1327–1334. DOI: 10.7150/ijms.21022
13. Контрощикова К.Н., Шахова К.А., Янченко О.С., Тихомирова Ю.Р., Булат В.В., Булат А.В. Определение тромбоцитарных факторов роста в необогащенной тромбоцитами плазме. *Медицинский альманах.* 2018; 2(53): 41–44.
14. Sengupta D., Pratz G. Imaging metabolic heterogeneity in cancer. *Mol. Cancer.* 2016; 15: 4–16. DOI: 10.1186/s12943-015-0481-3
15. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I. *Общая реаниматология.* 2016; 12(2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
16. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., Балашов Л.Д., Кравцова А.А., Трашков А.П., Пахомова М.А. О патогенезе синдрома острой кровопотери. *Педиатр.* 2019; 10(3): 93–100. DOI: 10.17816/PED10393-100
17. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014; 13(1): 83–99. DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99
18. Kisrieva Y.S., Petushkova N.A., Samenkova N.F., Kuznetsova G.P., Larina O.V., Teryaeva N.B., Zgoda V.G., Karuzina I.I., Usachev D.U., Belyaev A.Y. Analysis of blood plasma protein composition in patients with cerebral ischemia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165(1): 22–26. DOI: 10.1007/s10517-018-4090-1
19. Haaga J., Rahim S., Kondray V., Davidson J., Patel I., Nakamoto D. Comparison of local injection of fresh frozen plasma to traditional methods of hemostasis in minimally invasive procedures. *Acad. Radiol.* 2018; 25(12): 1617–1623. DOI: 10.1016/j.acra.2018.03.001
20. Haaga J., Rahim S. Direct injection of blood products versus gelatin sponge as a technique for local he-

mostasis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40(2): 231–235. DOI: 10.1007/s00270-016-1494-z

21. Контрощикова К.Н., Алейник Д.Я., Эрастов Е.Р., Булат В.В., Булат А.В., Контрощиков М.М., Булат А.А. Содержание факторов роста тромбоцитов в плазме и их влияние на диплоидные фибробласты в культуре. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2021; 55 (4-2):

147–153. DOI: 10.24412/2500-1000-2021-4-2-147-153

22. Taghavi S., Jackson-Weaver O., Abdullah S., Goldberg A., Lawicki S., Killackey M., Duchesne J., Pociask D., Steele C., Kolls J. A Comparison of growth factors and cytokines in fresh frozen plasma and never frozen plasma. *J. Surg. Res.* 2021; 264: 51–57. DOI: 10.1016/j.jss.2021.02.002

REFERENCES

- Parlak S., Beşler M.S. Ankara bombing: distribution of injury patterns with radiological imaging. *Pol. J. Radiol.* 2020; 85(2): e90–e96. DOI: 10.5114/pjr.2020.93394
- Dunham M.P., Sartorius B., Laing G.L., Bruce J.L., Clarke D.L. A comparison of base deficit and vital signs in the early assessment of patients with penetrating trauma in a high burden setting. *Observational Study Injury.* 2017; 48(9): 1972–1977. DOI: 10.1016/j.injury.2017.06.011
- Bemelmans Y., Van Haaren E., Boonen B., Hendrickx R., Schotanus M. Low blood transfusion rate after implementation of tranexamic acid for fast-track hip- and knee arthroplasty. An observational study of 5205 patients. *Acta Orthop. Belg.* 2021; 87(1): 9–16.
- Shperling I.A., Vinogradov M.V., Semakin R.V., Shperling N.V., Shulepov A.V., Rostovtsev S.O., Kourov A.S., Bazhenov M.V. Microcirculatory and metabolic changes in soft tissues in the dynamics of the wound process in explosive trauma with acute blood loss in an experiment. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41(5): 16–24 (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ20210502
- Latroche C., Gitiaux C., Chrétien F., Desguerre I., Mounier R., Chazaud B. Skeletal muscle microvasculature: A highly dynamic lifeline. *Physiology (Bethesda).* 2015; 30(6): 417–427. DOI: 10.1152/physiol.00026.2015
- Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 77–94. DOI: 10.3390/ijms21207794
- Mosca M.J., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma for muscle injuries: game over or time out? *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2015; 8(2): 145–153.
- Gentile P., Calabrese C., De Angelis B., Dionisi L., Pizzicannella J., Kothari A., De Fazio D., Garcovich S. Impact of the different preparation methods to obtain autologous non-activated platelet-rich plasma (A-PRP) and activated platelet-rich plasma (AA-PRP) in plastic surgery: wound healing and hair regrowth evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 431–440. DOI: 10.3390/ijms21020431
- Creaney L., Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br. J. Sports Med.* 2008; 42(5): 314–320. DOI: 10.1136/bjsm.2007.040071
- Shahidi M., Vatanmakanian M., Arami M.K., Sadeghi Shirazi F., Esmaeili N., Hydarporian S., Jafari S. A comparative study between platelet-rich plasma and platelet-poor plasma effects on angiogenesis. *Med. Mol. Morphol.* 2018; 51(1): 21–31. DOI: 10.1007/s00795-017-0168-5
- Yang L., Ma J., Gan S., Chu S., Maldonado M., Zhou J., Ma L., Tang S. Platelet poor plasma gel combined with amnion improves the therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on wound healing in rats. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(3): 3494–3502. DOI: 10.3892/mmr.2017.6961
- Chio C.C., Hsu C.C., Tian Y.F., Wang C.H., Lin M.T., Chang C.P., Lin H.J. Combined hemorrhagic shock and unilateral common carotid occlusion induces neurological injury in adult male rats. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 14(13): 1327–1334. DOI: 10.7150/ijms.21022
- Kontorschikova K.N., Shakhova K.A., Yanchenko O.S., Tikhomirova Yu.R., Bulat V.V., Bulat A.V. Determination of platelet-derived growth factors in platelet unenriched plasma. *Meditsinskiy Almanah.* 2018; 2(53): 41–44 (In Russ.).
- Sengupta D., Pratz G. Imaging metabolic heterogeneity in cancer. *Mol. Cancer.* 2016; 15: 4–16. DOI: 10.1186/s12943-015-0481-3
- Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation. *General Reanimatology.* 2016; 12(2): 66–89 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
- Vasil'ev A.G., Haitsev N.V., Balashov A.L., Balashov L.B., Kravtsova A.A., Trashkov A.P., Pahomova M.A. Pathogenesis of acute hemorrhage syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019; 10(3): 93–100 (In Russ.). DOI: 10.17816/PED10393-100
- Krupatkin A.I. Blood flow oscillations — new diagnostic language in microvascular research. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014; 13(1): 83–99 (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99
- Kisrieva Y.S., Petushkova N.A., Samenkova N.F., Kuznetsova G.P., Larina O.V., Teryaeva N.B., Zgoda V.G., Karuzina I.I., Usachev D.U., Belyaev A.Y. Analysis of blood plasma protein composition in patients with cerebral ischemia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165(1): 22–26. DOI: 10.1007/s10517-018-4090-1
- Haaga J., Rahim S., Kondray V., Davidson J., Patel I., Nakamoto D. Comparison of local injection of fresh frozen plasma to traditional methods of hemostasis in

- minimally invasive procedures. *Acad. Radiol.* 2018; 25(12): 1617–1623. DOI: 10.1016/j.acra.2018.03.001
20. Haaga J., Rahim S. Direct injection of blood products versus gelatin sponge as a technique for local hemostasis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40(2): 231–235. DOI: 10.1007/s00270-016-1494-z
21. Kontorshchikova K.N., Aleinik D.Ya., Erastov E.R., Bulat V.V., Bulat A.V., Kontorshchikov M.M., Bulat A.A. Content of plate growth factors in plasma and their influence on diploid fibroblasts in culture. *International Journal of Humanities and Natural Sciences.* 2021; 55 (4-2): 147–153 (In Russ.). DOI: 10.24412/2500-1000-2021-4-2-147-153
22. Taghavi S., Jackson-Weaver O., Abdullah S., Goldberg A., Lawicki S., Killackey M., Duchesne J., Pociask D., Steele C., Kolls J. A Comparison of growth factors and cytokines in fresh frozen plasma and never frozen plasma. *J. Surg. Res.* 2021; 264: 51–57. DOI: 10.1016/j.jss.2021.02.002

ВКЛАД АВТОРОВ

Шулепов А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление животных, лабораторных образцов для анализа.

Шперлинг И.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Юркевич Ю.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шперлинг Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования, в частности анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление животных, лабораторных образцов для анализа.

Виноградов М.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление животных, лабораторных образцов для анализа.

Коуров А.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, лабораторных образцов, измерительных приборов, и иных инструментов для анализа.

Романов П.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, лабораторных образцов, измерительных приборов, и иных инструментов для анализа.

Васильев С.Б.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, лабораторных образцов, измерительных приборов, и иных инструментов для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Shulepov A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resource support of the research — the provision of animals and laboratory samples for analysis.

Shperling I.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Yurkevich Y.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Shperling N.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Resource support of the research — the provision of animals and laboratory samples for analysis.

Vinogradov M.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation, creation of published work.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resource support of the research — the provision of animals and laboratory samples for analysis.

Kourov A.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation, creation of published work.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Resourcing of the study — provision of reagents, materials, laboratory samples, measuring devices, and other tools for analysis.

Romanov P.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resourcing of the study — provision of reagents, materials, laboratory samples, measuring devices, and other tools for analysis.

Vasiliev S.B.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Resourcing of the study — provision of reagents, materials, laboratory samples, measuring devices, and other tools for analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шулепов Александр Васильевич* — кандидат медицинских наук; научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

Контактная информация: e-mail: soash@mail.ru; тел.: +7 (921) 753-94-65;

ул. Лесопарковая, д. 4, г. Санкт-Петербург, 195043, Россия.

Шперлинг Игорь Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор; заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

Aleksandr V. Shulepov* — Cand. Sci. (Med.); Researcher at the Scientific Research Test Center of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

Contact information: e-mail: soash@mail.ru; tel.: +7 (921) 753-94-65;

Lesoparkovaya str., 4, Saint-Petersburg, 195043, Russia.

Igor A. Shperling — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Deputy Head of the Scientific Research Test Center of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

Юркевич Юрий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор; старший научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9385-7104>

Шперлинг Наталья Владимировна — доктор медицинских наук; научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Виноградов Михаил Владимирович — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук; начальник хирургического отделения филиала № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5826-6061>

Коуров Антон Сергеевич — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук; начальник хирургического отделения филиала № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6905-2501>

Романов Павел Алексеевич — кандидат медицинских наук; начальник отдела научно-исследовательского испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6839-8324>

Васильев Станислав Борисович — научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0633-8585>

Yuri V. Yurkevich — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Senior Researcher at the Scientific Research Test Center of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9385-7104>

Nataliya V. Shperling — Dr. Sci. (Med.), Researcher at the Scientific Research Test Center of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Mikhail V. Vinogradov — Applicant for Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Branch No. 2 of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5826-6061>

Anton S. Kourov — Applicant for Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Branch No. 2 of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6905-2501>

Pavel A. Romanov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of the Scientific Research Test Center of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6839-8324>

Stanislav B. Vasiliev — Researcher of the Scientific Research Test Center of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0633-8585>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РОЛЬ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА

К. А. Попов, Я. Е. Денисова, И. М. Быков*, И. Ю. Цымбалюк, Г. А. Ермакова, А. Г. Завгородняя, А. С. Шевченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Одним из ключевых звеньев энергетического метаболизма является пирватдегидрогеназный комплекс (ПДК), на активность которого может быть направлено действие некоторых цитопротекторов. Между тем их роль остается не до конца ясна. Известно, что в опухолевых клетках активация ПДК приводит к инверсии анаэробного гликолиза с усилением генерации свободных радикалов в дыхательной цепи и снижением жизнеспособности. В то же время имеются данные, свидетельствующие об увеличении сопротивляемости нормальных клеток гипоксии и реперфузии.

Цель исследования — проанализировать современную информацию о роли ПДК в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном синдроме и способах метаболической коррекции с использованием средств, способных регулировать активность рассматриваемого мультиферментного комплекса.

Методы. Проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и PubMed с выбором статей, опубликованных за последние 10 лет на английском и русском языках, а также включением некоторых классических работ в выбранной области старше 10 лет. Для включения источников литературы рассматривали исследования любого дизайна, отражавшие представления о роли ПДК в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном поражении разных органов и тканей.

Результаты. Литературные данные указывают на снижение активности ПДК в ткани миокарда при инфаркте или сердечной недостаточности, на фоне острой гипоксии снижается активность фермента в скелетных мышцах. Активность ПДК также снижается в условиях хронического стресса и при длительных интенсивных мышечных нагрузках. При этом в ишемическом периоде активность ПДК остается на нормальном уровне, а переход к периоду реперфузии сопровождается резким снижением активности мультиферментного комплекса. Инактивация ПДК, возникающая в данных условиях, может быть реализована путем повреждения активными формами кислорода, а также изменением регуляторного контроля путем фосфорилирования/дефосфорилирования. Ключевая роль ПДК в развитии нарушений энергообмена на фоне ишемически-реперфузионных повреждений позволяет предложить две основные стратегии метаболической коррекции: 1) повышение активности ПДК (активатор — дихлорацетат натрия) или компенсация ее недостатка за счет введения субстратов цикла трикарбоновых кислот (ацетилкарнитин, β -гидроксипутират); 2) защита ПДК от повреждения (антиоксиданты).

Заключение. Основой нарушений энергообмена в реперфузионный период является снижение активности ПДК, а модификация его активности является перспективным направлением метаболической профилактики или коррекции ишемически-реперфузионных нарушений.

Ключевые слова: пируватдегидрогеназный комплекс, ишемия, реперфузия, гипоксия, реоксигенация, энергетический обмен

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Попов К.А., Денисова Я.Е., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Ермакова Г.А., Завгородняя А.Г., Шевченко А.С. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 75–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93>

Поступила 15.04.2022

Принята после доработки 03.05.2022

Опубликована 29.08.2022

THE ROLE OF PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME

Konstantin A. Popov, Yana E. Denisova, Ilya M. Bykov*, Igor Yu. Tsymbalyuk,
Galina A. Ermakova, Anna G. Zavgorodnyaya, Alexey S. Shevchenko

*Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar, 350063, Russia*

ABSTRACT

Background. One of the key components of energy metabolism is the pyruvate dehydrogenase complex (PDC), the activity of which can be targeted by some cytoprotectors. However, their role remains unclear. It is known that the activation of the PDC in tumor cells leads to an inversion of anaerobic glycolysis with an increase in the generation of free radicals in the respiratory chain and a decrease in viability. At the same time, there is evidence of increased resistance of normal cells to hypoxia and reperfusion.

Objectives. Analysis of current information on the role of PDC in the development of pathologic biochemical changes in ischemic reperfusion syndrome and methods of metabolic correction using agents for regulating the activity of the considered multienzyme complex.

Methods. The bibliographical search was carried out across the eLIBRARY and PubMed databases with a selection of articles published over the past 10 years in the English and Russian languages, as well as some parts of fundamental works in the selected field, published more than 10 years. To be selected for bibliographical review, the article can be of any design, reflecting the ideas about the role of PDC in the development of pathologic biochemical changes in ischemic-reperfusion lesions of various organs and tissues.

Results. The bibliographical analysis indicates a decrease in the activity of PDC in myocardial tissue during a heart attack or heart failure, the activity of the enzyme in skeletal muscles decreases against the background of acute hypoxia. PDC activity also decreases under chronic stress and extensive muscular exercise. At the same time, the PDC activity remains at the normal level in the ischemic period, and the transition to the reperfusion period is accompanied by a sharp decrease in the activity of the multienzyme complex. The PDC inactivation occurring under these conditions can result from a damage by reactive oxygen species, as well as by regulatory control changes through phosphorylation/dephosphorylation. Assuming the key role of PDC in the development of energy exchange disorders against the ischemic-reperfusion injuries 2 main strategies might be offered for metabolic correction: 1) an increase in the activity of PDC (activator — sodium dichloroacetate) or compensation for its lack with substrates of the tricarboxylic acids (acetylcarnitine, β -hydroxybutyrate); 2) protection of PDC from damage (antioxidants).

Conclusion. The basis of energy exchange disorders in the reperfusion period is a decrease in PDC activity, and modification of its activity is a promising direction for metabolic prevention or correction of ischemic-reperfusion injuries.

Keywords: pyruvate dehydrogenase complex, ischemia, reperfusion, hypoxia, reoxygenation, energy metabolism.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Popov K.A., Denisova Y.E., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Y., Ermakova G.A., Zavgorodnyaya A.G., Shevchenko A.S. The Role of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in the Development of Ischemic-Reperfusion Syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 75–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93>

Received 15.04.2022

Adopted after revision 03.05.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Ишемически-реперфузионный синдром широко встречается в клинической практике и является основой развития повреждения различных органов при нарушении и восстановлении их кровоснабжения, что имеет место при развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, хирургических заболеваниях, сопровождающихся облитерацией или сдавлением кровеносных сосудов, а также при трансплантации органов. Поэтому существенный интерес вызывают фундаментальные аспекты развития и течения метаболических изменений при реперфузии органа, а также способы профилактики развивающихся нарушений. Одной стороной проблемы является повреждение органа вследствие его ишемии и выброс эндотоксинов в системный кровоток после восстановления кровоснабжения. С другой стороны, резкий приток большого количества кислорода вызывает лавинообразную интенсификацию свободнорадикальных процессов, усугубляющих повреждение органа и эндогенную интоксикацию.

Перспективные способы профилактики ишемически-реперфузионных нарушений связаны с воздействием на энергетический метаболизм с целью увеличения устойчивости клетки к гипоксии и повышению функциональных возможностей антиоксидантной системы. Одним из ключевых звеньев энергетического метаболизма является пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК), на активность которого может быть направлено действие некоторых цитопротекторов [1]. Между тем их роль остается не до конца ясна. Так, известно, что в опухолевых клетках активация ПДК приводит к инверсии анаэробного гликолиза с усилением генерации свободных радикалов в дыхательной цепи и снижением жизнеспособности. В то же время имеются данные, свидетельствующие об увеличении сопротивляемости нормальных клеток к гипоксии и реперфузии. Если механизм противоопухолевого действия дихлорацетата натрия (ДХА), активатора ПДК, достаточно подробно изучен, то его цитопротекторные эффекты описаны менее подробно. Также представляется возможным, что эффекты ряда других митохондриальных цитопротекторов связаны с действием на ПДК [2, 3].

Цель исследования — проанализировать современную информацию о роли пируватдегидрогеназного комплекса в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном синдроме и способах метаболической коррекции с использованием средств, способных регулировать активность рассматриваемого мультиферментного комплекса.

МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и PubMed по следующим ключевым словам: «пируватдегидрогеназный комплекс» и «пируватдегидрогеназа», «ишемия», «реперфузия», «гипоксия», «реоксигенация», «pyruvate dehydrogenase complex», «ischemia», «reperfusion», «hypoxia», «reoxygenation» с выбором статей, опубликованных за последние 10 лет на английском и русском языках, а также включением некоторых классических работ в выбранной области старше 10 лет. Для включения в анализ рассматривали экспериментальные и клинические исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о роли ПДК в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном поражении разных органов и тканей, включая церебральную ишемию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, ишемию-реперфузию почек, интенсивные мышечные нагрузки, реперфузионное повреждение глюкозой после гипогликемии и др. При выборе публикаций предпочтение отдавали статьям, опубликованным с рецензируемых изданий, имеющих высокий импакт-фактор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и функции пируватдегидрогеназного комплекса

ПДК локализован в матриксе митохондрий, где катализирует необратимую реакцию окислительного декарбоксилирования пирувата с образованием ацетил-КоА, обеспечивая связь цикла Кребса, а затем окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ с гликолизом, глюконеогенезом, метаболизмом липидов, кетонов и аминокислот. Кроме того, в этой реакции восстанавливается молекула никотинамидадениндинуклеотида

(НАД), которая далее используется в цепи переноса электронов на внутренней мембране митохондрий для генерации электрохимического потенциала и АТФ. От активности данного мультиферментного комплекса зависит переход от анаэробного окисления глюкозы к многократно более выгодному аэробному [4, 5].

ПДК представляет собой мультиферментный комплекс с молекулярной массой 9,5 МДа, включающий субъединицы трех ферментов: пируватдегидрогеназы (E_1 , ПДГ), дигидролипоилтрансацилазы (E_2), дигидролипоилдегидрогеназы (E_3) и одного структурного белка (белок, связывающий E_3 и два регуляторных фермента: киназу и фосфатазу) [6]. Также для функционирования ПДК требуется наличие пяти коферментов: никотинамидадениндинуклеотид ($НАД^+$), тиаминпиррофосфат (ТПФ), липоевая кислота (ЛК), коэнзим А и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Пируватдегидрогеназа (E_1) представляет собой гетеротетрамер, содержащий две α - и две β -субъединицы с молекулярной массой 41 и 36 кДа соответственно (ПДГА₁, ПДГВ₂). В состав ПДК входит около 30 копий E_1 , 60 копий 74-кДа субъединицы E_2 и 6 копий E_3 . Дигидролипоилдегидрогеназа (E_3) с молекулярной массой 55 кДа также обнаружена в составе α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, катализирующего одну из стадий цикла трикарбоновых кислот (окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата с образованием сукцинил-КоА).

Ключевое значение ПДК в распределении энергетического потока при анаэробных и аэробных процессах требует наличия механизмов регуляции активности мультиферментного комплекса. Активность ПДК зависит от концентрации Ca^{2+} , Mg^{2+} , соотношения АТФ/АДФ и регулируется путем фосфорилирования/дефосфорилирования по остаткам тирозина или серина. Ацетилирование, сукцилирование или деградация белка могут также изменять общую активность ПДК в ответ на разные сигналы [7]. Одним из способов регуляции является ингибирование по принципу отрицательной обратной связи конечными продуктами — ацетил-КоА и НАДН [8]. Регуляторные ферменты — киназа пируватдегидрогеназы и фосфатаза пируватдегидрогеназы обеспечивают фосфорилирование и дефосфорилирование субъединицы $E_1\alpha$, ингибируя или активируя весь комплекс соответственно. Фосфорилированию подвергаются остатки серина в α -субъединице ПДГ в положениях 232, 293 или 300. Причем для инактивации фермента достаточно модификации одного из перечисленных аминокислотных остатков.

Описаны 4 изофермента киназы ПДГ (КПДГ), которые отличаются по тканеспецифической

экспрессии. КПДГ1 экспрессируется в сердце, островковых клетках поджелудочной железы и мышцах, КПДГ2 — наиболее распространенный изофермент в головном мозге, КПДГ3 в небольших количествах обнаруживается в яичках и почках, КПДГ4 экспрессируется в сердце, скелетных мышцах, печени и головном мозге [9]. Все киназы активируются при увеличении соотношений ацетил-КоА/КоА и НАДН/НАД⁺. Однако между этими четырьмя КПДГ возникает определенная перекрестная чувствительность: КПДГ1 наиболее чувствительна к низкой концентрации кислорода, КПДГ2 чувствительна к высокой концентрации НАДН и высокому соотношению ацетил-КоА/КоА, КПДГ3 чувствительна к высокой концентрации АТФ и КПДГ4 в большей степени реагирует на лишение питательных веществ. КПДГ 2, 3 и 4 напрямую регулируются PPAR, что подчеркивает их важную роль в метаболическом контроле [10, 11]. В свою очередь, экспрессия гена PDK1 (КПДГ1) напрямую активируется HIF1 α в ответ на низкий уровень кислорода. В то время как каждая из киназ ПДГ реагирует на определенные факторы окружающей среды, дефосфорилирование и активация ПДГ с помощью фосфатазы неспецифичны. Некоторые изоформы ПДГ-фосфатазы стимулируются ионами Ca^{2+} , как и ферменты цикла Кребса, α -кетоглутаратдегидрогеназа и изоцитратдегидрогеназа. Инактивация киназ ПДГ происходит при увеличении уровня АДФ в матриксе митохондрий или при введении экзогенного дихлорацетата натрия [12]. Кроме того, активность ПДК зависит от функции митохондриального гетеродимерного белка — переносчика пирувата (MPC1, MPC2). Таким образом, регуляция ПДК происходит на нескольких уровнях, включая регуляцию транскрипции, аллостерическую регуляцию и модуляцию обратной связи от доступности метаболического субстрата.

Недавно было показано, что ПДГ локализуется не только в митохондриях, но и в ядре, хотя его функции остаются не до конца ясными. ПДГ активна как фермент в ядре, но неясно, как такой большой комплекс транслоцируется в ядро или как его активность контролируется. Ядерная ПДГ индуцирует ацетилирование гистона H3 и участвует в экспрессии генов. Потенциально функцией может быть перераспределение ацетил-КоА между ядром (для регуляции экспрессии генов) и митохондриями (для выработки энергии) в зависимости от типа клетки [13–15].

Сложная структурная организация, участие множества коферментов, наличие тонких механизмов регуляции делают ПДК легкой мишенью для повреждения разными факторами при пато-

логических состояниях, в том числе при ишемии-реперфузии.

Участие пируватдегидрогеназного комплекса в метаболизме при ишемии-реперфузии

Основное повреждающее действие ишемического фактора связано с развитием гипознергетического состояния и окислительного стресса, усиливающегося в реперфузионный период. Активность ПДК в ишемизированной ткани остается на нормальном уровне или несколько ниже, чем в интактной ткани. При этом переход к периоду после восстановления кровотока сопровождается резким снижением активности анализируемого мультиферментного комплекса. Определено снижение активности ПДК при инфаркте миокарда или сердечной недостаточности [16, 17], а на фоне острой гипоксии снижается активность ПДК в скелетных мышцах [18, 19]. Активность ПДК также снижается в условиях хронического стресса и при длительных интенсивных мышечных нагрузках [20]. С этим связано снижение способности использования глюкозы, несмотря на увеличение напряжения кислорода и целесообразности восстановления аэробных энергетических процессов. На фоне снижения активности использования глюкозы усиливается энергопродукция за счет окисления альтернативных топливных субстратов: глутамата, γ -аминомасляной кислоты, глутамина и др. В условиях реперфузии нарушается продукция НАДН, но не его использование в дыхательной цепи, компоненты которой находятся в гиперокисленном состоянии. Это указывает на то, что основной дефект энергообмена локализован функционально перед дыхательной цепью митохондрий, где как раз располагается ПДК. Эффект подавления окисления глюкозы, в частности в постишемической нервной ткани, развивается и сохраняется в течение нескольких часов после восстановления кровотока [21].

В чем может заключаться биологический смысл снижения активности ПДК? В условиях гипоксии снижается активность IV комплекса дыхательной цепи митохондрий и в этих условиях основным источником продукции АФК становится I комплекс, субстратом которого является НАДН. Поэтому снижение активности ПДК и продукции НАДН может обеспечить ограничение развития и прогрессирования окислительного стресса при ишемически-реперфузионном синдроме [22]. При этом основную роль по энергообеспечению клетки берет на себя сукцинатзависимая энергопродукция, что подтверждается высокой эффективностью введения препаратов экзогенной янтарной кислоты как митохондриальных цитопротекторов.

Интересным обнаружением является увеличение активности ПДК в терминальной стадии сердечной недостаточности человека. Этому способствует увеличение экспрессии компонентов ПДК, особенно субъединицы E1 α , и снижение экспрессии КПДГ4, что ограничивает инактивацию ПДГ. Такие адаптационные изменения позволяют значительно поврежденному левому желудочку использовать глюкозозависимую выработку энергии на фоне ограничений по использованию не только топливных молекул, но и кислорода [23].

Тем не менее данная работа относится не к анализу изменений активности и экспрессии ПДК в момент ишемии-реперфузии и в относительно ранние сроки после восстановления кровотока, а показывает возможности перестройки метаболизма в отдаленной перспективе разрешения поздних осложнений ишемически-реперфузионного повреждения разных органов. Также было показано, что нарушение функции ПДК является частью ранней клеточной реакции на гипоксию, при этом функция ПДК возвращается к норме при хронической гипоксии [3]. При этом хроническая гипоксия повышает чувствительность к последующей острой гипоксии, однако этому может противодействовать активация ПДК, например дихлорацетатом натрия. Это предполагает, что активация ПДК может иметь терапевтический потенциал при сердечных заболеваниях с гипоксическим компонентом.

Одним из возможных объяснений снижения активности окисления глюкозы в условиях развития ишемически-реперфузионного синдрома является снижение активности ПДК. Большое количество экспериментальных данных указывает на то, что даже кратковременная ишемия головного мозга крыс приводит к снижению активности ПДК, что проявляется начиная с 30-й минуты реперфузии и продолжается в течение суток, тогда как непосредственно после ишемии изменений не наблюдается. Данные изменения с низкой вероятностью связаны со снижением концентрации коферментов или субстрата ПДК, так как определение активности фермента проводится в условиях создания избытка данных реагентов.

Еще одним эффектом после ишемии-реперфузии является снижение иммунореактивности ПДК. Наиболее вероятным объяснением нарушений работы ПДК является сайт-специфическое окисление белков — компонентов мультиферментного комплекса. Почечные канальцы, подвергшиеся атрофии после ишемически-реперфузионного повреждения, даже на 7-е сутки после эксперимента также демонстрируют

снижение активности митохондриального ПДК, окислительного фосфорилирования, а также усиление гликолиза [24, 25]. Эти данные были получены в том числе с помощью МРТ с гиперполяризованным углеродом ^{13}C путем мониторинга образования бикарбоната из пирувата, который может использоваться для неинвазивной оценки измененной окислительно-восстановительной способности ткани и активности митохондриальной ПДГ после ишемически-реперфузионного повреждения *in vivo*.

Снижение в этих экспериментальных условиях активности ПДГ авторы связывают с фосфорилированием киназой ПДГ, индуцируемой гипоксической активацией HIF1. Аналогичным методом, основанным на мониторинге скорости образования $[1-^{13}\text{C}]$ лактата и $[^{13}\text{C}]$ бикарбоната из гиперполяризованного $[1-^{13}\text{C}]$ пирувата, было косвенно показано увеличение соотношения активности ЛДГ/ПДГ после ишемического инсульта, возвращающееся к нормальному значению через 1,5 часа реперфузии [26]. Обнаруживается высокая чувствительность ПДК к травматическим повреждениям головного мозга. Показано, что моделирование черепно-мозговой травмы сбрасыванием груза массой 450 г на крыс с высоты 1 м приводит к временному снижению, за которым следует значительное увеличение экспрессии генов ПДК. Усиление травматического воздействия за счет сбрасывания груза с 2-х метров сопровождается стойким подавлением активности ПДК [27].

Ишемически-реперфузионный синдром включает в себя не только нарушение оксигенации тканей, но также ограничение доставки питательных субстратов и удаления токсических продуктов метаболизма. Интересно, что существенные колебания некоторых субстратов также могут быть ответственны за интенсификацию повреждения ткани после восстановления кровотока. Так, известно реперфузионное повреждение глюкозой после гипогликемии [9, 28]. Это повреждение характеризуется интенсификацией образования активных форм кислорода (АФК) и азота, разрушением гематоэнцефалического барьера, активацией микроглии, связанной с воспалением [29]. Считается, что активация КПДГ и ингибирование ПДГ в этих условиях блокирует поступление пирувата в цикл трикарбоновых кислот в митохондриях, что приводит к снижению образования АТФ и вызывает гибель нейронов при гипогликемии [9]. Неясно, как именно увеличивается активность КПДГ при гипогликемии/реперфузии глюкозы, но предполагается, что этот сигнальный путь может генерироваться гипогликемическим инсультом внутри митохон-

дрий. При этом активация ПДК путем введения экзогенного дихлорацетата натрия (100 мг/кг в/в 2 суток подряд) снижает гибель нейронов после гипогликемии.

В условиях гипоксии также подавляется активность ядерного ПДК. Истощение фактора HIF-1 α частично восстанавливало ядерный уровень комплекса ПДГ. Кроме того, снижение ядерной активности ПДГ приводило к уменьшению ацетилирования гистона H3, изменяя профиль экспрессии генов в клетках, подвергшихся длительной гипоксии. Эти данные указывают на то, что ядерный комплекс ПДГ также ингибируется в условиях длительной гипоксии и контролирует экспрессию генов [30].

Одним из подтверждений ключевой роли повреждения ПДК в снижении окисления глюкозы является нейропротекторное действие ацетилкарнитина (100 мг/кг) при введении после остановки сердца. Действие ацетилкарнитина сопровождается снижением уровня лактата в ткани головного мозга и уменьшением клинических проявлений неврологических нарушений. Ацетилкарнитин за счет активной работы ацетилкарнитин-КоА-трансферазы переносится в матрикс митохондрий нервных клеток, вступает в цикл трикарбоновых кислот и обеспечивает образование энергии [31, 32]. Это позволяет нивелировать недостаток пирувата после ишемически-реперфузионного повреждения нервной ткани. Косвенным механизмом действия ацетилкарнитина может являться его антиоксидантный эффект, обеспечивающий защиту ПДК от окисления, что также может способствовать снижению уровня лактатацидоза и образованию энергии. Высокая противоишемическая эффективность ацетилкарнитина также указывает, что основной дефект энергообмена локализован не в цикле трикарбоновых кислот, иначе его использование было бы невозможно.

Молекулярные механизмы инактивации пируватдегидрогеназного комплекса

Инактивация ПДК, возникающая при ишемически-реперфузионном синдроме, может быть реализована несколькими механизмами. Одной из наиболее простых причин является истощение клеточного пула кофакторов ПДК, прежде всего ТПФ и ЛК. Существует механизм, удаляющий ЛК из активного центра ферментов за счет действия фермента липоамидазы. Роль такого фермента выполняет НАД-зависимая гистондеацетилаза/АДФ-рибозилтрансфераза SIRT4, инактивирующая ПДК путем удаления ЛК из активного центра E_2 [33, 34]. Интересно, что это механизм может быть необратимым вследствие

отсутствия синтеза ЛК в организме человека. В таком случае единственной возможностью является введение экзогенного препарата ЛК [35]. Еще одним механизмом может быть уменьшение оттока Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула [36]. Высокий уровень ионов Ca^{2+} в саркоплазме необходим для активации фосфатаз, которые дефосфорилируют и активируют ПДГ. Кроме того, белковые субъединицы также могут быть прямыми мишенями окислительного стресса. Окислительный стресс и интенсификация продукции АФК играют ключевую роль в патогенезе ишемически-реперфузионного синдрома. Показано, что непосредственное действие активных форм кислорода и азота является причиной снижения активности ПДГ [37, 38]. При этом инактивация ПДК не только ограничивает нормальную продукцию АТФ, но еще больше увеличивает образование АФК в условиях реперфузии. В реперфузионный период приток большого количества глюкозы на фоне снижения активности ПДК переключает ее метаболизм на пентозофосфатный путь, в результате чего глюкозо-6-фосфат используется для образования увеличенного количества НАДФН, который НАДФН-оксидаза использует для генерации избыточных АФК [39, 40]. Интенсификация генерации АФК усиливает окислительное повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот и других клеточных мишеней. Наиболее чувствителен ПДК к действию таких оксидантов, как гидроксильные радикалы ($\text{OH}\cdot$), пероксинитрит ($\text{ONOO}\cdot$), супероксидный анион-радикал. Повреждение ПДК в системе, генерирующей один из перечисленных радикалов (ксантинооксидаза/гипоксантин, реактив Фентона), подтверждено экспериментально *in vitro* [41]. Усиление свободнорадикальных процессов в реперфузионный период хорошо согласуется с данными, свидетельствующими о значительной потере активности ПДК именно после восстановления кровотока в ишемизированной ткани головного мозга [42]. Показана зависимость снижения активности ПДК от напряжения кислорода в перфузате, подаваемом к ткани после восстановления кровотока. Повышение уровня 3-нитротирозина, биомаркера нитрозативного стресса, связано со снижением активности ПДГ в гиппокампе животных, подвергшихся ишемии-реперфузии головного мозга [43]. Еще одним интересным наблюдением является то, что альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, структурно схожий с ПДК, менее чувствителен к действию АФК. Это также подтверждает и инактивацию ПДК путем окислительных модификаций, и ключевую роль данного мультиферментного комплекса в развитии нарушений энергообмена, функционально локализованных

перед митохондриальной цепью переноса электронов. Из всех компонентов ПДК наиболее чувствительна к действию АФК именно ПДГ (E_1), поскольку ее оксидативная инактивация не зависит от фосфорилирования/дефосфорилирования.

Таким образом, митохондрии являются как основными источниками АФК, так и основной мишенью окислительного повреждения, при этом ПДК является одним из основных компонентов митохондрий, чувствительных к свободнорадикальной инактивации.

Другим механизмом нарушений работы ПДК в условиях ишемии-реперфузии может быть изменение регуляторного контроля мультиферментного комплекса с помощью киназы и фосфатазы ПДГ. Как уже было указано, известны четыре изофермента киназы ПДГ (КПДГ 1–4) и два изофермента фосфатазы ПДГ (ФПДГ 1–2). КПДГ2 и ФПДГ1 наиболее интенсивно экспрессируются в головном мозге крыс. Нарушение работы ФПДГ может являться одним из механизмов снижения активности ПДК в условиях ишемически-реперфузионного синдрома, поскольку фосфатаза отвечает за его активацию путем дефосфорилирования. Действительно, было показано, что на фоне черепно-мозговых травм определяется повышенный уровень экспрессии КПДГ2 и снижение экспрессии ФПДГ1, что может поддерживать ПДГ в фосфорилированном состоянии, способствуя нарушению окислительного метаболизма глюкозы [44]. При этом предположение о том, что дефицит экспрессии ФПДГ может быть причиной низкой активности ПДК в условиях ишемии-реперфузии, не находит экспериментальных подтверждений.

КПДГ, наоборот, усиливает фосфорилирование ПДГ, что приводит к его инактивации. Это также может быть одним из возможных механизмов снижения активности ПДК в условиях ишемии-реперфузии [45]. Смещает регуляцию активности ПДК в сторону преобладания киназной реакции увеличение соотношения АТФ/АДФ, НАДН/НАД⁺, ацетил-КоА/КоА, снижение концентрации пирувата [8]. Установлены факты специфического взаимодействия КПДГ2 и дельта-изоформы протеинкиназы С (δPKC), приводящего к активации КПДГ2. Редокс-зависимая транслокация δPKC в митохондрии при реперфузии связана с активацией КПДГ2 и ингибированием ПДК. Предварительное введение ингибитора δPKC предотвращает транслокацию δPKC и приводит к практически полному восстановлению активности ПДК [46].

Другим способом ингибирования ПДК, опосредованного КПДГ, может быть повышенная

экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1α). HIF-1α индуцирует транскрипцию генов, связанных с метаболизмом глюкозы, в том числе белков ПДК. КПДГ1, КПДГ3 и КПДГ4 являются прямыми генами-мишенями HIF-1, действие которых направлено на снижение митохондриального окисления пирувата и потребления кислорода [47]. Гинзенозид Rb1 (тритерпеноидный сапонин, выделенный из женьшеня) и триметазидин (ингибитор β-окисления жирных кислот) предотвращали гипоксическое накопление сукцината в кардиомиоцитах и повышали активность ПДГ, блокируя связанную с сукцинатом активацию HIF-1α и передачу сигналов GPR91. Увеличение активности ПДГ при этом сопровождалось снижением уровня лактатацидоза в сердечной мышце, нормализацией митохондриальной дисфункции и снижением активности апоптоза при ишемии-реперфузии миокарда крыс [48].

Таким образом, повышенная экспрессия HIF1α может способствовать метаболической дисфункции, наблюдаемой при ишемическом инсульте, посредством КПДГ-опосредованной модуляции ПДК [49].

Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса

С учетом вышеизложенных положений о ключевой роли ПДК в развитии нарушений энергообмена на фоне ишемически-реперфузионных повреждений можно предположить возможность их метаболической коррекции путем регуляции активности анализируемого мультиферментного комплекса. Можно предложить две основные стратегии метаболической коррекции: 1) повышение активности ПДК или компенсация ее недостатка за счет введения готовых субстратов цикла трикарбоновых кислот (например, ацетилкарнитина); 2) защита ПДК от повреждения во время ишемии и особенно реперфузии.

Активность ПДК можно увеличить путем использования дихлорацетата натрия, механизм действия которого связан с ингибированием киназы ПДГ. Дихлорацетат натрия, являясь структурным аналогом пирувата, присоединяется к сайту связывания пирувата, что приводит к ингибированию изоформ КПДГ в следующем порядке: КПДГ2 > КПДГ1 ~ КПДГ4 >> КПДГ3

[50]. В клинической практике ДХА используется у пациентов с врожденной лактоацидемией, связанной с дефицитом ПДК. Кроме того, имеются данные об эффективности снижения уровня лактата, восстановлению уровня АТФ и фосфокреатина в головном мозге и нейропротективном эффекте ДХА в условиях церебральной ишемии у разных лабораторных животных [51, 52]. На фоне введения ДХА снижается выраженность окислительного стресса, активация микроглии, нарушение гематоэнцефалического барьера и даже гибель нейронов при ишемии, вызванной гипогликемией [9]. В нашей лаборатории показана возможность метаболической профилактики ишемически-реперфузионного повреждения печени путем предварительного внутрибрюшинного введения ДХА в дозировке 300 мг/кг [53, 54]. В этих условиях показано не только снижение уровня лактата, но и более низкие уровни маркеров цитолитического синдрома в плазме крови: ЛДГ, АСТ и АЛТ. Механизм противоишемического действия ДХА может быть связан с несколькими факторами: снижение уровня лактатацидоза и реактивация ПДК в реперфузионный период. Другим предположением является возможность усиления образования АФК в ишемический период на фоне гипертрофированности компонентов дыхательной цепи митохондрий и гипоксии. Противоопухолевое действие ДХА основано на уничтожении клеток злокачественных новообразований при конверсии преимущественно анаэробного метаболизма на аэробный путь с резкой интенсификацией свободнорадикального окисления. Тем не менее при ишемическом preconditionировании — одном из наиболее эффективных способов профилактики ишемически-реперфузионного синдрома, АФК рассматриваются в качестве одних из сигнальных частиц, реализующих протективное действие¹ [55]. На наш взгляд, введение ДХА перед сосудистой изоляцией может частично имитировать эффект ишемического preconditionирования. Клиническое использование ДХА при этом ограничено ввиду его токсичности, сопровождающейся развитием, прежде всего, периферических полинейропатий.

Кроме активатора ПДК интерес вызывает использование его коферментов, прежде всего ТПФ и ЛК² [56, 57]. Введение данных препаратов также оказывает протективное действие на моделях церебральной ишемии в экспери-

¹ Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Прокудина Е.С., Горбунов А.С., Жанг И. Активные формы кислорода — триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(1): 3–24.

² Федорко Н.Л. Витаминно-коферментная коррекция активности пируватдегидрогеназного комплекса в органах крыс в онтогенезе. *Вестник Одесского национального университета. Биология*. 2003; 8(1): 28–34.

ментальной практике и известно по результатам клинических исследований. Тем не менее обычно рассматривается прямая антиоксидантная активность ЛК или другие механизмы, но не влияние данных коферментов на реактивацию ПДК в условиях ишемически-реперфузионного синдрома. Между тем известно, что уровень ТПФ в плазме крови отрицательно коррелирует с увеличением содержания молочной кислоты и положительно — с активностью ПДГ [58]. Назначение витамина B₁ или его коферментной формы (ТПФ или кокарбоксилаза) стимулирует аэробные пути метаболизма, предотвращает лактатацидоз, улучшает переносимость длительных физических нагрузок и ускоряет восстановление мышечной ткани после интенсивной работы [58, 59].

Также было показано, что терапевтическая гипотермия (32–34 °С) улучшает результаты реанимации после остановки сердца в исследованиях на животных и в клинических испытаниях. Механизмы, лежащие в основе защитного действия гипотермии, до конца не изучены, хотя показано, что они связаны с более высоким уровнем активности ПДГ [17].

Обойти дефект ПДК в период реперфузии можно путем введения ацетилкарнитина, направляющего остаток уксусной кислоты непосредственно в цикл трикарбоновых кислот для энергообеспечения клетки. Введение ацетилкарнитина лабораторным животным с церебральной ишемией позволяет добиться снижения уровня лактата и остатков фосфорной кислоты, повышения уровня АТФ и креатинфосфата в ткани головного мозга [31, 32]. Определенную перспективу имеет введение других альтернативных топливных молекул, например β-гидроксипутирата, этанола [60, 61].

Альтернативные механизмы метаболической цитопротекции могут быть основаны на защите ПДК от повреждения во время ишемии и особенно реперфузии. Как было указано выше, ключевым механизмом повреждения ПДК является окислительный стресс, который значительно усиливается при переходе от ишемии к реперфузии, что связано с резким притоком кислорода в ткань. В этих условиях эффективными могут оказаться препараты антиоксидантной направленности действия, противоишемическое действие которых давно известно. Среди таких антиоксидантов следует выделить ЛК, кверцетин, коэнзим Q₁₀, ресвератрол, мела-

тонин и др.³ [62–67]. Также заслуживает внимания подход, связанный с контролем транскрипционного фактора Nrf2, участвующего в защите от окислительного стресса [68]. Стимуляция пути Nrf2 сульфорафаном, выделенным из овощей семейства крестоцветных, показала эффективность снижения объема инфаркта головного мозга на экспериментальной модели ишемического инсульта [69]. Предполагают, что ПДК может также относиться к одной из мишеней пути Nrf2, так как у мышей с нокаутом Nrf2 наблюдается снижение активности ПДК и использование глюкозы в энергообмене [70].

Еще одним очевидным способом снижения интенсивности окислительного стресса является ограничение оксигенации ткани в период реперфузии. Хорошо известно, что гипероксическая реперфузия приводит к худшим результатам объема повреждения ишемизированных тканей и даже смертности в сравнении с нормоксической реперфузией. При этом предварительное введение антиоксидантов частично нивелирует негативный эффект гипероксической реперфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложная структурная организация, наличие механизмов регуляции и исключительная роль ПДК в аэробном энергетическом метаболизме делает этот мультиферментный комплекс уязвимой мишенью при ишемически-реперфузионном повреждении. Основой нарушений энергообмена в реперфузионный период является снижение активности ПДК вследствие окислительных повреждений и изменений регуляторного контроля. Это приводит к увеличению уровня лактата, нарушению использования глюкозы в клетке и прогрессированию гипознергетического состояния. Модификация активности ПДК или защита его от действия повреждающих факторов является перспективным направлением метаболической профилактики или коррекции ишемически-реперфузионных нарушений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № Н-21.1/31/21.

FINANCING SOURCE

The research was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation as part of a scientific project No. H-21.1/31/21.

³ Янкаускас С.С., Андрианова Н.В., Алиева И.Б., Прусов А.Н., Мацеевский Д.Д., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Савченко Е.С., Пирогов Ю.А., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зоров Д.Б. Дисфункция эндотелия почки при ишемии/реперфузии и ее предотвращение с помощью митохондриально-направленных антиоксидантов. *Биохимия*. 2017; 82(1): 51–63.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thibodeau A., Geng X., Previch L.E., Ding Y. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain. Circ.* 2016; 2(2): 61–66. DOI: 10.4103/2394-8108.186256
2. Golias T., Kery M., Radenkovic S., Papandreou I. Microenvironmental control of glucose metabolism in tumors by regulation of pyruvate dehydrogenase. *Int. J. Cancer.* 2019; 144(4): 674–686. DOI: 10.1002/ijc.31812
3. Stacpoole P.W. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017; 109(11): djx071. DOI: 10.1093/jnci/djx071
4. Handzlik M.K., Constantin-Teodosiu D., Greenhaff P.L., Cole M.A. Increasing cardiac pyruvate dehydrogenase flux during chronic hypoxia improves acute hypoxic tolerance. *J. Physiol.* 2018; 596(15): 3357–3369. DOI: 10.1113/JP275357
5. Park S., Jeon J.H., Min B.K., Ha C.M., Thoudam T., Park B.Y., Lee I.K. Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes. Metab. J.* 2018; 42(4): 270–281. DOI: 10.4093/dmj.2018.0101
6. Patel M.S., Nemeria N.S., Furey W., Jordan F. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(24): 16615–16623. DOI: 10.1074/jbc.R114.563148
7. Fukushima A., Alrob O.A., Zhang L., Wagg C.S., Altamimi T., Rawat S., Rebeyka I.M., Kantor P.F., Lopaschuk G.D. Acetylation and succinylation contribute to maturational alterations in energy metabolism in the newborn heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2016; 311(2): H347–H363. DOI: 10.1152/ajpheart.00900.2015
8. Jha M.K., Jeon S., Suk K. Pyruvate Dehydrogenase Kinases in the Nervous System: Their Principal Functions in Neuronal-glial Metabolic Interaction and Neuro-metabolic Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10(4): 393–403. DOI: 10.2174/157015912804143586
9. Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Hong D.K., Jeong J.H., Kang B.S., Kang D.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. The effects of sodium dichloroacetate on mitochondrial dysfunction and neuronal death following hypoglycemia-induced injury. *Cells.* 2019; 8(5): 405. DOI: 10.3390/cells8050405
10. Blum J.I., Bijli K.M., Murphy T.C., Kleinhenz J.M., Hart C.M. Time-dependent PPAR γ modulation of HIF-1 α signaling in hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352(1): 71–79. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.03.019
11. Echeverri Ruiz N.P., Mohan V., Wu J., Scott S., Kreamer M., Benej M., Golias T., Papandreou I., Denko N.C. Dynamic regulation of mitochondrial pyruvate metabolism is necessary for orthotopic pancreatic tumor growth. *Cancer Metab.* 2021; 9(1): 39. DOI: 10.1186/s40170-021-00275-4
12. Kim D.H., Chauhan S. The role of dichloroacetate in improving acute hypoxic tolerance and cardiac function: translation to failing hearts? *J. Physiol.* 2018; 596(15): 2967–2968. DOI: 10.1113/JP276217
13. Astratenkova, I.V., Rogozkin V.A. The role of acetylation/deacetylation of histones and transcription factors in regulating metabolism in skeletal muscles. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2019; 49(3): 281–288. DOI: 10.1007/s11055-019-00730-2
14. Chen J., Guccini I., Di Mitri D., Brina D., Revandkar A., Sarti M., Pasquini E., Alajati A., Pinton S., Losa M., Civenni G., Catapano C.V., Sgrignani J., Cavalli A., D'Antuono R., Asara J.M., Morandi A., Chiarugi P., Crotti S., Agostini M., Montopoli M., Masgras I., Rasola A., Garcia-Escudero R., Delaleu N., Rinaldi A., Bertoni F., Bono J., Carracedo A., Alimonti A. Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. *Nat. Genet.* 2018; 50(2): 219–228. DOI: 10.1038/s41588-017-0026-3
15. Sutendra G., Kinnaird A., Dromparis P., Paulin R., Stenson T.H., Haromy A., Hashimoto K., Zhang N., Flaim E., Michelakis E.D. A nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation. *Cell.* 2014; 158(1): 84–97. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.046
16. Dodd M.S., Atherton H.J., Carr C.A., Stuckey D.J., West J.A., Griffin J.L., Radda G.K., Clarke K., Heather L.C., Tyler D.J. Impaired in vivo mitochondrial Krebs cycle activity after myocardial infarction assessed using hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7(6): 895–904. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001857
17. Piao L., Fang Y.H., Kubler M.M., Donnino M.W., Sharp W.W. Enhanced pyruvate dehydrogenase activity improves cardiac outcomes in a murine model of cardiac arrest. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0185046. DOI: 10.1371/journal.pone.0185046
18. Morales-Alamo D, Guerra B, Santana A, Martin-Rincon M, Gelabert-Rebato M, Dorado C., Calbet J.A.L. Skeletal muscle pyruvate dehydrogenase phosphorylation and lactate accumulation during sprint exercise in normoxia and severe acute hypoxia: effects of antioxidants. *Front. Physiol.* 2018; 9: 188. DOI: 10.3389/fphys.2018.00188
19. Parolin M.L., Spriet L.L., Hultman E., Hollidge-Horvat M.G., Jones N.L., Heigenhauser G.J. Regulation of glycogen phosphorylase and PDH during exercise in human skeletal muscle during hypoxia. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278(3): E522–E534. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.3.E522
20. Gudixsen A., Schwartz C.L., Bertholdt L., Joensen E., Knudsen J.G., Pilegaard H. Lack of Skeletal Muscle IL-6 Affects Pyruvate Dehydrogenase Activity at Rest and during Prolonged Exercise. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156460. DOI: 10.1371/journal.pone.0156460

21. Martin E., Rosenthal R.E., Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79(1–2): 240–247. DOI: 10.1002/jnr.20293
22. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., Фатеев И.В., Бакулина Л.С., Литвиненко И.В. Ширяева А.И. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. *Успехи современной биологии.* 2021; 141(3): 227–247. DOI 10.31857/S0042132421030042
23. Sheeran F.L., Angerosa J., Liaw N.Y., Cheung M.M., Pepe S. Adaptations in Protein Expression and Regulated Activity of Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex in Human Systolic Heart Failure. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 4532592. DOI: 10.1155/2019/4532592
24. Lan R., Geng H., Singha P.K., Saikumar P., Bottinger E.P., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(11): 3356–3367. DOI: 10.1681/ASN.2015020177
25. Sharma G., Wu C.Y., Wynn R.M., Gui W., Malloy C.R., Sherry A.D., Chuang D.T., Khemtong C. Real-time hyperpolarized ¹³C magnetic resonance detects increased pyruvate oxidation in pyruvate dehydrogenase kinase 2/4-double knockout mouse livers. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 16480. DOI: 10.1038/s41598-019-52952-6
26. Sapir G., Shaul D., Lev-Cohain N., Sosna J., Gomori M.J., Katz-Brull R. LDH and PDH Activities in the Ischemic Brain and the Effect of Reperfusion-An Ex Vivo MR Study in Rat Brain Slices Using Hyperpolarized [1-¹³C]Pyruvate. *Metabolites.* 2021; 11(4): 210. DOI: 10.3390/metabo11040210
27. Lazzarino G., Amorini A.M., Signoretti S., Musumeci G., Lazzarino G., Caruso G., Pastore F.S., Di Pietro V., Tavazzi B., Belli A. Pyruvate Dehydrogenase and Tricarboxylic Acid Cycle Enzymes Are Sensitive Targets of Traumatic Brain Injury Induced Metabolic Derangement. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5774. DOI: 10.3390/ijms20225774
28. Suh S.W., Gum E.T., Hamby A.M., Chan P.H., Swanson R.A. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(4): 910–918. DOI: 10.1172/JCI30077
29. Kim J.H., Yoo B.H., Won S.J., Choi B.Y., Lee B.E., Kim I.Y., Kho A., Lee S.H., Sohn M., Suh S.W. Melatonin Reduces Hypoglycemia-Induced Neuronal Death in Rats. *Neuroendocrinology.* 2015; 102(4): 300–310. DOI: 10.1159/000434722
30. Eguchi K., Nakayama K. Prolonged hypoxia decreases nuclear pyruvate dehydrogenase complex and regulates the gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 520(1): 128–135. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.109
31. Jalal F.Y., Böhlke M., Maher T.J. Acetyl-L-carnitine reduces the infarct size and striatal glutamate outflow following focal cerebral ischemia in rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1199: 95–104. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05351.x
32. Scafidi S., Racz J., Hazelton J., McKenna M.C., Fiskum G. Neuroprotection by acetyl-L-carnitine after traumatic injury to the immature rat brain. *Dev. Neurosci.* 2010; 32(5–6): 480–487. DOI: 10.1159/000323178
33. Mathias R.A., Greco T.M., Oberstein A., Budayeva H.G., Chakrabarti R., Rowland E.A., Kang Y., Shenk T., Cristea I.M. Sirtuin 4 is a lipoamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014; 159(7): 1615–1625. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.046
34. Mathias R.A., Greco T.M., Cristea I.M. Identification of Sirtuin4 (SIRT4) Protein Interactions: Uncovering Candidate Acyl-Modified Mitochondrial Substrates and Enzymatic Regulators. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1436: 213–239. DOI: 10.1007/978-1-4939-3667-0_15
35. Petronilho F., Florentino D., Danielski L.G., Vieira L.C., Martins M.M., Vieira A., Bonfante S., Goldim M.P., Vuolo F. Alpha-Lipoic Acid Attenuates Oxidative Damage in Organs After Sepsis. *Inflammation.* 2016; 39(1): 357–365. DOI: 10.1007/s10753-015-0256-4
36. Dulhunty A.F., Wei-LaPierre L., Casarotto M.G., Beard N.A. Core skeletal muscle ryanodine receptor calcium release complex. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017; 44(1): 3–12. DOI: 10.1111/1440-1681.12676
37. Geng X., Elmadhoun O., Peng C., Ji X., Hafeez A., Liu Z., Du H., Rafols J.A., Ding Y. Ethanol and normobaric oxygen: novel approach in modulating pyruvate dehydrogenase complex after severe transient and permanent ischemic stroke. *Stroke.* 2015; 46(2): 492–499. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006994
38. Richards E.M., Rosenthal R.E., Kristian T., Fiskum G. Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free. Radic. Biol. Med.* 2006; 40(11): 1960–1970. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.022
39. Brennan-Minnella A.M., Won S.J., Swanson R.A. NADPH oxidase-2: linking glucose, acidosis, and excitotoxicity in stroke. *Antioxid. Redox. Signal.* 2015; 22(2): 161–174. DOI: 10.1089/ars.2013.5767
40. Shen J., Rastogi R., Geng X., Ding Y. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation and neuronal death after ischemic stroke. *Neural. Regen. Res.* 2019; 14(6): 948–953. DOI: 10.4103/1673-5374.250568
41. Kalogeris T., Bao Y., Korthuis R.J. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox. Biol.* 2014; 2: 702–714. DOI: 10.1016/j.redox.2014.05.006
42. Sharma P., Benford B., Li Z.Z., Ling G.S. Role of pyruvate dehydrogenase complex in traumatic brain injury and Measurement of pyruvate dehydrogenase enzyme by dipstick test. *J. Emerg. Trauma. Shock.* 2009; 2(2): 67–72. DOI: 10.4103/0974-2700.50739
43. Radi R. Protein tyrosine nitration: biochemical mechanisms and structural basis of functional effects. *Acc.*

- Chem. Res.* 2013; 46(2): 550–559. DOI: 10.1021/ar300234c
44. Xing G., Ren M., O'Neill J.T., Verma A., Watson W.D. Controlled cortical impact injury and craniotomy result in divergent alterations of pyruvate metabolizing enzymes in rat brain. *Exp. Neurol.* 2012; 234(1): 31–38. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.12.007
 45. Hong D.K., Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Jeong J.H., Lee S.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. Combined Treatment With Dichloroacetic Acid and Pyruvate Reduces Hippocampal Neuronal Death After Transient Cerebral Ischemia. *Front. Neurol.* 2018; 9: 137. DOI: 10.3389/fneur.2018.00137
 46. Churchill E.N., Murriel C.L., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Szweda L.I. Reperfusion-induced translocation of deltaPKC to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circ. Res.* 2005; 97(1): 78–85. DOI: 10.1161/01.RES.0000173896.32522.6e
 47. Semenza G.L. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011; 76: 347–353. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010678
 48. Li J., Yang Y.L., Li L.Z., Zhang L., Liu Q., Liu K., Li P., Liu B., Qi L.W. Succinate accumulation impairs cardiac pyruvate dehydrogenase activity through GRP91-dependent and independent signaling pathways: Therapeutic effects of ginsenoside Rb1. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2017; 1863(11): 2835–2847. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2017.07.017
 49. Glushakova L.G., Judge S., Cruz A., Pourang D., Mathews C.E., Stacpoole P.W. Increased superoxide accumulation in pyruvate dehydrogenase complex deficient fibroblasts. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104(3): 255–260. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.023
 50. Bowker-Kinley M.M., Davis W.I., Wu P., Harris R.A., Popov K.M. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem. J.* 1998; 329(Pt1): 191–196. DOI: 10.1042/bj3290191
 51. Berendzen K., Theriaque D.W., Shuster J., Stacpoole P.W. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion.* 2006; 6(3): 126–135. DOI: 10.1016/j.mito.2006.04.001
 52. Wang P., Chen M., Yang Z., Yu T., Zhu J., Zhou L., Lin J., Fang X., Huang Z., Jiang L., Tang W. Activation of Pyruvate Dehydrogenase Activity by Dichloroacetate Improves Survival and Neurologic Outcomes After Cardiac Arrest in Rats. *Shock.* 2018; 49(6): 704–711. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000971
 53. Цымбалюк И.Ю., Мануйлов А.М., Попов К.А., Дьяков О.В. Метаболическая коррекция ишемически-реперфузионного повреждения печени при ее васкулярной эксклюзии в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 10(2): 130–136. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136
 54. Цымбалюк И.Ю., Мануйлов А.М., Попов К.А., Басов А.А. Метаболическая коррекция дихлорацетатом натрия ишемически-реперфузионного повреждения при сосудистой изоляции печени в эксперименте. *Новости хирургии.* 2017; 25 (5): 447–453. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.5.447
 55. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Горбунов А.С., Жанг И., Пей Ж.М. Роль брадикинина в механизме ишемического preconditionирования сердца. Перспективы применения брадикинина в кардиохирургической практике. *Вестник РАМН.* 2015; 70(2): 188–195. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1312
 56. Петров С.А., Данилова А.О., Карпов Л.М. Влияние комплексов водорастворимых витаминов на активность некоторых ферментов при диабете. *Биомедицинская химия.* 2014; 60(6): 623–630. DOI: 10.18097/pbmc20146006623
 57. Shokri-Mashhadi N., Aliyari A., Hajhashemy Z., Saadat S., Rouhani M.H. Is it time to reconsider the administration of thiamine alone or in combination with vitamin C in critically ill patients? A meta-analysis of clinical trial studies. *J. Intensive. Care.* 2022; 10(1): 8. DOI: 10.1186/s40560-022-00594-8
 58. Attaluri P., Castillo A., Edriss H., Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am. J. Med. Sci.* 2018; 356(4): 382–390. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015
 59. Lerner R.K., Pessach I., Rubinstein M., Paret G. Lactic Acidosis as Presenting Symptom of Thiamine Deficiency in Children with Hematologic Malignancy. *J. Pediatr. Intensive. Care.* 2017; 6(2): 132–135. DOI: 10.1055/s-0036-1587325
 60. Asmaro K., Fu P., Ding Y. Neuroprotection & mechanism of ethanol in stroke and traumatic brain injury therapy: new prospects for an ancient drug. *Curr. Drug. Targets.* 2013; 14(1): 74–80. DOI: 10.2174/138945013804806505
 61. Cai L., Stevenson J., Geng X., Peng C., Ji X., Xin R., Rastogi R., Sy C., Rafols J.A., Ding Y. Combining Normobaric Oxygen with Ethanol or Hypothermia Prevents Brain Damage from Thromboembolic Stroke via PKC-Akt-NOX Modulation. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 1263–1277. DOI: 10.1007/s12035-016-9695-7
 62. Boroujeni M.B., Khayat Z.K., Anbari K., Niapour A., Gholami M., Gharravi A.M. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion.* 2017; 32(5): 372–377. DOI: 10.1177/0267659116683790
 63. Connell B.J., Saleh M., Khan B.V., Saleh T.M. Lipoic acid protects against reperfusion injury in the early stages of cerebral ischemia. *Brain Res.* 2011; 1375: 128–136. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.045
 64. Ding Y., Zhang Y., Zhang W., Shang J., Xie Z., Chen C. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5093216. DOI: 10.1155/2021/5093216
 65. Mohammadrezaei Khorramabadi R., Anbari K., Salahshoor M.R., Alasvand M., Assadollahi V., Ghol-

- ami M. Quercetin postconditioning attenuates gastrocnemius muscle ischemia/reperfusion injury in rats. *J. Cell. Physiol.* 2020; 235(12): 9876–9883. DOI: 10.1002/jcp.29801
66. Sarkaki A., Rashidi M., Ranjbaran M., Asareh Zade-gan Dezfouli A., Shabaninejad Z., Behzad E., Adelipour M. Therapeutic Effects of Resveratrol on Ischemia-Reperfusion Injury in the Nervous System. *Neurochem. Res.* 2021; 46(12): 3085–3102. DOI: 10.1007/s11064-021-03412-z
67. Jankauskas S.S., Andrianova N.V., Alieva I.B., Prusov A.N., Matsievsky D.D., Zorova L.D., Pevzner I.B., Savchenko E.S., Pirogov Y.A., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Dysfunction of Kidney Endothelium after Ischemia/Reperfusion and Its Prevention by Mitochondria-Targeted Antioxidant. *Biochemistry (Moscow)*. 2016; 81(12): 1538–1548. DOI: 10.1134/S0006297916120154
68. Ke B., Shen X.D., Zhang Y., Ji H., Gao F., Yue S., Kamo N., Zhai Y., Yamamoto M., Busuttill R.W., Kupiec-Weglinski J.W. KEAP1-NRF2 complex in ischemia-induced hepatocellular damage of mouse liver transplants. *J. Hepatol.* 2013; 59(6): 1200–1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.016
69. Greco T., Fiskum G. Brain mitochondria from rats treated with sulforaphane are resistant to redox-regulated permeability transition. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2010; 42(6): 491–749. DOI: 10.1007/s10863-010-9312-9
70. Singh A., Happel C., Manna S.K., Acquah-Mensah G., Carrerero J., Kumar S., Nasipuri P., Krausz K.W., Wakabayashi N., Dewi R., Boros L.G., Gonzalez F.J., Gabrielson E., Wong K.K., Girmun G., Biswal S. Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(7): 2921–2934. DOI: 10.1172/JCI66353
- ## REFERENCES
1. Thibodeau A., Geng X., Previch L.E., Ding Y. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain. Circ.* 2016; 2(2): 61–66. DOI: 10.4103/2394-8108.186256
2. Golias T., Kery M., Radenkovic S., Papandreou I. Microenvironmental control of glucose metabolism in tumors by regulation of pyruvate dehydrogenase. *Int. J. Cancer.* 2019; 144(4): 674–686. DOI: 10.1002/ijc.31812
3. Stacopole P.W. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017; 109(11): djx071. DOI: 10.1093/jnci/djx071
4. Handzlik M.K., Constantin-Teodosiu D., Greenhaff P.L., Cole M.A. Increasing cardiac pyruvate dehydrogenase flux during chronic hypoxia improves acute hypoxic tolerance. *J. Physiol.* 2018; 596(15): 3357–3369. DOI: 10.1113/JP275357
5. Park S., Jeon J.H., Min B.K., Ha C.M., Thoudam T., Park B.Y., Lee I.K. Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes. Metab. J.* 2018; 42(4): 270–281. DOI: 10.4093/dmj.2018.0101
6. Patel M.S., Nemeria N.S., Furey W., Jordan F. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(24): 16615–16623. DOI: 10.1074/jbc.R114.563148
7. Fukushima A., Alrob O.A., Zhang L., Wagg C.S., Altamimi T., Rawat S., Rebeyka I.M., Kantor P.F., Lopaschuk G.D. Acetylation and succinylation contribute to maturational alterations in energy metabolism in the newborn heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2016; 311(2): H347–H363. DOI: 10.1152/ajpheart.00900.2015
8. Jha M.K., Jeon S., Suk K. Pyruvate Dehydrogenase Kinases in the Nervous System: Their Principal Functions in Neuronal-glial Metabolic Interaction and Neuro-metabolic Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10(4): 393–403. DOI: 10.2174/157015912804143586
9. Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Hong D.K., Jeong J.H., Kang B.S., Kang D.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. The effects of sodium dichloroacetate on mitochondrial dysfunction and neuronal death following hypoglycemia-induced injury. *Cells.* 2019; 8(5): 405. DOI: 10.3390/cells8050405
10. Blum J.I., Bijli K.M., Murphy T.C., Kleinhenz J.M., Hart C.M. Time-dependent PPAR γ modulation of HIF-1 α signaling in hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352(1): 71–79. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.03.019
11. Echeverri Ruiz N.P., Mohan V., Wu J., Scott S., Kremer M., Benej M., Golias T., Papandreou I., Denko N.C. Dynamic regulation of mitochondrial pyruvate metabolism is necessary for orthotopic pancreatic tumor growth. *Cancer Metab.* 2021; 9(1): 39. DOI: 10.1186/s40170-021-00275-4
12. Kim D.H., Chauhan S. The role of dichloroacetate in improving acute hypoxic tolerance and cardiac function: translation to failing hearts? *J. Physiol.* 2018; 596(15): 2967–2968. DOI: 10.1113/JP276217
13. Astratenkova, I.V., Rogozkin V.A. The role of acetylation/deacetylation of histones and transcription factors in regulating metabolism in skeletal muscles. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2019; 49(3): 281–288. DOI: 10.1007/s11055-019-00730-2
14. Chen J., Guccini I., Di Mitri D., Brina D., Revandkar A., Sarti M., Pasquini E., Alajati A., Pinton S., Losa M., Civenni G., Catapano C.V., Sgrignani J., Cavalli A., D'Antuono R., Asara J.M., Morandi A., Chiarugi P., Crotti S., Agostini M., Montopoli M., Masgras I., Rasola A., Garcia-Escudero R., Delaleu N., Rinaldi A., Bertoni F., Bono J., Carracedo A., Alimonti A. Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. *Nat.*

- Genet.* 2018; 50(2): 219–228. DOI: 10.1038/s41588-017-0026-3
15. Sutendra G., Kinnaird A., Dromparis P., Paulin R., Stenson T.H., Haromy A., Hashimoto K., Zhang N., Flaim E., Michelakis E.D. A nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation. *Cell.* 2014; 158(1): 84–97. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.046
 16. Dodd M.S., Atherton H.J., Carr C.A., Stuckey D.J., West J.A., Griffin J.L., Radda G.K., Clarke K., Heather L.C., Tyler D.J. Impaired in vivo mitochondrial Krebs cycle activity after myocardial infarction assessed using hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7(6): 895–904. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001857
 17. Piao L., Fang Y.H., Kubler M.M., Donnino M.W., Sharp W.W. Enhanced pyruvate dehydrogenase activity improves cardiac outcomes in a murine model of cardiac arrest. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0185046. DOI: 10.1371/journal.pone.0185046
 18. Morales-Alamo D, Guerra B, Santana A, Martin-Rincon M, Gelabert-Rebato M, Dorado C., Calbet J.A.L. Skeletal muscle pyruvate dehydrogenase phosphorylation and lactate accumulation during sprint exercise in normoxia and severe acute hypoxia: effects of antioxidants. *Front. Physiol.* 2018; 9: 188. DOI: 10.3389/fphys.2018.00188
 19. Parolin M.L., Spriet L.L., Hultman E., Hollidge-Horvat M.G., Jones N.L., Heigenhauser G.J. Regulation of glycogen phosphorylase and PDH during exercise in human skeletal muscle during hypoxia. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278(3): E522–E534. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.3.E522
 20. Gudiksen A., Schwartz C.L., Bertholdt L., Joensen E., Knudsen J.G., Pilegaard H. Lack of Skeletal Muscle IL-6 Affects Pyruvate Dehydrogenase Activity at Rest and during Prolonged Exercise. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156460. DOI: 10.1371/journal.pone.0156460
 21. Martin E., Rosenthal R.E., Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79(1–2): 240–247. DOI: 10.1002/jnr.20293
 22. Chepur S.V., Pluzhnikov N.N., Chubar O.V., Fateev I.V., Bakulina L.S., Litvinenko I.V., Shirjaeva A.I. Lactic Acid: Dynamics of Ideas about the Lactate Biology. *Uspekhi Sovremennoi Biologii.* 2021; 141 (3): 227–247 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31857/S0042132421030042
 23. Sheeran F.L., Angerosa J., Liaw N.Y., Cheung M.M., Pepe S. Adaptations in Protein Expression and Regulated Activity of Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex in Human Systolic Heart Failure. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 4532592. DOI: 10.1155/2019/4532592
 24. Lan R., Geng H., Singha P.K., Saikumar P., Bottinger E.P., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(11): 3356–3367. DOI: 10.1681/ASN.2015020177
 25. Sharma G., Wu C.Y., Wynn R.M., Gui W., Malloy C.R., Sherry A.D., Chuang D.T., Khemtong C. Real-time hyperpolarized ¹³C magnetic resonance detects increased pyruvate oxidation in pyruvate dehydrogenase kinase 2/4-double knockout mouse livers. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 16480. DOI: 10.1038/s41598-019-52952-6
 26. Sapir G., Shaul D., Lev-Cohain N., Sosna J., Gomori M.J., Katz-Brull R. LDH and PDH Activities in the Ischemic Brain and the Effect of Reperfusion-An Ex Vivo MR Study in Rat Brain Slices Using Hyperpolarized [¹³C]Pyruvate. *Metabolites.* 2021; 11(4): 210. DOI: 10.3390/metabo11040210
 27. Lazzarino G., Amorini A.M., Signoretti S., Musumeci G., Lazzarino G., Caruso G., Pastore F.S., Di Pietro V., Tavazzi B., Belli A. Pyruvate Dehydrogenase and Tricarboxylic Acid Cycle Enzymes Are Sensitive Targets of Traumatic Brain Injury Induced Metabolic Derangement. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5774. DOI: 10.3390/ijms20225774
 28. Suh S.W., Gum E.T., Hamby A.M., Chan P.H., Swanson R.A. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(4): 910–918. DOI: 10.1172/JCI30077
 29. Kim J.H., Yoo B.H., Won S.J., Choi B.Y., Lee B.E., Kim I.Y., Kho A., Lee S.H., Sohn M., Suh S.W. Melatonin Reduces Hypoglycemia-Induced Neuronal Death in Rats. *Neuroendocrinology.* 2015; 102(4): 300–310. DOI: 10.1159/000434722
 30. Eguchi K., Nakayama K. Prolonged hypoxia decreases nuclear pyruvate dehydrogenase complex and regulates the gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 520(1): 128–135. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.109
 31. Jalal F.Y., Böhlke M., Maher T.J. Acetyl-L-carnitine reduces the infarct size and striatal glutamate outflow following focal cerebral ischemia in rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1199: 95–104. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05351.x
 32. Scafidi S., Racz J., Hazelton J., McKenna M.C., Fiskum G. Neuroprotection by acetyl-L-carnitine after traumatic injury to the immature rat brain. *Dev. Neurosci.* 2010; 32(5–6): 480–487. DOI: 10.1159/000323178
 33. Mathias R.A., Greco T.M., Oberstein A., Budayeva H.G., Chakrabarti R., Rowland E.A., Kang Y., Shenk T., Cristea I.M. Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014; 159(7): 1615–1625. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.046
 34. Mathias R.A., Greco T.M., Cristea I.M. Identification of Sirtuin4 (SIRT4) Protein Interactions: Uncovering Candidate Acyl-Modified Mitochondrial Substrates and Enzymatic Regulators. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1436: 213–239. DOI: 10.1007/978-1-4939-3667-0_15
 35. Petronilho F., Florentino D., Danielski L.G., Vieira L.C., Martins M.M., Vieira A., Bonfante S., Goldim

- M.P., Vuolo F. Alpha-Lipoic Acid Attenuates Oxidative Damage in Organs After Sepsis. *Inflammation*. 2016; 39(1): 357–365. DOI: 10.1007/s10753-015-0256-4
36. Dulhunty A.F., Wei-LaPierre L., Casarotto M.G., Beard N.A. Core skeletal muscle ryanodine receptor calcium release complex. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017; 44(1): 3–12. DOI: 10.1111/1440-1681.12676
37. Geng X., Elmadhoun O., Peng C., Ji X., Hafeez A., Liu Z., Du H., Rafols J.A., Ding Y. Ethanol and normobaric oxygen: novel approach in modulating pyruvate dehydrogenase complex after severe transient and permanent ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46(2): 492–499. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006994
38. Richards E.M., Rosenthal R.E., Kristian T., Fiskum G. Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free. Radic. Biol. Med.* 2006; 40(11): 1960–1970. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.022
39. Brennan-Minnella A.M., Won S.J., Swanson R.A. NADPH oxidase-2: linking glucose, acidosis, and excitotoxicity in stroke. *Antioxid. Redox. Signal.* 2015; 22(2): 161–174. DOI: 10.1089/ars.2013.5767
40. Shen J., Rastogi R., Geng X., Ding Y. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation and neuronal death after ischemic stroke. *Neural. Regen. Res.* 2019; 14(6): 948–953. DOI: 10.4103/1673-5374.250568
41. Kalogeris T., Bao Y., Korthuis R.J. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox. Biol.* 2014; 2: 702–714. DOI: 10.1016/j.redox.2014.05.006
42. Sharma P., Benford B., Li Z.Z., Ling G.S. Role of pyruvate dehydrogenase complex in traumatic brain injury and Measurement of pyruvate dehydrogenase enzyme by dipstick test. *J. Emerg. Trauma. Shock*. 2009; 2(2): 67–72. DOI: 10.4103/0974-2700.50739
43. Radi R. Protein tyrosine nitration: biochemical mechanisms and structural basis of functional effects. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46(2): 550–559. DOI: 10.1021/ar300234c
44. Xing G., Ren M., O'Neill J.T., Verma A., Watson W.D. Controlled cortical impact injury and craniotomy result in divergent alterations of pyruvate metabolizing enzymes in rat brain. *Exp. Neurol.* 2012; 234(1): 31–38. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.12.007
45. Hong D.K., Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Jeong J.H., Lee S.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. Combined Treatment With Dichloroacetic Acid and Pyruvate Reduces Hippocampal Neuronal Death After Transient Cerebral Ischemia. *Front. Neurol.* 2018; 9: 137. DOI: 10.3389/fneur.2018.00137
46. Churchill E.N., Murriel C.L., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Szewda L.I. Reperfusion-induced translocation of deltaPKC to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circ. Res.* 2005; 97(1): 78–85. DOI: 10.1161/01.RES.0000173896.32522.6e
47. Semenza G.L. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011; 76: 347–353. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010678
48. Li J., Yang Y.L., Li L.Z., Zhang L., Liu Q., Liu K., Li P., Liu B., Qi L.W. Succinate accumulation impairs cardiac pyruvate dehydrogenase activity through GRP91-dependent and independent signaling pathways: Therapeutic effects of ginsenoside Rb1. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2017; 1863(11): 2835–2847. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.07.017
49. Glushakova L.G., Judge S., Cruz A., Pourang D., Mathews C.E., Stacpoole P.W. Increased superoxide accumulation in pyruvate dehydrogenase complex deficient fibroblasts. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104(3): 255–260. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.023
50. Bowker-Kinley M.M., Davis W.I., Wu P., Harris R.A., Popov K.M. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem. J.* 1998; 329(Pt1): 191–196. DOI: 10.1042/bj3290191
51. Berendzen K., Theriaque D.W., Shuster J., Stacpoole P.W. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion*. 2006; 6(3): 126–135. DOI: 10.1016/j.mito.2006.04.001
52. Wang P., Chen M., Yang Z., Yu T., Zhu J., Zhou L., Lin J., Fang X., Huang Z., Jiang L., Tang W. Activation of Pyruvate Dehydrogenase Activity by Dichloroacetate Improves Survival and Neurologic Outcomes After Cardiac Arrest in Rats. *Shock*. 2018; 49(6): 704–711. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000971
53. Tsymbalyuk I.Yu., Manuilov A.M., Popov K.A., Dyakov O.V. Metabolic correction of the ischemic-reperfusion liver damage against the background of its vascular exclusion in experimental conditions. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017; 10(2): 130–136 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136
54. Tsymbalyuk I.Yu., Manuilov A.M., Popov K.A., Basov A.A. Metabolic correction of the ischemia-reperfusion injury with sodium dichloroacetate in vascular isolation of the liver in experiment. *Novosti Khirurgii*. 2017; 25(5): 447–453 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2017.5.447
55. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Podoksenov Yu.K., Gorbunov A.S., Zhang Y., Pei J.M. Role of Bradykinin in the Mechanism of Ischemic Preconditioning of the Heart. Prospects of Bradykinin Application in Cardio-surgical Praxis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 188–195 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1312
56. Petrov S.A., Danilova A.O., Karpov L.M. The effect of a water-soluble vitamins on the activity of some enzymes in diabetes. *Biomed. Khim.* 2014; 60(6): 623–630 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18097/pbmc20146006623
57. Shokri-Mashhadi N., Aliyari A., Hajhashemy Z., Saadat S., Rouhani M.H. Is it time to reconsider the administration of thiamine alone or in combination with vitamin C in critically ill patients? A meta-analysis of

- clinical trial studies. *J. Intensive. Care.* 2022; 10(1): 8. DOI: 10.1186/s40560-022-00594-8
58. Attaluri P., Castillo A., Edriss H., Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am. J. Med. Sci.* 2018; 356(4): 382–390. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015
59. Lerner R.K., Pessach I., Rubinstein M., Paret G. Lactic Acidosis as Presenting Symptom of Thiamine Deficiency in Children with Hematologic Malignancy. *J. Pediatr. Intensive. Care.* 2017; 6(2): 132–135. DOI: 10.1055/s-0036-1587325
60. Asmaro K., Fu P., Ding Y. Neuroprotection & mechanism of ethanol in stroke and traumatic brain injury therapy: new prospects for an ancient drug. *Curr. Drug. Targets.* 2013; 14(1): 74–80. DOI: 10.2174/138945013804806505
61. Cai L., Stevenson J., Geng X., Peng C., Ji X., Xin R., Rastogi R., Sy C., Rafols J.A., Ding Y. Combining Normobaric Oxygen with Ethanol or Hypothermia Prevents Brain Damage from Thromboembolic Stroke via PKC-Akt-NOX Modulation. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 1263–1277. DOI: 10.1007/s12035-016-9695-7
62. Boroujeni M.B., Khayat Z.K., Anbari K., Niapour A., Gholami M., Gharravi A.M. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion.* 2017; 32(5): 372–377. DOI: 10.1177/0267659116683790
63. Connell B.J., Saleh M., Khan B.V., Saleh T.M. Lipoic acid protects against reperfusion injury in the early stages of cerebral ischemia. *Brain Res.* 2011; 1375: 128–136. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.045
64. Ding Y., Zhang Y., Zhang W., Shang J., Xie Z., Chen C. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5093216. DOI: 10.1155/2021/5093216
65. Mohammadrezaei Khorramabadi R., Anbari K., Salahshoor M.R., Alasvand M., Assadollahi V., Gholami M. Quercetin postconditioning attenuates gastrocnemius muscle ischemia/reperfusion injury in rats. *J. Cell. Physiol.* 2020; 235(12): 9876–9883. DOI: 10.1002/jcp.29801
66. Sarkaki A., Rashidi M., Ranjbaran M., Asareh Zade-gan Dezfuli A., Shabaninejad Z., Behzad E., Adelipour M. Therapeutic Effects of Resveratrol on Ischemia-Reperfusion Injury in the Nervous System. *Neurochem. Res.* 2021; 46(12): 3085–3102. DOI: 10.1007/s11064-021-03412-z
67. Jankauskas S.S., Andrianova N.V., Alieva I.B., Prusov A.N., Matsievsky D.D., Zorova L.D., Pevzner I.B., Savchenko E.S., Pirogov Y.A., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Dysfunction of Kidney Endothelium after Ischemia/Reperfusion and Its Prevention by Mitochondria-Targeted Antioxidant. *Biochemistry (Mosc).* 2016; 81(12): 1538–1548. DOI: 10.1134/S0006297916120154
68. Ke B., Shen X.D., Zhang Y., Ji H., Gao F., Yue S., Kamo N., Zhai Y., Yamamoto M., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. KEAP1-NRF2 complex in ischemia-induced hepatocellular damage of mouse liver transplants. *J. Hepatol.* 2013; 59(6): 1200–1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.016
69. Greco T., Fiskum G. Brain mitochondria from rats treated with sulforaphane are resistant to redox-regulated permeability transition. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2010; 42(6): 491–749. DOI: 10.1007/s10863-010-9312-9
70. Singh A., Happel C., Manna S.K., Acquah-Mensah G., Carrerero J., Kumar S., Nasipuri P., Krausz K.W., Wakabayashi N., Dewi R., Boros L.G., Gonzalez F.J., Gabrielson E., Wong K.K., Girnun G., Biswal S. Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(7): 2921–2934. DOI: 10.1172/JCI66353

ВКЛАД АВТОРОВ

Попов К.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Денисова Я.Е.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Структура и функции пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Быков И.М.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Участие пируватдегидрогеназного комплекса в метаболизме при ишемии-реперфузии».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Цымбалюк И.Ю.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Участие пируватдегидрогеназного комплекса в метаболизме при ишемии-реперфузии».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ермакова Г.А.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Молекулярные механизмы инактивации пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Завгородняя А.Г.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шевченко А.С.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Утверждение окончательного варианта статьи — анализ данных в разделе «Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса».

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Popov K.A.

Conceptualisation — concept statement; statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of the manuscript for publication.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Denisova Y.E.

Concept development — participation in the formulation of research objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Structure and functions of the pyruvate dehydrogenase complex”.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Bykov I.M.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis in the chapter “Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolism under conditions of ischemia-reperfusion”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Tsybalyuk I.Y.

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolism under conditions of ischemia-reperfusion”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Ermakova G.A.

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Molecular mechanisms of pyruvate dehydrogenase complex inactivation”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Zavgorodnyaya A.G.

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Possibilities for correction of ischemic-reperfusion injuries by manipulating the activity of the pyruvate dehydrogenase complex”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the

work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Shevchenko A.S.

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Possibilities for correction of ischemic-reperfusion injuries by manipulating the activity of the pyruvate dehydrogenase complex”.

Text preparation and editing — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

The approval of the final version of the paper — data analysis in the chapter “Possibilities for correction of ischemic-reperfusion injuries by manipulating the activity of the pyruvate dehydrogenase complex”.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попов Константин Андреевич — кандидат медицинских наук; доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Денисова Яна Евгеньевна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

Быков Илья Михайлович* — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Контактная информация: e-mail: ilya.bh@mail.ru; тел.: +7 (918) 212-55-30;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Цымбалюк Игорь Юрьевич — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Konstantin A. Popov — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof. of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Yana E. Denisova — Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

Ilya M. Bykov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Contact information: e-mail: ilya.bh@mail.ru; tel.: +7 (918) 212-55-30

Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar, 350063, Russia

Igor Yu. Tsybalyuk — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Ермакова Галина Алексеевна — соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Завгородняя Анна Германовна — аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Шевченко Алексей Станиславович — аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

Galina A. Ermakova — Applicant for Cand. Sci. (Med.), of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Anna G. Zavgorodnyaya — post-graduate student of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Alexey S. Shevchenko — post-graduate student of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А. В. Бурлуцкая¹, А. В. Статова¹, О. В. Долбнева², И. И. Борлакова¹,
Ю. В. Писоцкая^{1,*}, Д. В. Устюжанина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) является хроническим иммуноопосредованным заболеванием пищевода, которое характеризуется симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки (СО) органа. В настоящее время интерес к проблеме эозинофильного эзофагита в мировом медицинском научном сообществе неуклонно растет. ЭоЭ не имеет патогномоничных симптомов, что представляет собой большую диагностическую сложность для постановки диагноза.

Описание клинических случаев. В статье описываются два клинических случая эозинофильного эзофагита у пациента Т., 4 года 10 месяцев, и пациента М., 5 лет 2 месяца. Пациент Т. поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК с жалобами на икоту, метеоризм, периодические боли в животе, покашливания при глотании. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болеет с начала марта 2021 года, когда появились боли в эпигастриальной области и по ходу пищевода при приеме пищи. Родители обращались за помощью в ЦРБ, где была исключена хирургическая и лор-патология. Ребенок направлен в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ», где по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) выставлен диагноз «Эрозивный рефлюкс-эзофагит». После купирования эрозивного процесса пациенту повторно была проведена ЭФГДС со взятием биопсии, выставлен диагноз: «Эозинофильный эзофагит». Назначено лечение: гипоаллергенная диета, топические глюкокортикостероиды (флутиказона пропионат), ингибиторы протонной помпы (ИПП), антацидные препараты. В результате проведенного лечения улучшения не отмечалось — было принято решение перевести пациента на терапию будесонидом в виде вязкой суспензии, после чего наблюдался стойкий положительный эффект. Во втором случае девочка М. поступила в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» с жалобами на постоянную тошноту после еды и боли в животе. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болеет с 1 года. В результате обследования также выявлена умеренная эозинофилия, повышение уровня щелочной фосфатазы. При фиброгастродуоденоскопии со взятием биопсии обнаружены эндоскопические признаки ЭоЭ. Выставлен диагноз: «Эозинофильный эзофагит». Проведено лечение: гипоаллергенная диета, топические глюкокортикостероиды, ИПП, антацидные препараты, противорвотные препараты, с положительной динамикой.

Заключение. Представленные клинические случаи показывают сложность диагностики эозинофильного эзофагита, так как симптомы этого заболевания малоспецифичны.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, дети, клинический случай, топические глюкокортикостероиды

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Долбнева О.В., Борлакова И.И., Писоцкая Ю.В., Устюжанина Д.В. Эозинофильный эзофагит у детей: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 94–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-94-106>

Поступила 30.05.2022

Принята после доработки 18.06.2022

Опубликована 29.08.2022

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN: CLINICAL CASES

Alla V. Burlutskaya¹, Anastasia V. Statova¹, Olga V. Dolbneva², Ilyana I. Borlakova¹, Julia V. Pisotskaya^{1,*}, Diana V. Ustyuzhanina¹

¹Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Children's Regional Clinical Hospital
Pobedy str. 85, Krasnodar, 350007, Russia

ABSTRACT

Background. Eosinophilic esophagitis (Ee) is a chronic immune-mediated disease of the esophagus, which is characterized by symptoms of esophageal dysfunction and marked eosinophilic infiltration of the mucous membrane (MM) of the organ. Currently, interest in the problem of eosinophilic esophagitis in the global medical scientific community is steadily growing. Eosinophilic esophagitis has no pathognomonic symptoms, which causes a great difficulty for diagnosis.

Clinical case description. The paper describes two clinical cases of eosinophilic esophagitis in patient T. (4 years 10 months) and patient M. (5 years 2 months). Patient T. was admitted to the gastroenterology department of the Children's Regional Clinical Hospital (CRCH), with complaints of hiccups, flatulence, intermittent abdominal pain, coughing when swallowing. The medical history showed that the child has been ill since the beginning of March 2021, when pain appeared in the epigastric region and along the esophagus when eating. Parents sought help in the Central District Hospital, where surgical and ENT pathologies were excluded. The child was referred to the gastroenterological department of the CRCH, where, according to the results of esophagogastroduodenoscopy (EGDS), the diagnosis of "Erosive reflux — esophagitis" was made. After stopping the erosive process the patient underwent repeated EGDS with biopsy, and was diagnosed with "Eosinophilic esophagitis". Prescribed treatment: hypoallergenic diet, topical glucocorticosteroids (fluticasone propionate), proton pump inhibitors (PPIs), antacids. As a result of the treatment, no improvement was noted — it was decided to transfer the patient to budesonide therapy in the form of a viscous suspension, after which a persistent positive effect was observed. In the second case, the girl M. was admitted to the gastroenterological department of the Children's Clinical Hospital with complaints of constant nausea after eating and abdominal pain. The medical history showed that the child has been sick since she was 1. The examination also revealed moderate eosinophilia, an increase in the level of alkaline phosphatase. Fibrogastroduodenoscopy with biopsy revealed endoscopic signs of EoE. A diagnosis of eosinophilic esophagitis was made. Treatment: hypoallergenic diet, glucocorticosteroids, PPI, antacids, antiemetic drugs. The treatment brought about certain positive dynamics.

Conclusion. The presented clinical cases show the difficulty of diagnosing eosinophilic esophagitis, since the symptoms of this disease are not very specific.

eywords: eosinophilic esophagitis, children, clinical case, topical glucocorticosteroids.

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Burlutskaya A.V., Statova A.V., Dolbneva O.V., Borlakova I.I., Pisotskaya J.V., Ustyuzhanina D.V. Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 94–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-94-106>

Received 30.05.2022

Adopted after revision 18.06.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся хроническим, медленно прогрессирующим течением с выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода и последующим развитием подслизистого фиброза [1–3]. Заболеваемость ЭоЭ неуклонно растет и в настоящее время составляет 5–10 на 100 000 населения в год [3–5].

На развитие ЭоЭ оказывают влияние такие факторы, как генетическая предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2-го типа [6, 7]; сенсибилизация организма к пищевым и воздушным антигенам и нарушение барьера слизистой оболочки пищевода вследствие воспаления, расширения межклеточных пространств, нарушения синтеза белков плотных контактов, которое способствует более глубокому внедрению антигенов в толщу СО [8].

Так как ЭоЭ — это медленно прогрессирующее заболевание, выраженность и характер жалоб зависят от длительности заболевания и возраста пациента.

Детей подросткового возраста беспокоят симптомы, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): изжога, боли за грудиной, необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой.

Такие малоспецифичные симптомы, как срыгивания, тошнота и рвота, боли в животе во время еды, наблюдаются у детей раннего возраста [9].

Метод исследования, подтверждающий диагноз ЭоЭ: эзофагоскопия с морфологическим исследованием биоптата СО пищевода. В ходе исследования можно увидеть следующие изменения СО: отек, продольные борозды, надрывы после проведения эндоскопа, белесоватые экссудаты [10]. К гистологическим критериям, подтверждающим наличие ЭоЭ, относятся: 15 и более эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения; эозинофильная инфильтрация в проксимальных и в дистальных отделах пищевода; эозинофильные микроабсцессы; наличие дегранулированных эозинофилов; утолщение папиллярного слоя¹ [11].

Дифференциальный диагноз ЭоЭ проводят с ГЭРБ, паразитарными и грибковыми инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, аллергическим васкулитом, заболеваниями соединительной ткани и другими нозологиями, связанными с эозинофилией пищевода [12].

Цель терапии ЭоЭ — достижение клинической (купирование дисфагии) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода) [13]. Для лечения на современном этапе используется медикаментозная терапия, диетотерапия, при развитии осложнений — эндоскопическая дилатация пищевода [14, 15]. Говорить о гистологической ремиссии ЭоЭ можно после разрешения эозинофильного воспаления (менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения) [16].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент Т., 4 года (2017 года рождения), наблюдается в гастроэнтерологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ДККБ»). В феврале 2022 года в плановом порядке поступил в отделение для контрольного обследования и лечения. При поступлении отмечались жалобы на икоту, метеоризм, периодические боли в животе, покашливания при глотании.

Анамнез заболевания. В начале марта 2021 года ребенка стали беспокоить боли в эпигастриальной области, по ходу пищевода после приема пищи, повышение температуры тела до фебрильных цифр 39,0–39,5 °С. Наблюдаясь у педиатра по месту жительства — выставлен диагноз ОРВИ и назначено лечение с применением противовирусных, жаропонижающих препаратов. С 28 марта ребенок начал отказываться от еды в связи с болевым синдромом. Родители обратились в приемное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Калининская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского

¹ Kim H. P., Dellon E. S. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2018; 14(6): 358–366.

края, где в ходе обследования исключена хирургическая патология, на УЗИ брюшной полости патологии не выявлено. Общий анализ крови, мочи без воспалительных изменений; биохимический анализ крови — без патологии. Осмотрен лор-врачом, патологии лор-органов не выявлено. 30 марта мальчик направлен в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» для дальнейшей диагностики и лечения. По результатам обследования выставлен диагноз: «Эрозивный рефлюкс-эзофагит. Хронический поверхностный гастродуоденит, НР-негативный, обострение. Инфекционный мононуклеоз, хроническое течение». Ребенку рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсии после купирования эрозивного процесса. Проведено лечение, включающее инфузионную терапию, ингибиторы протонной помпы (ИПП), антацидные препараты, противорвотные препараты. В сентябре 2021 года вновь появились жалобы на икоту, метеоризм, периодические боли в животе, покашливания при глотании. В плановом порядке пациент поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» для проведения контрольной эндоскопии и дальнейшего лечения. По результатам ЭФГДС со взятием биопсии выставлен диагноз: «Эозинофильный эзофагит. Хронический поверхностный гастродуоденит, НР-негативный, обострение. Инфекционный мононуклеоз, хроническое течение», назначено лечение: гипоаллергенная диета, топические глюкокортикостероиды (флутиказона пропионат), ИПП, антацидные препараты. После назначенной терапии стойкого положительного эффекта не наблюдалось, и ребенок в плановом порядке поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» для повторного обследования и коррекции лечения.

Анамнез жизни. Мальчик от второй беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала без особенностей. Родился с массой 4340 г, длиной 56 см. Закричал сразу. Выписан из родильного дома на четвертые сутки. На грудном вскармливании до 10 месяцев. Рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний после года — редкие ОРВИ. Профилактические прививки — по возрасту.

Аллергический анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Наследственный анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Физикальная диагностика

Состояние по заболеванию при поступлении в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» — средней степени тяжести за счет бо-

левого абдоминального синдрома и диспепсических расстройств. Язык обложен белым налетом. Живот симметричный, болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень и селезенка не увеличены, пузырьные симптомы отрицательные. Стул регулярный.

Предварительный диагноз

Учитывая наличие следующего симптомокомплекса: болевой синдром (боли в эпигастральной области, по ходу пищевода), диспепсический синдром (метеоризм), икота, синдром дисфагии (покашливание при глотании), анамнеза заболевания (эрозивный рефлюкс-эзофагит), физикального обследования был выставлен предварительный диагноз: «Эозинофильный эзофагит».

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациента Т. представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациента в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ») (референсные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови: повышение уровня эозинофилов до 10,9% (0,5–7%), моноцитов до 7,8% (1–6%), снижение уровня нейтрофилов до 24,6% (25–60%).

Биохимический анализ крови: повышение уровня щелочной фосфатазы до 488 Ед/л (125–369 Ед/л), альбумина до 63 г/л (35–52 г/л), глобулинов альфа-2 до 12,2% (7,1–11,8%).

Биохимический анализ мочи: повышение уровня амилазы мочи до 753 Ед/л (0–490 Ед/л).

Инструментальные исследования (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: эхографические признаки невыраженных изменений паренхимы печени. Увеличение линейных размеров поджелудочной железы с реактивными изменениями паренхимы.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): слабый межклеточный отек с продольной исчерченностью, белыми облаковидными налетами, занимающими по площади около 10% СО.

Гистологическое исследование: межэпителиальные эозинофильные гранулоциты, формирующие скопления до 60–65 в поле зрения при увеличении $\times 400$.



Рис. 1. Пациент Б. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Fig. 1. Patient B.: course of disease, key events and prognosis.

Консультация специалистов

(выполнена в течение первых трех суток с момента госпитализации)

Иммунолог — инфекционный мононуклеоз, хроническое течение.

Клинический диагноз

Основной: Эозинофильный эзофагит.

Сопутствующий: Хронический катаральный гастрит, нормацидный, ассоциированный с НР, обострение. Реактивный панкреатит. Инфекционный мононуклеоз, хроническое течение.

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциального диагноза включены ГЭРБ, паразитарные и грибковые инфекции, воспалительные заболевания кишечника.

Медицинские вмешательства

В гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «ДККБ» пациенту было назначено лечение (в соответствии с клиническими рекомендациями), включающее гипоаллергенную диету с исключением основных высокоаллергенных продуктов (море-продукты, яйца, арахис, орехи, соя), в том числе продуктов на основе коровьего молока, замену топического глюкокортикоида (ГКС) флутиказона пропионата на будесонид в виде суспензии 1 мг 2 раза в день внутрь, ИПП: эзомепразол 20 мг 1 раз/сут, антацидные препараты: алюминия фосфат по 1/2 упаковки 2–3 раза в день. Проведена консультация с федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СПбГМУ» Минздрава России) — диагноз подтвержден, лечение согласовано.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика, улучшение общего состояния, купирование болевого абдоминального синдрома и дисфагии, по результатам контрольного гистологического исследования после проведенной терапии — картина ремиссии заболевания (межэпителиальные эозинофильные гранулоциты в количестве менее 15 в поле зрения при увеличении $\times 400$). Пациент был выписан под наблюдение участкового педиатра, гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями: продолжить лечение будесонидом, ИПП с соблюдением гипоаллергенной диеты, плановое обследование в гастроэнтерологическом через 3 месяца.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при постоянном поддерживающем лечении ИПП и топическими глюкокортикостероидами.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Девочка М., 5 лет 2 месяца (2016 года рождения), в декабре 2021 года поступила в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» с жалобами на постоянную тошноту после еды, боли в животе.

Анамнез заболевания. Ребенок болеет с 1 года — частая тошнота при езде в машине. Обращались в Детский консультационный диагностический центр г. Краснодара, выполнена фиброгастродуоденоскопия — подозрение на эозинофильный эзофагит. Пациентка направлена в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» с целью уточнения диагноза и дальнейшей тактики ведения.

Анамнез жизни. Девочка от второй беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала без особенностей. Родилась с массой 3000 г, длиной 50 см. Закричала сразу. Выписана из родильного дома на третьи сутки. На грудном вскармливании до 1 года. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний после года — редкие ОРВИ. Профилактические прививки — по возрасту.

Аллергический анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Наследственный анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Физикальная диагностика

Состояние по заболеванию при поступлении в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» средней степени тяжести за счет болевого абдоминального синдрома и диспепсических расстройств. Язык обложен белым налетом. Живот симметричный, болезненный при пальпации в эпигастральной области, правом подреберье. Печень и селезенка не увеличены, пузырьные симптомы отрицательные. Стул регулярный.

Предварительный диагноз

Учитывая наличие следующего симптомокомплекса: болевой синдром (боли в животе), диспепсический синдром (частая тошнота); данных предыдущей фиброгастродуоденоскопии (подозрение на эозинофильный эзофагит), физикального обследования был выставлен предварительный диагноз: «Эозинофильный эзофагит».

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз пациентки М. представлены на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациентки в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДККБ») (референсные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови: повышение уровня эозинофилов до 7,5% (0,5–7%), моноцитов до 10,3% (1–6%).

Биохимический анализ крови: повышение уровня щелочной фосфатазы до 544 Ед/л (125–369 Ед/л).

Инструментальные исследования (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: эхографические признаки

невыраженных изменений паренхимы печени. Увеличение линейных размеров поджелудочной железы с реактивными изменениями паренхимы.

Фиброгастродуоденоскопия: слизистая оболочка пищевода отечная, сосудистый рисунок не прослеживается, в проксимальном отделе визуализируются очаги белесоватого налета, занимающие по площади около 5%.

Гистологическое исследование: гиперплазия базальной зоны, расширенные межклеточные промежутки, межэпителиальные эозинофильные гранулоциты, формирующие скопления до 20–25 в поле зрения при увеличении $\times 400$.

Клинический диагноз

Основной: эозинофильный эзофагит.

Сопутствующий: хронический гастродуоденит, НР-негативный, гипоацидный, период неполной клинической ремиссии.

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциального диагноза включены ГЭРБ, паразитарные и грибковые инфекции, воспалительные заболевания кишечника.

Медицинские вмешательства

В гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «ДККБ» проведено лечение (в соответствии с клиническими рекомендациями): гипоаллергенная диета с исключением основных высокоаллергенных продуктов (морепродукты, яйца, арахис, орехи, соя и продукты на основе коровьего молока), топические ГКС: будесонид в виде суспензии 1 мг 2 раза в день, ИПП: эзомепразол 20 мг 1 раз/сут, антацидные препараты: алюминия фосфат по 1/2 пакетика 2–3 раза в день, противорвотный препарат: домперидон 5 мл 1–2 раза в день.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика, улучшение общего состояния, купирование болевого абдоминального синдрома, диспепсических расстройств. По результатам контрольного гистологического исследования после проведенной терапии — картина ремиссии заболевания (отсутствие межэпителиальных эозинофильных гранулоцитов в поле зрения при увеличении $\times 400$). Пациентка была выписана под наблюдение участкового педиатра, гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями: продолжить лечение будесонидом, ИПП с соблюдением гипоаллергенной диеты, плановое обследование в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ДКБ через 3 месяца.

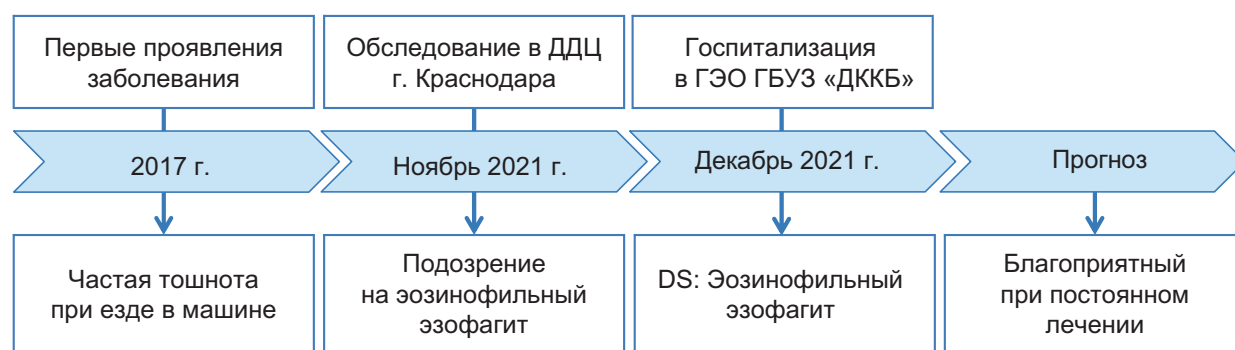


Рис. 2. Пациентка М. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Patient M.: course of disease, key events and prognosis.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при постоянном поддерживающем лечении ИПП и глюкокортикостероидами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления заболевания у детей значительно отличаются от взрослых. Если у взрослых пациентов заболевание, как правило, проявляется нарушениями глотания, эпизодами задержки пищи и ГЭРБ-подобными симптомами, что отражает зачастую уже осложненное течение длительно существующего нелеченого эзофагита, то у детей ситуация обратная [17, 18]. Поскольку заболевание начинается чаще всего именно в детском возрасте и до поры протекает скрыто, на первый план выходят другие неспецифические «пищеводные» симптомы: тошнота, рвота, эпизоды срыгивания пищи, боли в животе, что наглядно демонстрируют приведенные клинические случаи. Прогрессирование субэпителиального фиброза в отсутствие лечения формирует стриктуры пищевода, вследствие чего может отмечаться задержка физического развития детей и подростков, резко снижающая качество жизни, вплоть до инвалидизации [19].

Ключевым этапом обследования является эндоскопическое и гистологическое исследование пищевода, позволяющее выявить характерные для этого заболевания изменения слизистой оболочки и наличие эозинофильных скоплений. Это позволяет установить правильный диагноз и избежать назначения некорректной терапии. Совершенствование методов лечения ЭоЭ привело к тому, что при постоянной поддерживающей терапии прогноз для пациентов с этим заболеванием остается благоприятным. Применение топических глюкокортикостероидов эффективно для достижения гистологической ремиссии у пациентов ЭоЭ [20].

К настоящему времени было проведено 11 рандомизированных контролируемых иссле-

дований, изучавших эффективность топических глюкокортикостероидов у пациентов с ЭоЭ. Результаты этих исследований были обобщены в нескольких систематических обзорах и мета-анализах, продемонстрировавших эффективность этой группы препаратов при достижении гистологической ремиссии ЭоЭ [19]. Проведенные к настоящему времени исследования позволяют заключить, что топические глюкокортикостероиды обладают хорошим профилем безопасности при лечении ЭоЭ. Наиболее частым побочным явлением был кандидоз пищевода, развивающийся у пациентов в пределах 10–16%. Как правило, данное состояние характеризуется асимптоматичным течением и выявляется при повторных эндоскопических исследованиях пищевода [19–22].

Представленные клинические случаи показывают, что клиническая картина ЭоЭ неспецифична и требует тщательного анализа. И в первом, и во втором случае пациентов беспокоили диспепсические расстройства и симптомы дисфагии, которые могут говорить о различных патологиях желудочно-кишечного тракта, затрудняя диагностику заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблему ЭоЭ следует рассматривать как междисциплинарную, поскольку она предполагает взаимодействие педиатра, аллерголога, гастроэнтеролога, диетолога, эндоскописта и патоморфолога. Это важно для улучшения диагностики и своевременного выявления болезни, что в дальнейшем при правильной терапии позволит предотвратить (уменьшить) ремоделирование и фиброзные изменения в пищеводе.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале,

включая его электронную версию (дата подписания родителями пациента в клиническом случае № 1 — 17.02.2022 г., дата подписания родителями пациента в клиническом случае № 2 — 25.12.2021 г.).

INFORMED CONSENT

The legal representatives of patients (parents) provided the written informed voluntary consents for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version

(the date of signing by the patient's parents for clinical case No. 1 — 17.02.2022, the date of signing by the patient's parents for clinical case No. 2 — 25.12.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Лобанова Е.Г., Заборовский А.В. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г. *Consilium Medicum*. 2019; 21(8): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190499
2. Safroneeva E., Straumann A., Coslovsky M., Zwahlen M., Kuehni C.E., Panczak R., Haas N.A., Alexander J.A., Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Leung J., Busmann C., Collins M.H., Newbury R.O., De Petris G., Smyrk T.C., Woosley J.T., Yan P., Yang G.Y., Romero Y., Katzka D.A., Furuta G.T., Gupta S.K., Aceves S.S., Chehade M., Spergel J.M., Schoepfer A.M.; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016; 150(3): 581–590.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.004
3. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Busmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehle S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J., Raveli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(3): 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
5. Чеченкова Е.В., Саванович И.И. Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020; 4: 12–22. DOI: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-2
6. Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S. Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(5): 1483–1495. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012
7. Castro Jiménez A., Gómez Torrijos E., García Rodríguez R., Feo Brito F., Borja Segade J., Galindo Bonilla P.A., Rodríguez-Sánchez J., Guerra Pasadas F. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(5): 407–414. DOI: 10.1016/j.aller.2013.04.004
8. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В., Ильчишина Т.А., Печникова В.В., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8(1): 58–83. DOI: 10.17116/dokgastro2019801158
9. Molina-Infante J., Gonzalez-Cordero P.L., Ferreira-Nossa H.C., Mata-Romero P., Lucendo A.J., Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007–2016). *United European Gastroenterol. J.* 2018; 6(1): 29–37. DOI: 10.1177/2050640617705913
10. Макарова С.Г., Лохматов М.М., Бекмамбетова А.У., Мурашкин Н.Н., Сурков А.Н., Будкина Т.Н., Куликов К.А., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Епишев Р.В., Ерешко О.А., Мухаметова Е.М. Эозинофильный эзофагит в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(6): 181–186. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-181-186
11. Wojas O., Żalikowska-Gardocka M., Krzych-Falta E., Samoliński B., Przybyłkowski A. Eosinophilic esophagitis: an interdisciplinary clinical problem. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2021; 38(2): 36–42. DOI: 10.5114/ada.2019.87237

12. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehke S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J., Raveli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(3): 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525
13. Molina-Infante J., Arias Á., Alcedo J., Garcia-Romero R., Casabona-Frances S., Prieto-Garcia A., Modolell I., Gonzalez-Cordero P.L., Perez-Martinez I., Martin-Lorente J.L., Guarner-Argente C., Masiques M.L., Vila-Miravet V., Garcia-Puig R., Savarino E., Sanchez-Vegazo C.T., Santander C., Lucendo A.J. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1365–1372. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038
14. Muir A., Falk G.W. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA.* 2021; 326(13): 1310–1318. DOI: 10.1001/jama.2021.14920
15. Wallach T., Genta R.M., Lebwohl B., Green P.H.R., Reilly N.R. Adherence to Celiac Disease and Eosinophilic Esophagitis Biopsy Guidelines Is Poor in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(1): 64–68. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001574
16. Будкина Т.Н., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Мухаметова Е.М. Новое в диагностике эозинофильного эзофагита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(2): 146–152. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-146-152
17. Markowitz J.E., Clayton S.B. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2018; 28(1): 59–75. DOI: 10.1016/j.giec.2017.07.004
18. Hirano I., Furuta G.T. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020; 158(4): 840–851. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.052
19. Gonsalves N.P., Aceves S.S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2020; 145(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.011
20. Miehke S., von Arnim U., Schlag C., Labenz J., Madisch A. Therapie der eosinophilen Ösophagitis — Fortschritte und Perspektiven [Treatment of eosinophilic esophagitis — advancements and perspectives]. *Z. Gastroenterol.* 2021; 59(8): 869–878 (German). DOI: 10.1055/a-1429-4192
21. Dellon E.S., Woosley J.T., Arrington A., McGee S.J., Covington J., Moist S.E., Gebhart J.H., Tylicki A.E., Shoyoye S.O., Martin C.F., Galanko J.A., Baron J.A., Shaheen N.J. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 65–73.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.014
22. Straumann A., Lucendo A.J., Miehke S., Vieth M., Schlag C., Biedermann L., Vaquero C.S., Ciriza de Los Rios C., Schmoecker C., Madisch A., Hruz P., Hayat J., von Arnim U., Bredenoord A.J., Schubert S., Mueller R., Greinwald R., Schoepfer A., Attwood S.; International EOS-2 Study Group. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020; 159(5): 1672–1685.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039

REFERENCES

1. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Lobanova E.G., Zaborovskii A.V. Eosinophilic esophagitis diagnostics and treatment: review of the 2017 European guidelines. *Consilium Medicum.* 2019; 21(8): 9–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190499
2. Safroneeva E., Straumann A., Coslovsky M., Zwahlen M., Kuehni C.E., Panczak R., Haas N.A., Alexander J.A., Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Leung J., Bussmann C., Collins M.H., Newbury R.O., De Petris G., Smyrk T.C., Woosley J.T., Yan P., Yang G.Y., Romero Y., Katzka D.A., Furuta G.T., Gupta S.K., Aceves S.S., Chehade M., Spergel J.M., Schoepfer A.M.; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2016; 150(3): 581–590.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.004
3. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehke S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J., Raveli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(3): 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525
4. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavyy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A., Andreev D.N., Rummyantseva D.E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30(4): 70–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
5. Chechenkova E.V., Savanovich I.I. Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients

- with eosinophilic esophagitis. *Health and Ecology Issues*. 2020; 4: 12–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-2
6. Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S. Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(5): 1483–1495. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012
7. Castro Jiménez A., Gómez Torrijos E., García Rodríguez R., Feo Brito F., Borja Segade J., Galindo Bonilla P.A., Rodríguez-Sánchez J., Guerra Pasadas F. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(5): 407–414. DOI: 10.1016/j.aller.2013.04.004
8. Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M., Vidyayeva N.S., Kuvaev R.O., Galkova Z.V., Ilchishina T.A., Pechnikova V.V., Nikonov E.L., Shapoval'yants S.G. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations (in Russian only). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019; 8(1): 58–83 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/dokgastro2019801158
9. Molina-Infante J., Gonzalez-Cordero P.L., Ferreira-Nossa H.C., Mata-Romero P., Lucendo A.J., Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007–2016). *United European Gastroenterol. J.* 2018; 6(1): 29–37. DOI: 10.1177/2050640617705913
10. Makarova S.G., Lokhmatov M.M., Bekmambetova A.U., Murashkin N.N., Surkov A.N., Budkina T.N., Kulikov K.A., Oldakovsky V.I., Tupylenko A.V., Epishev R.V., Ereshko O.A., Mukhametova E.M. Eosinophilic esophagitis in pediatric practice. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky*. 2021; 100(6): 181–186 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-181-186
11. Wojas O., Żalikowska-Gardocka M., Krzych-Fałta E., Samoliński B., Przybyłkowski A. Eosinophilic esophagitis: an interdisciplinary clinical problem. *Postępy. Dermatol. Alergol.* 2021; 38(2): 36–42. DOI: 10.5114/ada.2019.87237
12. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehke S., Papadopoulos A., Rodríguez-Sánchez J., Ravelli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(3): 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525
13. Molina-Infante J., Arias Á., Alcedo J., Garcia-Romero R., Casabona-Frances S., Prieto-Garcia A., Modolell I., Gonzalez-Cordero P.L., Perez-Martinez I., Martin-Lorente J.L., Guarner-Argente C., Masiques M.L., Vila-Miravet V., Garcia-Puig R., Savarino E., Sanchez-Vegazo C.T., Santander C., Lucendo A.J. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1365–1372. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038
14. Muir A., Falk G.W. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 2021; 326(13): 1310–1318. DOI: 10.1001/jama.2021.14920
15. Wallach T., Genta R.M., Lebwohl B., Green P.H.R., Reilly N.R. Adherence to Celiac Disease and Eosinophilic Esophagitis Biopsy Guidelines Is Poor in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(1): 64–68. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001574
16. Budkina T.N., Makarova S.G., Lokhmatov M.M., Oldakovsky V.I., Tupylenko A.V., Mukhametova E.M. New in the diagnosis of eosinophilic esophagitis in children. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky*. 2021; 100(2): 146–152 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-146-152
17. Markowitz J.E., Clayton S.B. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2018; 28(1): 59–75. DOI: 10.1016/j.giec.2017.07.004
18. Hirano I., Furuta G.T. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(4): 840–851. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.052
19. Gonsalves N.P., Aceves S.S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2020; 145(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.011
20. Miehke S., von Arnim U., Schlag C., Labenz J., Madisch A. Therapie der eosinophilen Ösophagitis — Fortschritte und Perspektiven [Treatment of eosinophilic esophagitis — advancements and perspectives]. *Z. Gastroenterol.* 2021; 59(8): 869–878 (German). DOI: 10.1055/a-1429-4192
21. Dellon E.S., Woosley J.T., Arrington A., McGee S.J., Covington J., Moist S.E., Gebhart J.H., Tylicki A.E., Shoyoye S.O., Martin C.F., Galanko J.A., Baron J.A., Shaheen N.J. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2019; 157(1): 65–73.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.014
22. Straumann A., Lucendo A.J., Miehke S., Vieth M., Schlag C., Biedermann L., Vaquero C.S., Ciriza de Los Rios C., Schmoecker C., Madisch A., Hruz P., Hayat J., von Arnim U., Bredenoord A.J., Schubert S., Mueller R., Greinwald R., Schoepfer A., Attwood S.; International EOS-2 Study Group. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020; 159(5): 1672–1685.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039

ВКЛАД АВТОРОВ**Бурлуцкая А.В.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Статова А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Долбнева О.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Борлакова И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Писоцкая Ю.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка, создание опубликованной работы, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Устюжанина Д.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка, создание опубликованной работы, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Burlutskaya A.V.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Statova A.V.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — development and design of methodology.

Dolbneva O.V.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — development and design of methodology.

Borlakova I.I.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — development and design of methodology.

Pisotskaya J.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, preparation and creation of published paper, contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation, creation of a published paper in terms of visualisation and data display.

Ustyuzhanina D.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, preparation and creation of published paper, contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation, creation of a published paper in terms of visualisation and data display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Статова Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Anastasia V. Statova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Долбнева Ольга Владимировна — заведующая отделением гастроэнтерологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-9735-7097>

Борлакова Ильяна Ибрагимовна — ассистент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3221-7795>

Писоцкая Юлия Васильевна* — ординатор первого года обучения кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Контактная информация: e-mail: ms.pisotskaya2017@gmail.com, тел.: +7 (989) 280-05-22;

пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

Устюжанина Диана Всеволодовна — клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3580-5816>

Olga V. Dolbneva — Head of the Department of Gastroenterology, Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9735-7097>

Ilyana I. Borlakova — Assistant of the Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3221-7795>

Julia V. Pisotskaya* — Resident of the first year of study, Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Contact information: e-mail: ms.pisotskaya2017@gmail.com, tel.: +7 (989) 280-05-22;

Victory Square, 1, Krasnodar, 350007, Russia

Diana V. Ustyuzhanina — Clinical Resident of the Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3580-5816>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.П. Потапов¹, Ю.С. Пышкина^{1,*}, Э.Ш. Исламова¹, А.В. Мальцева²,
Л.А. Моисеенкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области
«Самарская стоматологическая поликлиника № 3»
ул. И. Булкина, д. 74, г. Самара, 443045, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Сложность анатомического строения, разнообразие клинической картины, отсутствие единой теории об этиологии, патогенезе и способах лечения данной патологии, индивидуальные варианты течения заболевания осложняют диагностику и выбор рационального лечения для пациентов с различными нозологическими формами заболеваний височно-нижнечелюстного сустава.

Описание клинического случая. Пациентка П., 32 года, обратилась в клинику ортопедической стоматологии с жалобами на шумовые явления в височно-нижнечелюстном суставе (щелчки в области сустава отмечаются в течение пяти лет, шесть месяцев назад шумовые явления усилились), скученность зубов, отсутствие зуба 3.5. Пациентке проводили клинический осмотр, получали диагностические модели, выполняли электромиографическое исследование жевательных мышц, компьютерную и магнитно-резонансную томографию височно-нижнечелюстного сустава и аксиографию. Пациентке с помощью компьютерной, магнитно-резонансной томографии височно-нижнечелюстного сустава, электромиографии и аксиографии поставлен точный диагноз — деформирующий артроз височно-нижнечелюстного сустава, осложненный вывихом внутрисуставного диска. Изготовлена лечебно-диагностическая пластмассовая фрезерованная каппа на нижнюю челюсть. Осуществлено динамическое наблюдение в процессе лечения. Эффект от проводимого лечения наблюдался через три месяца. При контрольной конусно-лучевой компьютерной томографии височно-нижнечелюстного сустава прослеживалась положительная динамика в виде равномерного расширения всех отделов суставной щели с двух сторон, центрированного положения головок нижней челюсти в суставных ямках, но сохранялся очаг деструкции кортикальной пластинки верхнего контура головки нижней челюсти слева. Через шесть месяцев от начала лечения на электромиограммах отмечалось снижение биоэлектрической активности в покое и повышение биоэлектрической активности во время жевания до границ в пределах нормы на всех жевательных мышцах. Повторное клиническое исследование через шесть месяцев показало наличие более плавных вертикальных движений нижней челюсти, увеличение амплитуды латеротрузии и протрузии, их симметрию, отсутствие блокировок движений нижней челюсти.

Заключение. Комплексное использование методов лучевой диагностики, электромиографии и аксиографии в диагностике заболеваний височно-нижнечелюстного сустава имеет решающее значение для объективного анализа результатов, оценки количественных и качественных характеристик работы жевательных мышц, движений нижней челюсти, что в итоге определяет оптимальную тактику ведения пациента и контролируемый результат лечения.

Ключевые слова: артроз, височно-нижнечелюстной сустав, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, аксиография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Потапов В.П., Пышкина Ю.С., Исламова Э.Ш., Мальцева А.В., Моисеев Л.А. Диагностика и лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 107–122. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-107-122>

Поступила 27.02.2022

Принята после доработки 25.05.2022

Опубликована 29.08.2022

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR ARTHROSIS: A CLINICAL CASE

Vladimir P. Potapov¹, Yuliya S. Pyshkina^{1,*}, Elmira Sh. Islamova¹, Arina V. Maltceva², Lyudmila A. Moiseenkova¹

¹Samara State Medical University

Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

²Samara Dental Clinic No 3

I. Bulkina str., 74, Samara, 443045, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Complexity of anatomical structure, diversity of clinical pattern, lack of a unified theory of etiology, pathogenesis and treatment of this pathology, individual aspects of the course of the disease complicate the diagnosis and choice of relevant treatment for patients with various nosological forms of the temporomandibular joint diseases.

Clinical case description. Patient P., 32 years-old, went to the clinic of orthopaedic dentistry with complaints of noise phenomena in the temporomandibular joint (clicks in the joint area have been registered for five years, the noise increased six months ago), dental crowding, absence of tooth 3.5. The patient underwent clinical examination with creating diagnostic models, electromyography of the masticatory muscles, axiography, computed tomography and MRI of the temporomandibular joint. Through computed magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint, electromyography and axiography the patient was accurately diagnosed with deforming arthrosis of the temporomandibular joint complicated by dislocation of the intra-articular disc. A therapeutic-diagnostic plastic milled splint on the mandible was implemented. Dynamic observation during treatment was carried out. The effect of the treatment was observed after three months. The control cone-beam computed tomography of the temporomandibular joint showed positive dynamics in the form of an even expansion of all regions of the joint cavity on both sides, centered position of the heads of mandible in the mandibular fossa, but the cortical bone destruction of the upper contour of the mandibular head on the left was still present. After six months of treatment, electromyograms showed a decrease in bioelectrical activity at rest and an increase in bioelectrical activity during chewing on all the masticatory muscles within normal limits. The re-examination after six months revealed smoother vertical movements of the lower jaw, an increase in the amplitude of laterotrusion and protrusion, their symmetry, no "blockage" of lower jaw movements.

Conclusion. An integrated application of radiologic imaging, electromyography and axiography in the diagnosis of temporomandibular joint diseases is crucial for objective analysis of the results, assessment of the quantitative and qualitative characteristics of the masticatory muscles and lower jaw movements, which ultimately determines the optimal patient surveillance and controlled treatment outcomes.

Keywords: arthrosis, temporomandibular joint, computed tomography, magnetic resonance imaging, axiography

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Potapov V.P., Pyshkina Y.S., Islamova E.Sh., Maltceva A.V., Moiseenkova L.A. Diagnosis and Treatment of Temporomandibular Arthrosis: a Clinical Case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 107–122. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-107-122>

Received 27.02.2022

Adopted after revision 25.05.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция височно-нижнечелюстной области — собирательный термин, охватывающий ряд клинических скелетно-мышечных и нервно-мышечных состояний, в которые вовлечены жевательные мышцы, височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) и связанные с ним ткани [1, 2].

Сложность анатомического строения, разнообразие клинической картины, отсутствие единой теории об этиологии, патогенезе и способах лечения данной патологии, индивидуальные варианты течения заболевания осложняют диагностику и выбор рационального лечения для пациентов с различными нозологическими формами заболеваний ВНЧС^{1,2} [3–6]. Важной является тенденция к «омоложению» патологии сустава, однако научных работ, посвященных этому, недостаточно³ [7]. По данным авторов [8], различные нарушения прикуса, интерференции окклюзии, даже в молодом возрасте, являются пусковым механизмом для развития дисфункции ВНЧС различной степени выраженности [9]. Таким образом, изучение данного вопроса является актуальной проблемой.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка П., 32 года, обратилась в клинику ортопедической стоматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская стоматологическая поликлиника № 3» (ГБУЗ СО «ССП № 3») по направлению врача-ортодонта с жалобами на шумовые явления в ВНЧС.

Анамнез заболевания: щелчки в области сустава отмечаются в течение пяти лет. Шесть месяцев назад шумовые явления усилились. Скученность зубов, отсутствие зуба 3.5.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациентки не отягощен.

Физикальная диагностика

При объективном исследовании выявлено снижение высоты нижнего отдела лица на 4 мм (рис. 1 А), открывание рта полное, свободное, с девиацией нижней челюсти сначала влево, затем вправо. При пальпации ВНЧС отмечалось реципроктное щелканье в середине открывания рта с двух сторон. Пальпация жевательных мышц слабоболезненна с двух сторон. Имеются преждевременные контакты зубов, мостовидный протез с опорой на 4.8 и 4.5. Отсутствуют зубы 1.4, 3.5, 4.6, 4.7 (табл.). Ортогнатический прикус.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза и клинической картины заболевания поставлен диагноз: частичное отсутствие зубов на верхней и нижней челюсти, подвывих нижней челюсти с двух сторон.

Временная шкала

Хронология основных событий и пациентки П. представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования

С целью выявления причин возникновения артроза пациентка направлена на анализ крови (Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 08.04.2021 г.) на содержание паратгормона, витамина D, общего и ионизированного кальция. Однако результаты этих исследований не выявили существенных отклонений от нормы.

Инструментальные исследования

После получения диагностических моделей челюстей (рис. 1 Б) пациентке выполнили электромиографическое исследование (ЭМГ) жевательных мышц (ЖМ), компьютерную томографию

¹ Бобунов Д. Н., Саморукова Е. М., Комиссаров Д. А., Платонова И. О. Физикальное обследование пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава. *Институт стоматологии*. 2017; (3): 66–68.

² Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство. Под ред. А. Ю. Васильева. М., 2010. 288 с.

³ Бутова А. В., Ицкович И. Э., Силян А. В., Синицина Т. М. Магнитно-резонансная характеристика морфоструктуры собственно жевательных мышц при мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстных суставов. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017. 2 (8): 99–100.

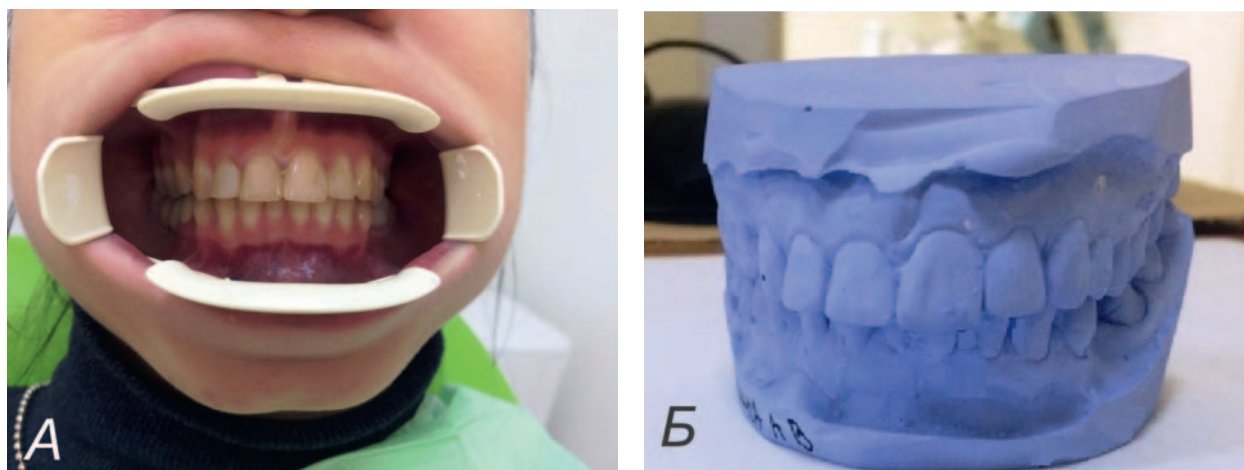


Рис. 1. А — фото полости рта пациентки П., 32 лет; Б — гипсовая модель зубных рядов до лечения в положении центральной окклюзии.

Fig. 1. А — photo of the oral cavity of patient P., 32 years old; Б — plaster model of the dental arch before treatment in the central occlusal position.

Таблица 1. Зубная формула пациентки П.

Table 1. The dental formula of patient P.

	С	С		О	С								Pt		
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
К	Л	Л	К									О	С		С

Примечание: С — кариес, К — коронка, Л — литая часть мостовидного протеза, О — отсутствующий зуб, Pt — периодонтит.

Note: C — dental caries, K — crown, Л — cast part of the bridge work, O — missing tooth, Pt — periodontitis.

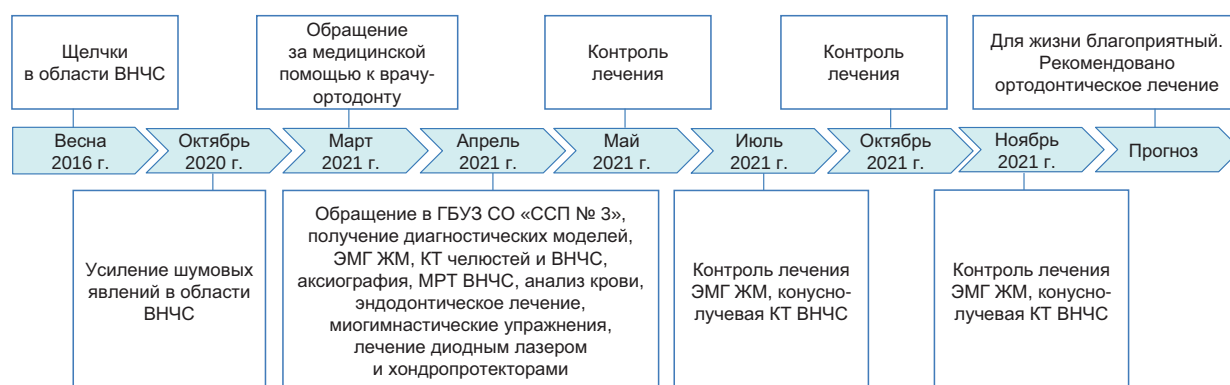


Рис. 2. Хронология развития болезни у пациентки П.: ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Patient P.'s course of a disease: key events and prognosis.

(КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) ВНЧС и аксиографию.

ЭМГ ЖМ (ГБУЗ СО «ССП № 3», г. Самара, 02.04.2021 г.) проводили на портативном 4-канальном электромиографе фирмы Zebris, выполнялась запись электрических потенциалов ЖМ: правой и левой собственно-жевательных, правых и левых передних волокон височных мышц. По данным ЭМГ в состоянии покоя отмечалось повышение биопотенциала-

лов *m. temporalis* с двух сторон, больше справа (рис. 3), отсутствие четких смен залпов биоэлектрических потенциалов (БЭП) и биоэлектрической активности (БЭА). При анализе жевания выявлено снижение БЭА жевательных и височных мышц с двух сторон.

При анализе КТ ВНЧС (Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 05.04.2021 г.), выполненной на 32-срезовом мультиспиральном томографе Aquilion 32 (Toshiba)

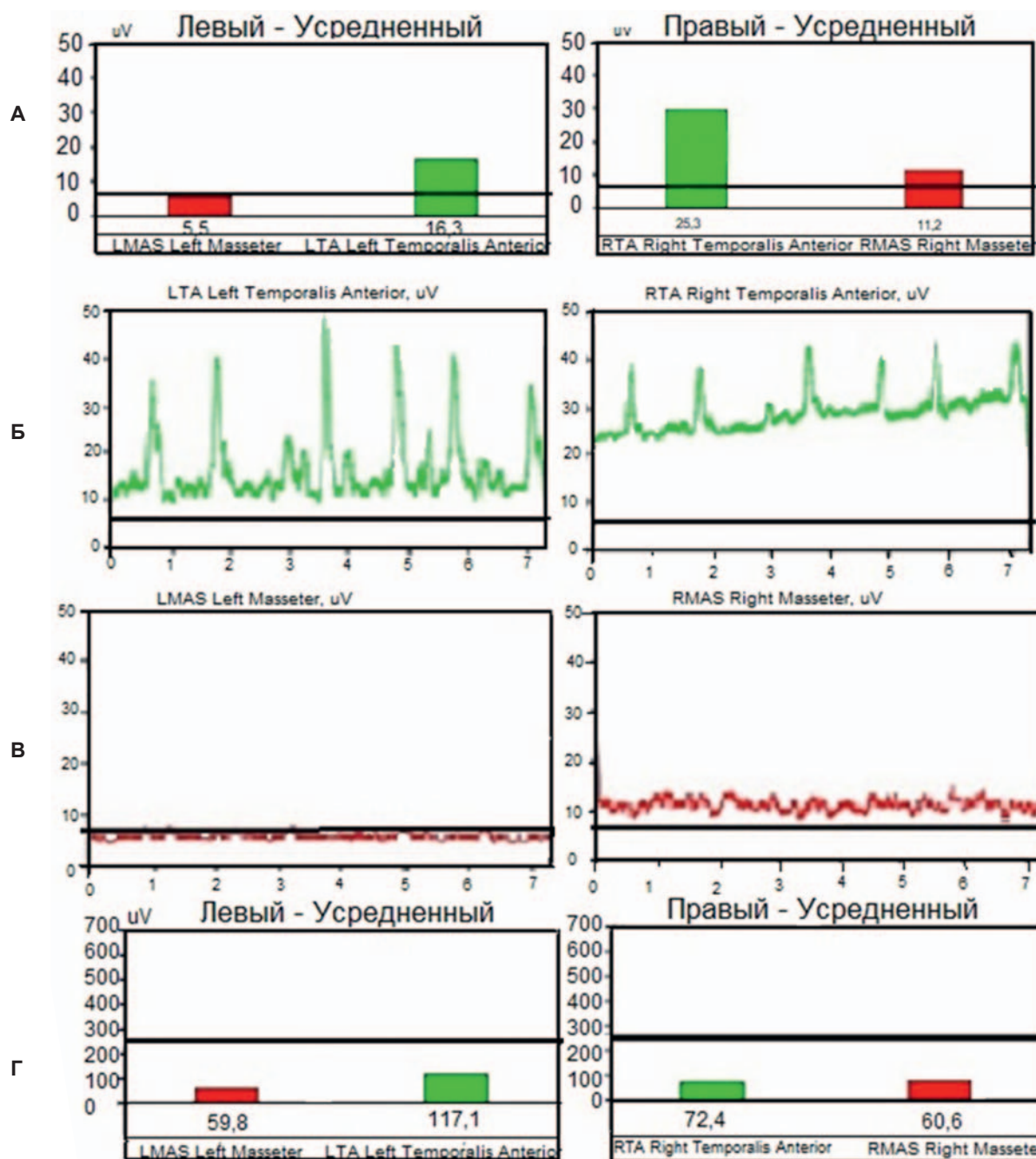


Рис. 3. Электромиограмма пациентки П., 32 года, до лечения (черной линией обозначена граница нормы): А — количественные показатели работы *m. masseter* и *m. temporalis* в состоянии покоя справа и слева; Б — БЭА височных мышц в покое справа и слева; В — БЭА собственно-жевательных мышц в покое справа и слева; Г — анализ жевания справа и слева.

Fig. 3. Electromyogram of patient P., 32 years old, before treatment (the black line indicates the limit of normal): А — quantitative indicators of the work of *m. masseter* and *m. temporalis* at rest on the right and on the left; Б — bioelectrical activity of temporal muscles at rest on the right and on the left; В — bioelectrical activity of chewing muscles at rest on the right and on the left; Г — analysis of "chewing" on the right and on the left.

в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях в положении привычной окклюзии и «рот открыт» с толщиной среза 0,5 мм отмечалось сужение суставной щели в верхнем и заднем отделах с двух сторон, о чем свидетельствует

сужение суставной щели в отделах D3, D4, D5 — в сагиттальной проекции, D6, D7 — в аксиальной проекции сустава с обеих сторон. Головка нижней челюсти справа уплощена в передне-верхнем отделе, склерозирована, имеет четкие

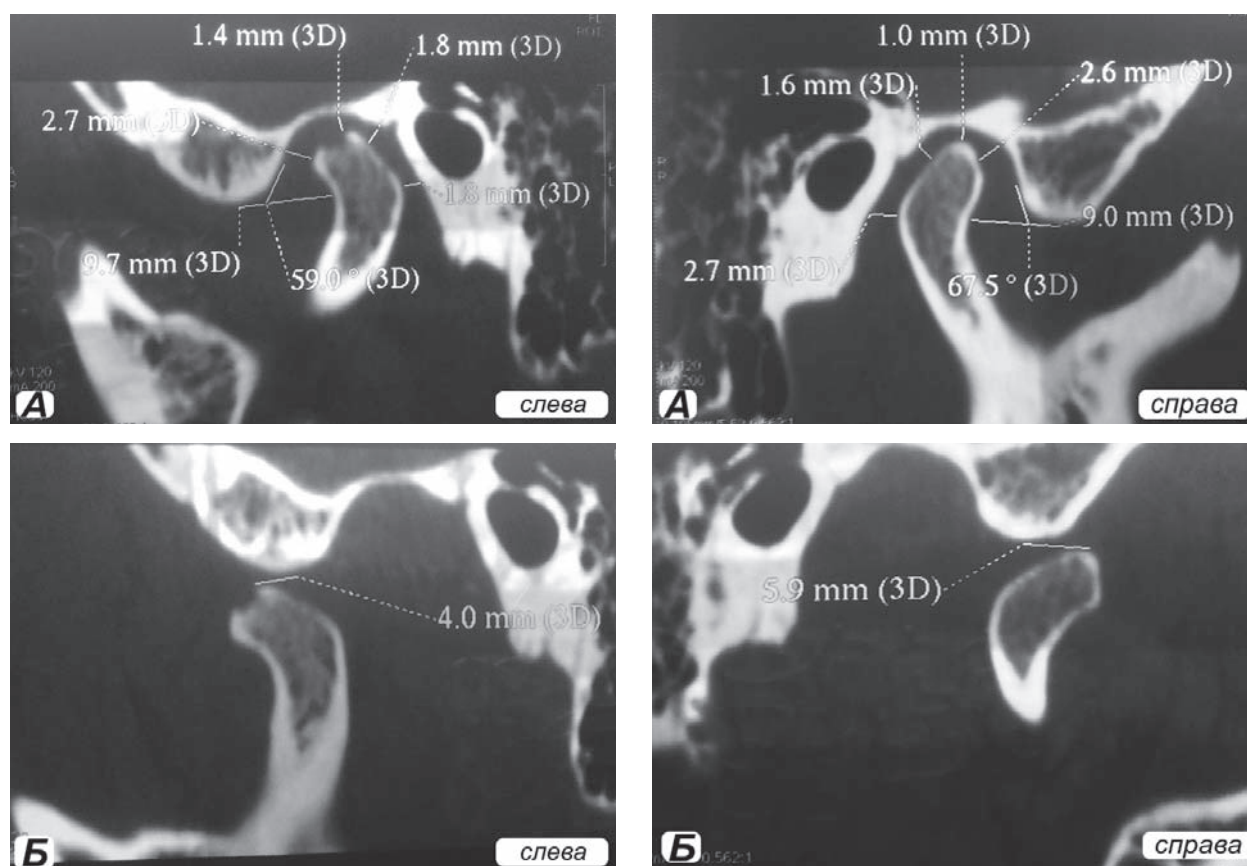


Рис. 4. КТ ВНЧС пациентки П., 32 года, в положениях: А — «рот закрыт» справа и слева в сагиттальной проекции; Б — «рот открыт» в сагиттальной проекции.

Fig. 4. CT TMJ of patient P., 32 years old, in the following positions: A — “mouth closed” on the right and left in the sagittal projection; Б — “mouth open” in the sagittal projection.

ровные контуры. Головка нижней челюсти слева имеет четко сформированный субкортикальный очаг деструкции в верхнем отделе. При открытии рта головки нижней челюсти располагались за вершиной суставного бугорка, справа на 5,9 мм, слева на 4,0 мм, что указывает на гипермобильность головок нижней челюсти с двух сторон (рис. 4).

Аксиография (ГБУЗ СО «ССП № 3», г. Самара, 05.04.2021 г.) проводилась с помощью системы ультразвуковых измерений движений нижней челюсти JMA analyser (рис. 5). Анализ движений показал увеличение амплитуды открывания рта (47,3 мм), наличие девиации, смещение нижней челюсти вправо при выдвигании вперед (протрузии), несимметричные боковые (латеротрузионные) движения, наличие «блокировок» движений нижней челюсти. Диаграмма Посселта в сагиттальной и фронтальной плоскостях, характеризующая перемещение срединной точки между центральными нижними резцами, наглядно демонстрирует наличие блокировок движений нижней челюсти.

Для уточнения положения суставного диска была проведена МРТ ВНЧС (Центр МРТ-диагностики, г. Самара, 06.04.2021 г.) на аппарате Siemens Symphony, оснащенный сверхпроводящим магнитом с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (программа eFilmLt). Использовалась головная катушка для исследования ВНЧС. Исследование проводилось в режимах T1, PD и T2, в том числе с подавлением сигнала от жира (fat. sat.) в косо-сагиттальных плоскостях, и T1 и T2 в коронарных плоскостях, а также T2 с подавлением сигнала от жира (fat. sat.). Протокол включал оценку положения диска по отношению к головке нижней челюсти. Также на МР-томограммах в обеих плоскостях оценивались форма, размеры головки нижней челюсти, ее положение в нижнечелюстной ямке височной кости и состояние латеральных крыловидных мышц. При функциональной МРТ (после консультации по КТ пациентка получила рекомендации от врача не открывать широко рот, показаны результаты при максимально возможном открытии рта) изучались смещение головок нижней челюсти и суставного диска [6, 8, 10, 11]. Анализ МРТ (рис. 6) показал небольшое

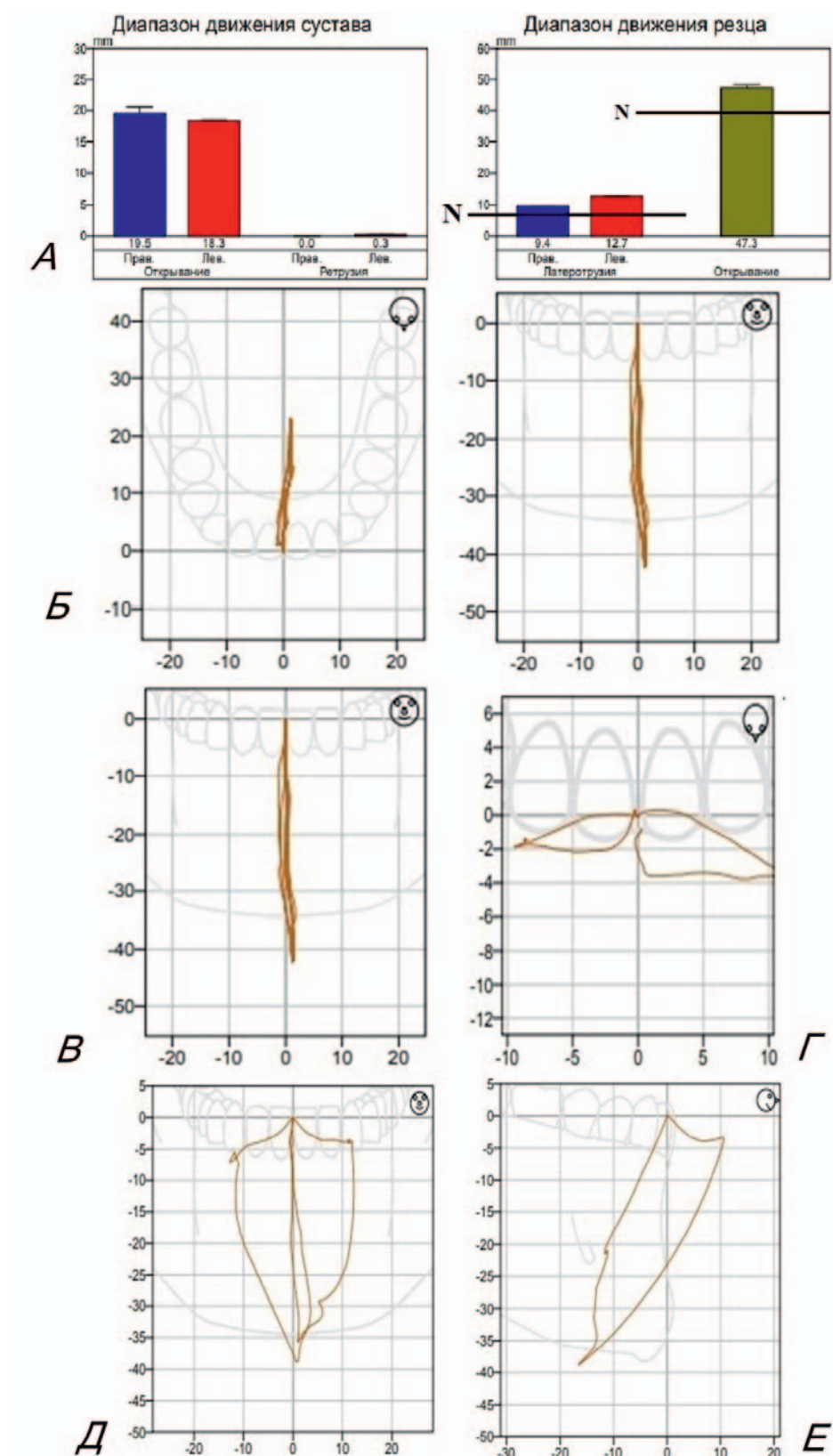


Рис. 5. Анализ движений нижней челюсти пациентки П. до лечения: А — диапазон движения сустава и резца; Б — открывание рта с девиацией; В — протрузия; Г — латеротрузия; Д — фронтальная диаграмма Посселта; Е — сагиттальная диаграмма Посселта.

Fig. 5. Analysis of movements of patient P's lower jaw before treatment: А — range of motion of joint and incisor; Б — opening mouth with deviation; В — protrusion; Г — laterotrusion; Д — frontal Posselt diagram; Е — sagittal Posselt diagram.

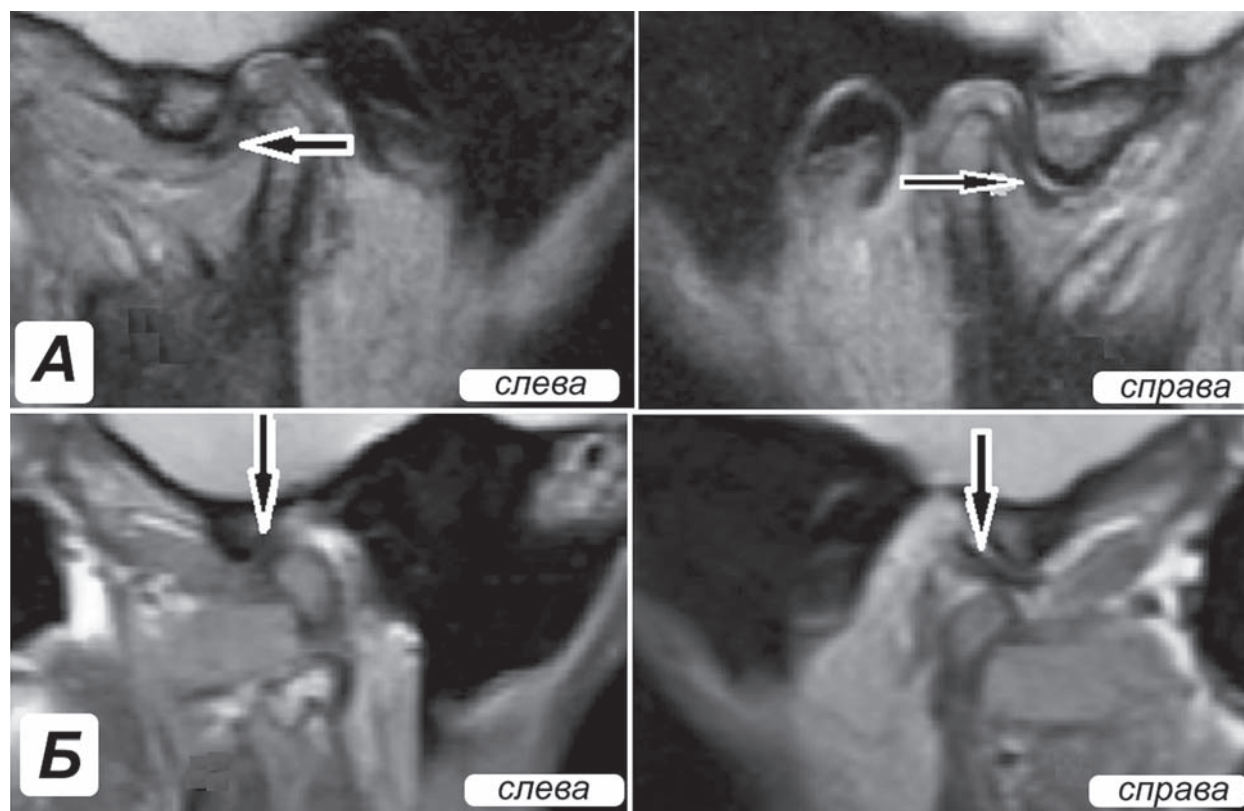


Рис. 6. МРТ ВНЧС пациентки П. в кососагиттальной проекции T2 — взвешенное изображение в положениях: А — «рот закрыт» справа и слева; Б — «рот открыт» справа и слева. Небольшое количество выпота с двух сторон (стрелки).

Fig. 6. MRI of temporomandibular joint of patient P. in the oblique projection T2 — weighted image in the following positions: A — “mouth closed” on the right and left; Б — “mouth open” right and left. A small amount of effusion on both sides (arrows).

количество выпота (в передних отделах верхнего и нижнего этажей) с двух сторон, больше справа, синовиальная оболочка суставов не гипертрофирована. Отмечается уплощение головок нижней челюсти с наличием зон субхондрального остеосклероза. Суставные диски с двух сторон гантелеобразной формы, однородной структуры, смещены кпереди с двух сторон: на $\frac{1}{5}$ справа на 21–22 часах и на $\frac{1}{2}$ слева на 22 часах. В положении максимально открытого рта головка нижней челюсти справа располагается на вершине суставного бугорка, слева — у нижней трети заднего ската суставного бугорка, суставные диски визуализируются между суставными поверхностями.

Консультация специалистов

Невролог (Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 10.04.2021 г.) — данных за неврологические заболевания нет.

Клинический диагноз

На основании проведенного исследования поставлен клинический диагноз: частичное отсут-

ствие зубов на верхней и нижней челюсти, III класс по классификации Кеннеди, двусторонний деформирующий артроз ВНЧС (правый I–II ст., левый II–III ст.), двустороннее переднее смещение диска ВНЧС с репозицией, привычный вывих нижней челюсти справа, привычный подвывих нижней челюсти слева.

Дифференциальная диагностика

При обследовании данного пациента проводилась дифференциальная диагностика между окклюзионно-артикуляционным синдромом (ОАДС), нейромускулярным синдромом, вывихом внутрисуставного диска, подвывихом ВНЧС и остеоартрозом. Проведенная компьютерная томография суставов позволила исключить диагноз ОАДС, т.к. это состояние не подразумевает деструктивных изменений в костной ткани. Выполненное электромиографическое исследование показало отсутствие зашкаливающих значений биопотенциалов мышц, а открывание рта, согласно аксиографии, не было ограниченным, что является характерным для нейромускулярного синдрома. Клинические признаки вывиха

диска, подвывиха ВНЧС и артроза сустава у данного пациента присутствовали.

Медицинские вмешательства

Пациентке с помощью JMA analyser (ГБУЗ СО «ССП № 3», г. Самара, 12.04.2021 г.) производили депрограммирование жевательных мышц, определяя положение, при котором зубочелюстная система оказывалась в центральном соотношении, т.е. обеспечивалось правильное взаимоотношение верхней и нижней челюстей относительно друг друга.

План ведения пациентки включал профессиональную гигиену полости рта, снятие мостовидного протеза с опорой на 4.5–4.8, удаление зубов 1.8, 4.8, эндодонтическое лечение зубов 1.2, 2.6, изготовление лечебно-диагностической пластмассовой фрезерованной каппы на нижнюю челюсть.

Динамика и исходы

Через две недели (26.04.2021 г.) постоянного пользования каппой пациентка отмечала сохранение шумовых явлений в суставе, которые стали более глухими. Через один месяц (12.05.2021 г.) щелчки справа отмечались реже. При пальпации ВНЧС слева щелчок не определялся. При медленном открывании рта на 2,5 см сохранялась дефлексия влево. Отмечено, что при контролируемом вертикальном открывании рта шумовые явления в суставе отсутствовали. Назначены миогимнастические упражнения для достижения плавных движений, ограничение открывания рта, курс лечения диодным лазером (шесть сеансов), прием хондропротекторов по схеме.

Комплекс миогимнастических упражнений включал: две-три недели открывать рот до пределов, исключая появление щелчка. Пациент должен избавиться от скользящих движений нижней челюсти вперед и в стороны. Необходимо освоить шарнирные движения челюсти вверх и вниз; в течение 3–6 недель ежедневно выполнять перед зеркалом комплекс шарнирных, боковых и передних движений нижней челюсти, которые не должны сопровождаться щелканьем в суставе и болью; исходное положение — лежа на спине. Плавно, но с некоторым усилием направлять нижнюю челюсть назад, одновременно смещая ее, то в одну, то в другую сторону и удерживая челюсти в разомкнутом состоянии; шарнирные движения нижней челюсти вверх и вниз (до 10 раз из каждого положения). Затем челюсть максимально смещают вперед, вправо и влево (по 10 раз в каждую сторону), движения проводятся до появления легких болей и отсутствия щелканья; поместить кулак под подбородок, слег-

ка опустить нижнюю челюсть, оказывая небольшое давление рукой. Открывать рот на ширину одного пальца, удерживать открытым 10 секунд; открывание рта на толщину одного пальца, помещая его между зубами, опираться на палец одну минуту, постепенно увеличивать амплитуду открывания рта на ширину 2-х, а затем 3-х пальцев; кисти рук помещаются на углы челюсти, медленно открывать рот, чтобы челюсть двигалась ровно и прямо, при отклонении в сторону рукой сместить челюсть до средней линии; щадящая диета, пережевывание пищи должно осуществляться на обеих сторонах челюсти.

Все упражнения выполнять по 5–6 раз в день. При возникновении боли упражнения прекращаются, но повторяются при стихании боли.

Через 3 месяца от начала лечения повторная ЭМГ ЖМ (ГБУЗ СО «ССП № 3», г. Самара, 12.07.2021 г.) показала снижение биопотенциалов активности мышц в покое (рис. 7 А), более ровные залпы БЭА и БЭП (рис. 7 Б, В). Анализ жевания выявил снижение БЭА в связи с неполноценным жеванием на каппе (рис. 7 Г).

Через три месяца от начала лечения проведена конусно-лучевая КТ ВНЧС с каппой (Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, 14.07.2021 г.) на конусно-лучевом компьютерном томографе Galileos (Sirona), плоскости выведены в программе просмотрщика Galaxis в сагиттальной проекции: анализ показал равномерное расширение всех отделов суставной щели ВНЧС с двух сторон, центрированное положение головок нижней челюсти в нижнечелюстных ямках, сохранение очага деструкции кортикальной пластинки верхнего контура головки нижней челюсти слева (рис. 8). Через пять месяцев от начала лечения (12.10.2021 г.) и использования каппы шумовые явления сохранялись только в ВНЧС справа, редкие. Открывание рта полное (38,5 мм), ровное, без девиации.

Через шесть месяцев от начала лечения на ЭМГ ЖМ (ГБУЗ СО «ССП № 3», г. Самара, 12.11.2021 г.) отмечалось снижение БЭА всех жевательных мышц в покое до границ нормы (6 мВ), повышение БЭА во время жевания на всех мышцах. Сравнительные показатели БЭА жевательных мышц до лечения и после по результатам проведенных электромиографических исследований указаны в таблице 2.

При аксиографии (ГБУЗ СО «ССП № 3», г. Самара, 12.11.2021 г.) через 6 месяцев от начала лечения открывание рта в пределах нормы (рис. 9), наличие более плавных вертикальных движений нижней челюсти, увеличение амплитуды латеротрузии и протрузии, их симметрия,

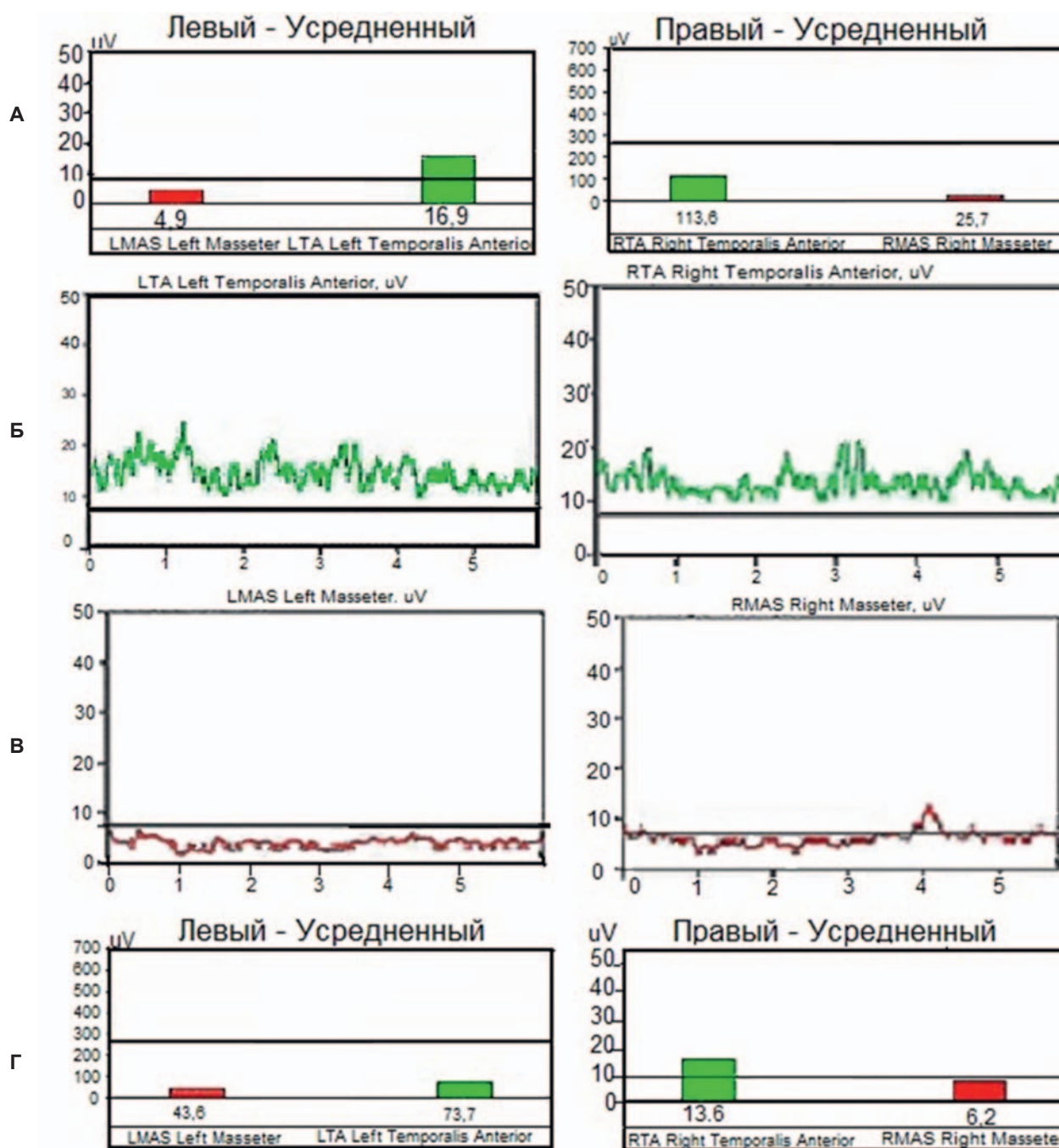


Рис. 7. Электромиограмма пациентки П. через 3 месяца от начала лечения (черной линией обозначена граница нормы): А — количественные показатели *m. masseter* и *m. temporalis* в состоянии покоя справа и слева; Б — БЭА височных мышц в покое справа и слева; В — БЭА собственно-жевательных мышц в покое справа и слева; Г — жевание справа и слева.

Fig. 7. Electromyogram of patient P. after 3 months of treatment (the black line indicates the limit of normal): А — quantitative indicators of *m. masseter* and *m. temporalis* at rest on the right and left; Б — bioelectrical activity of temporal muscles at rest on the right and left; В — bioelectrical activity of proper chewing muscles at rest on the right and on the left; Г — «chewing» on the right and left.

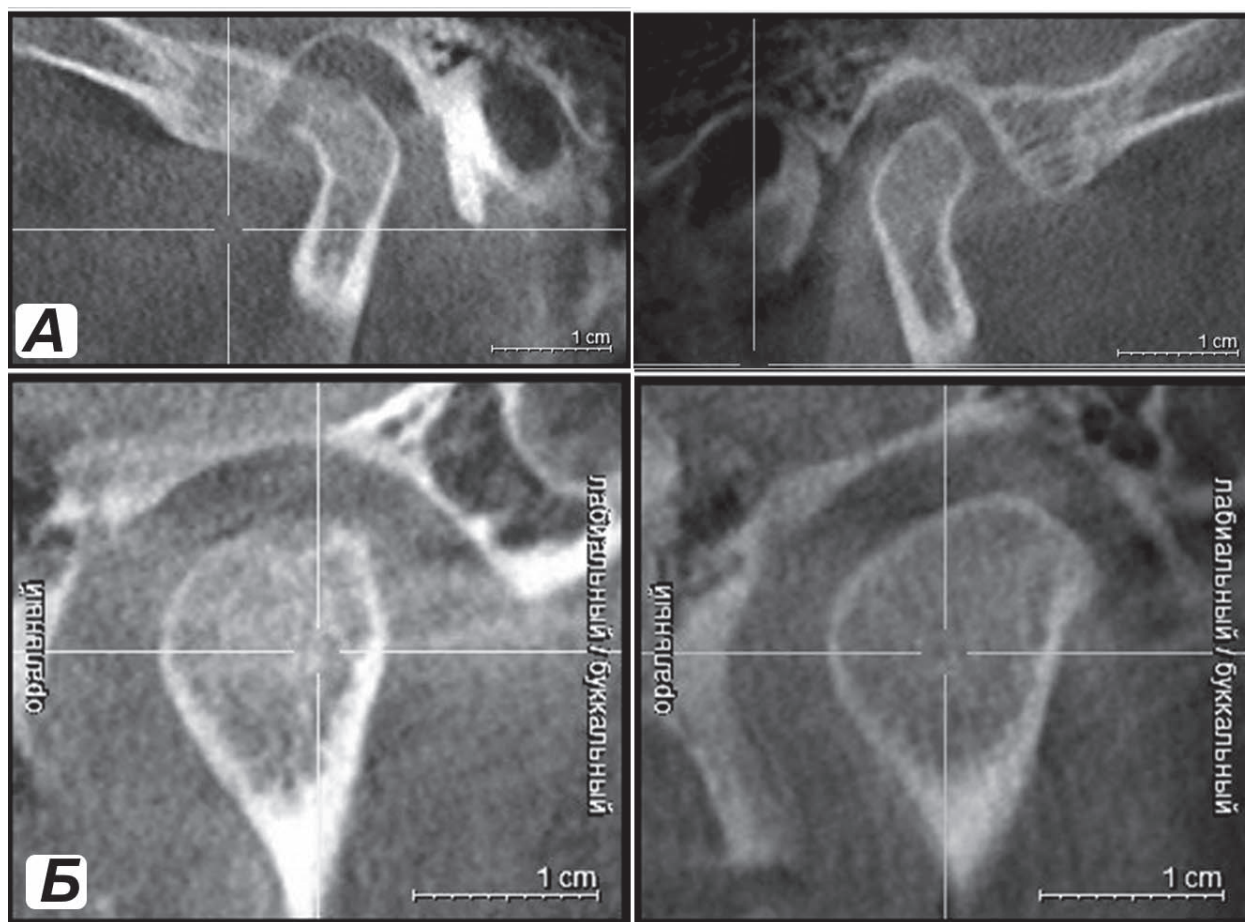


Рис. 8. Конусно-лучевая КТ ВНЧС пациентки П. через три месяца лечения: А — «рот закрыт» справа и слева в сагиттальной проекции; Б — «рот закрыт» справа и слева в коронарной проекции.

Fig. 8. Cone beam CT of temporomandibular joint of patient P. after three months of treatment: A — “mouth closed” on the right and left in the sagittal projection; Б — “mouth closed” on the right and left in the coronary projection.

Таблица 2. Количественные показатели электромиографии пациентки П.

Table 2. The quantitative indicators of the electromyography of patient P.

Усредненные показатели	Мышца	Сторона	До лечения	Через 6 месяцев
БЭА в покое (мкВ)	m. masseter	Справа	11,2	4,1
		Слева	5,6	2,7
	m. temporalis	Справа	29,3	7,6
		Слева	16,3	6,1
БЭА при жевании (мкВ)	m. masseter	Справа	80,6	228,4
		Слева	59,8	237,5
	m. temporalis	Справа	72,4	391,3
		Слева	117,1	420,8

отсутствие блокировок движений нижней челюсти.

Прогноз

Для перемещения зубов в полученный конструктивный прикус и закрепления результата лечения, а также для подготовки к дальнейшему протезированию пациентка направлена на ортодонтическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении многих лет диагностика пациентов с артрозом ВНЧС ограничивалась данными клинической симптоматики, внешнего осмотра и проведении зонографии, а лечение проводилось в большей степени симптоматическое, включающее физиотерапию, прием анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств и хондропротекторов. Од-

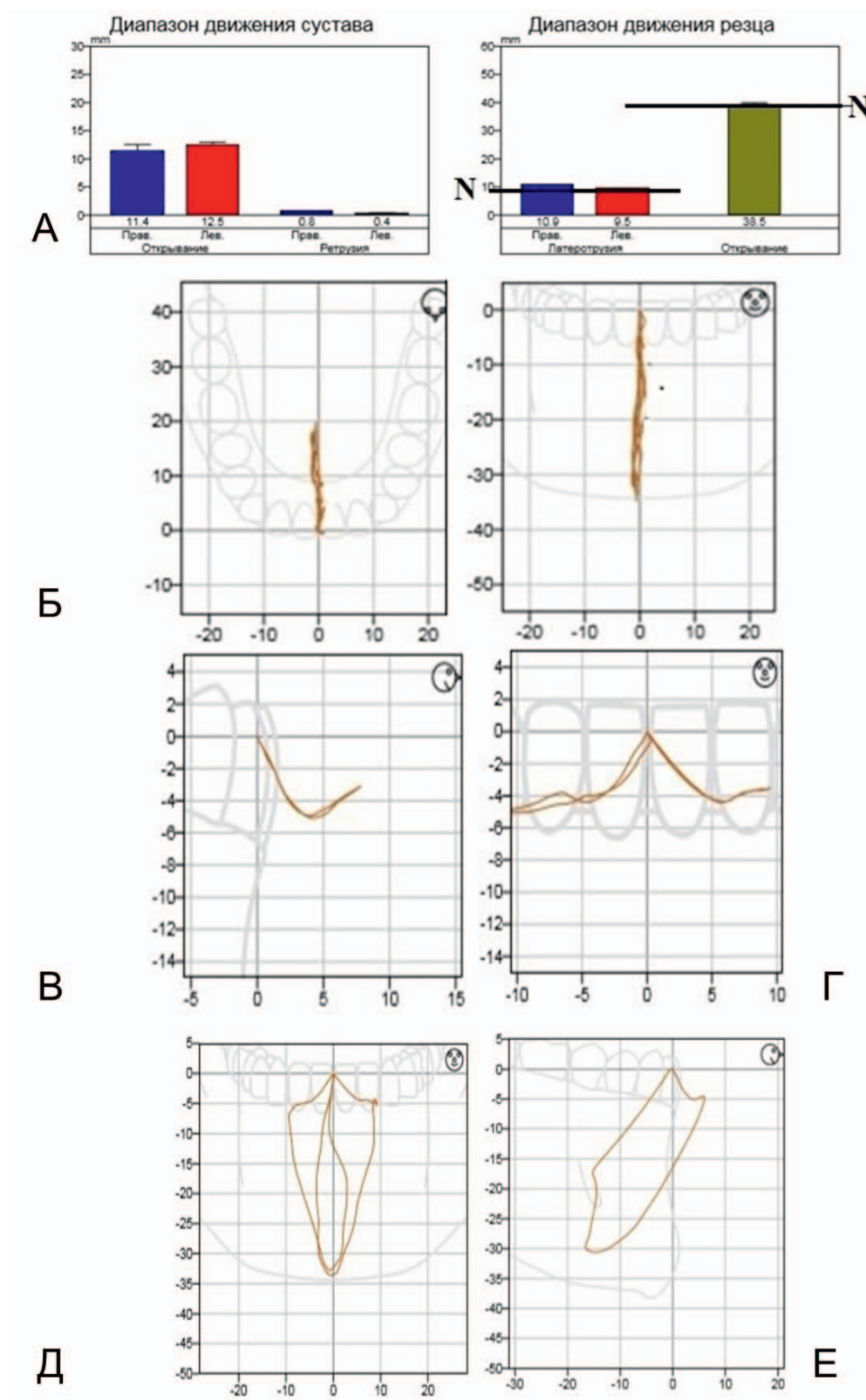


Рис. 9. Аксиография пациентки П. через 6 месяцев от начала лечения: А — диапазон движения сустава и резца; Б — открывание рта с девиацией; В — протрузия; Г — латеротрузия; Д — фронтальная диаграмма Посселта; Е — сакитальная диаграмма Посселта.

Fig. 9. Axiography of patient P. after 6 months of treatment: А — range of motion of joint and incisor; Б — opening mouth with deviation; В — protrusion; Г — laterotrusion; Д — frontal Posselt diagram; Е — sagittal Posselt diagram.

нако в последние десятилетия учеными была выявлена взаимосвязь патологии прикуса [11], частичного отсутствия зубов и вторичных деформаций окклюзии в развитии заболевания [12–15], что позволило влиять не только на симптомы, но и устранять причину возникновения артроза ВНЧС. В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы современные диагностические методы и комплексный подход в лечении пациентов с остеоартрозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай артроза височно-нижнечелюстного сустава демонстрирует необходимость комплексного использования компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, электромиографии и аксиографии в диагностике и лечении заболеваний ВНЧС, позволяет объективно анализировать результаты, оценить количественные и качественные характеристики работы жевательных мышц, движений нижней челюсти, что в итоге определяет оптимальную тактику

ведения пациента и контролируемый результат лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания — 12.11.2021 г.).

INFORMED CONSENT

Patient provided the informed voluntary consent for publication of the clinical case description and photographs in a medical journal, including its electronic version (signed on 12.11.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The author declares that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hosgor H. The relationship between temporomandibular joint effusion and pain in patients with internal derangement. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2019; 47(6): 940–944. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.010
2. Li D.T.S., Leung Y.Y. Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 459. DOI: 10.3390/diagnostics11030459
3. Ferneini E.M. Temporomandibular Joint Disorders (TMD). *J. Oral. Maxillofac Surg.* 2021; 79(10): 2171–2172. DOI: 10.1016/j.joms.2021.07.008
4. Wolford L.M., Galiano A. Adolescent internal condylar resorption (AICR) of the temporomandibular joint, part 1: A review for diagnosis and treatment considerations. *Cranio*. 2019; 37(1): 35–44. DOI: 10.1080/08869634.2017.1386752
5. Reda R., Zanza A., Cicconetti A., Bhandi S., Miccoli G., Gambarini G., Di Nardo D. Ultrasound Imaging in Dentistry: A Literature Overview. *J. Imaging*. 2021; 7(11): 238. DOI: 10.3390/jimaging7110238
6. Польшина В.И., Решетов И.В., Серова Н.С., Бабкова А.А., Лисавин А.А., Семенов П.Я., Рощина А.В. Комплексная лучевая диагностика у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2021; 11(1): 88–102. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-88-102
7. Бейнарович С.В., Филимонова О.И. Морфометрические особенности височно-нижнечелюстных суставов по данным магнитно-резонансных исследований у взрослых пациентов с дислокациями суставных дисков и нарушениями окклюзии фронтальных зубов. *Стоматология*. 2020; 99(6): 44–47. DOI: 10.17116/stomat20209906144
8. Teng H.D., Shu J.H., Sun T.H., Pan S.Y., Liu Z. Three-dimensional morphological changes in the temporomandibular joints of patients with anterior disc displacement with reduction. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021; 39(2): 203–208 (Chinese). DOI: 10.7518/hxkq.2021.02.012
9. Бекреев В.В., Иванов С.Ю., Буренчев Д.В., Груздева Т.А., Юркевич Р.И., Гарамян Б.Г. Определение ультразвуковых показателей строения и функции здорового височно-нижнечелюстного сустава. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018; 8(2): 24–29. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-24-29
10. Косырева Т.Ф., Тутуров Н.С., Катбех Имад Хишам, Лебедев В.Г., Донсков Д.В., Чхиквадзе Т.В. Диагностика и лечение дисфункций височно-нижнечелюстного сустава с использованием цифровых технологий. *Стоматология для всех*. 2020; 3(92): 56–61. DOI: 10.35556/idr-2020-3(92)56-60
11. Текучева С.В., Постников М.А., Персин Л.С. Применение ортодонтического аппарата собственной конструкции для лечения пациентов с мезиальной окклюзией в сочетании с аномалиями зубных рядов на раннем этапе смены зубов. Клинический случай. *Стоматология*. 2018; 97(4): 58–65. DOI: 10.17116/stomat20189704158

12. Шипика Д.В., Осташко А.А., Буренчев Д.В., Лян Д.В., Дробышев А.Ю. Клинический пример эффективности комплексного алгоритма диагностики и лечения пациентов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава с применением артроскопической хирургии. *Стоматология*. 2021; 100(4): 109–116. DOI: 10.17116/stomat2021100041109
13. Tamimi D., Jalali E., Hatcher D. Temporomandibular Joint Imaging. *Radiol. Clin. North. Am.* 2018; 56(1): 157–175. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.08.011
14. Serindere G., Aktuna Belgin C. MRI investigation of TMJ disc and articular eminence morphology in patients with disc displacement. *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.* 2021; 122(1): 3–6. DOI: 10.1016/j.jor-mas.2020.09.019
15. Azlağ Pekince K., Çağlayan F., Pekince A. The efficacy and limitations of USI for diagnosing TMJ internal derangements. *Oral. Radiol.* 2020; 36(1): 32–39. DOI: 10.1007/s11282-019-00376-3

REFERENCES

1. Hosgor H. The relationship between temporomandibular joint effusion and pain in patients with internal derangement. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2019; 47(6): 940–944. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.010
2. Li D.T.S., Leung Y.Y. Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 459. DOI: 10.3390/diagnostics11030459
3. Ferneini E.M. Temporomandibular Joint Disorders (TMD). *J. Oral. Maxillofac Surg.* 2021; 79(10): 2171–2172. DOI: 10.1016/j.joms.2021.07.008
4. Wolford L.M., Galiano A. Adolescent internal condylar resorption (AICR) of the temporomandibular joint, part 1: A review for diagnosis and treatment considerations. *Cranio*. 2019; 37(1): 35–44. DOI: 10.1080/08869634.2017.1386752
5. Reda R., Zanza A., Cicconetti A., Bhandi S., Miccoli G., Gambarini G., Di Nardo D. Ultrasound Imaging in Dentistry: A Literature Overview. *J. Imaging*. 2021; 7(11): 238. DOI: 10.3390/jimaging7110238
6. Polshina V.I., Reshetov I.V., Serova N.S., Babkova A.A., Lisavin A.A., Semyonov P.Ya., Roshchina A.V. Comprehensive radiology diagnostics in patients with temporomandibular joint (TMJ) dysfunction. *REJR*. 2021; 11(1): 88–102 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-88-102
7. Beinarovich S.V., Filimonova O.I. Morphometric features of the temporomandibular joints according to MR studies in adult patients with dislocations of the articular discs and malocclusion of the anterior teeth. *Stomatologiya*. 2020; 99(6): 44–47 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat20209906144
8. Teng H.D., Shu J.H., Sun T.H., Pan S.Y., Liu Z. Three-dimensional morphological changes in the temporomandibular joints of patients with anterior disc displacement with reduction. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021; 39(2): 203–208 (Chinese). DOI: 10.7518/hxkq.2021.02.012
9. Bekreev V.V., Ivanov S.U., Burenchev D.V., Gruzdeva T.A., Yurkevich R.I., Gharamyan B.G. Normal temporomandibular joint structure and function determined by ultrasound. *REJR*. 2018; 8(2): 24–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-24-29
10. Kosyreva T.F., Tuturov N.S., Katbekh I.Kh., Lebedev V.G., Donskov D.V., Chkhikvadze T.V. Diagnostics and treatment of temporomandibular joint dysfunctions using digital technologies. *International Dental Review*. 2020; 3(92): 56–61 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35556/idr-2020-3(92)56-60
11. Tekucheva S.V., Postnikov M.A., Persin L.S. Early orthodontic treatment of the patients with Class III malocclusion combined with the arches discrepancies using the own design appliance. Clinical case. *Stomatologiya*. 2018; 97(4): 58–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat20189704158
12. Shipika D.V., Ostashko A.A., Burenchev D.V., Lyan D.V., Drobyshev A.Y. Clinical example of complex diagnostic and treatment of patient with temporomandibular joint internal derangements with arthroscopic surgery. *Stomatologiya*. 2021; 100(4): 109–116 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat2021100041109
13. Tamimi D., Jalali E., Hatcher D. Temporomandibular Joint Imaging. *Radiol. Clin. North. Am.* 2018; 56(1): 157–175. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.08.011
14. Serindere G., Aktuna Belgin C. MRI investigation of TMJ disc and articular eminence morphology in patients with disc displacement. *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.* 2021; 122(1): 3–6. DOI: 10.1016/j.jor-mas.2020.09.019
15. Azlağ Pekince K., Çağlayan F., Pekince A. The efficacy and limitations of USI for diagnosing TMJ internal derangements. *Oral. Radiol.* 2020; 36(1): 32–39. DOI: 10.1007/s11282-019-00376-3

ВКЛАД АВТОРОВ

Потапов В.П.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Пышкина Ю.С.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие цели.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение лучевых исследований и сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Исламова Э.Ш.

Разработка концепции — развитие цели.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение лучевых исследований и сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Мальцева А.В.

Разработка концепции — развитие цели.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение лечения и сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациента.

Моисеенкова Л.А.

Разработка концепции — развитие цели.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Potapov V.P.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Pyshkina Y.S.

Conceptualisation — concept statement; development of objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, imaging study, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout; preparation, writing and presentation of the published paper.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Islamova E.Sh.

Conceptualisation — development of objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, imaging study, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, preparation, writing of the published paper.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Maltseva A.V.

Conceptualisation — development of objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, giving treatment and data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, preparation, writing of the published paper.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Study resourcing — granting the patient.

Moiseenkova L.A.

Conceptualisation — development of objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation of the published paper.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Потапов Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0783-5222>

Пышкина Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7241-6828>

Контактная информация: e-mail: pyshkina@yandex.ru; тел.: +7 (927) 2669257;

ул. 22 Партсъезда, д. 225, г. Самара, 443124, Россия

Исламова Эльмира Шамильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9755-9414>

Мальцева Арина Викторовна — врач — стоматолог-ортопед государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская стоматологическая поликлиника № 3».

<https://orcid.org/0000-0001-5720-0992>

Моисеевская Людмила Алексеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2402-1597>

Vladimir P. Potapov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Orthopaedic Dentistry of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0783-5222>

Yuliya S. Pyshkina — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7241-6828>

Contact information: e-mail: pyshkina@yandex.ru; tel.: +7 (927) 2669257;

Partsiezda str., 22, 225, Samara, 443124, Russia.

Elmira Sh. Islamova — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof. of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9755-9414>

Arina V. Maltseva — orthopaedist of the Samara Dental Clinic No 3.

<https://orcid.org/0000-0001-5720-0992>

Lyudmila A. Moiseenkova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Orthopaedic Dentistry of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2402-1597>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ РЕНТГЕНОСКОПИИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АХАЛАЗИИ КАРДИИ

А. Н. Анипченко¹, Е. В. Черногорова², А. С. Аллахвердян^{1,*}, Н. Н. Анипченко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Рентгеноскопия пищевода и желудка позволяет достоверно оценить характерные рентгенологические критерии ахалазии кардии (АК), которые лежат в основе классификации заболевания по стадиям. Стадия АК является одним из ключевых факторов, определяющих тактику лечения, в том числе выбор конкретного вида оперативного вмешательства. Вместе с тем до настоящего момента не разработан стандарт методики выполнения и интерпретации рентгеноскопии пищевода и желудка при АК.

Цель исследования — разработать унифицированный протокол выполнения и интерпретации рентгеноскопии пищевода и желудка при АК и алгоритм постановки диагноза АК по данным рентгеноскопии пищевода и желудка, что позволит определить соответствующую хирургическую тактику.

Методы. Разработанный алгоритм был применен при исследовании 104 пациентов. Исследования проводились с помощью рентгеновского аппарата Duodiagnost производства Philips с дистанционным управлением. Рабочее место рентгенолаборанта было оборудовано персональным компьютером, идентификатором цифровых кассет (ID) и дигитайзером — сканирующим устройством. Для рентгенологических исследований применялась пленка Drystardt 5000B (производитель AGFA). Описание рентгенологических исследований проводилось врачом-рентгенологом в отдельном кабинете, оборудованном двумя рабочими станциями.

Результаты. Разработан протокол проведения рентгеноскопии пищевода и желудка у пациентов с АК и чек-лист описания рентгеноскопии при АК.

Закключение. Разработанный алгоритм диагностики ахалазии кардии по данным рентгеноскопии пищевода и желудка показал высокую эффективность, позволяя не только уточнить стадию заболевания и, следовательно, правильно выбрать тактику лечения и метод хирургического вмешательства, но и обеспечивая объективный контроль динамики развития болезни после операции. Кроме того, внедрение в повсеместную практику врачей-рентгенологов разработанного алгоритма позволит обеспечить преемственность в лечении пациентов с АК на всех этапах их сопровождения в лечебных учреждениях разных уровней от постановки диагноза до динамического контроля за состоянием пациента после хирургического лечения в специализированных центрах.

Ключевые слова: ахалазия кардии, рентгеноскопия пищевода и желудка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Анипченко А.Н., Черногорова Е.В., Аллахвердян А.С., Анипченко Н.Н. Современные возможности и роль рентгеноскопии пищевода и желудка при выборе хирургической тактики лечения ахалазии кардии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 123–131. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-123-131>

Поступила 15.05.2022

Принята после доработки 03.06.2022

Опубликована 29.08.2022

CURRENT ROLE AND POTENTIAL OF OESOPHAGEAL AND GASTRIC FLUOROSCOPY IN THE CHOICE OF SURGICAL TREATMENT FOR ACHALASIA OF CARDIA

Alexey N. Anipchenko¹, Elena V. Chernogorova², Alexander A. Allakhverdyan¹, Natalya N. Anipchenko²

¹*Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Delegatskaya str. 20–1, Moscow, 127473, Russia*

²*Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Shchepkina str. 61/2, Moscow, 129110, Russia*

ABSTRACT

Background. Fluoroscopy of the esophagus and stomach provides a reliable assessment of the specific radiological criteria for achalasia (of cardia), which underlie the classification of the disease by stages. The stage of achalasia is one of the key factors to determine the management of treatment, including the choice of a specific type of surgical intervention. However, no methodological standards for performing and interpreting fluoroscopy of the esophagus and stomach in achalasia have been developed.

Objectives. Creation of a unified protocol for performing and interpreting fluoroscopy of esophagus and stomach in achalasia and development of an algorithm for diagnosing achalasia based on fluoroscopy of the esophagus and stomach, which will help to determine the appropriate surgery.

Methods. The developed algorithm was applied in a study of 104 patients. The examination was carried out using Duodiagnost X-ray machine by Philips, equipped with a remote control. The X-ray technician's workplace was toolled with a personal computer, a digital identifier (ID) and a digitizer-scanning device. Drystartd 5000B film (by AGFA) was used for X-ray examinations. The description of X-ray examination was carried out by a radiologist in a separate office equipped with two workstations.

Results. A protocol for fluoroscopy of the esophagus and stomach in patients with achalasia and a checklist for the description of fluoroscopy in achalasia have been developed.

Conclusion. The developed algorithm for diagnosing achalasia of cardia based on fluoroscopy of the esophagus and stomach showed its high efficiency for clarifying the stage of the disease, and, consequently, choosing the right treatment and method of surgical intervention, as well as for providing objective control over the dynamics of the disease after surgery. In addition, the introduction of the developed algorithm into the widespread practice of radiologists will ensure continuity at all stages of treatment of patients with achalasia in different medical institutions: from diagnosis to dynamic monitoring of the patient's condition after surgical treatment in specialized centers.

Keywords: achalasia of cardia, fluoroscopy of esophagus and stomach

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Anipchenko A.N., Chernogorova E.V., Allakhverdyan A.S., Anipchenko N.N. Current Role and Potential of Oesophageal and Gastric Fluoroscopy in the Choice of Surgical Treatment for Achalasia of Cardia. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 123–131. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-123-131>

Received 15.05.2022

Adopted after revision 03.06.2022

Published 29.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Ахалазия кардии (АК) в настоящее время может быть объективно диагностирована только с помощью рентгеноскопии пищевода и желудка, которая позволяет достоверно оценить характерные рентгенологические критерии данного заболевания [1–3]. Именно рентгенологические критерии лежат в основе классификации АК по стадиям заболевания [4–6]. Стадия АК, в свою очередь, является одним из ключевых факторов, определяющих тактику лечения АК в целом и выбор конкретного вида оперативного вмешательства в частности [1, 7].

При этом до настоящего момента не разработан стандарт методики выполнения и интерпретации рентгеноскопии пищевода и желудка при АК [3, 7–9]. Рентгеноскопия является динамическим исследованием, поэтому рентгенологическую картину врач-рентгенолог анализирует непосредственно во время исследования, выполняя контрольные снимки лишь в те моменты, которые именно ему кажутся информативными. Большинство рентгеновских аппаратов не оснащены функцией записи рентгеноскопии, а там, где есть такая возможность, эту функцию, по обыкновению, не используют. Поэтому клиницистам приходится ориентироваться только на описательную часть и рентгеновские снимки.

Таким образом, для диагностики, выбора хирургической тактики и оценки эффективности лечения АК необходимо разработать строго регламентированный протокол выполнения рентгеноскопии пищевода и интерпретации ее результатов.

Цель исследования — разработать унифицированный протокол выполнения и интерпретации рентгеноскопии пищевода и желудка при АК и алгоритм постановки диагноза АК по данным рентгеноскопии пищевода и желудка, что позволит определить соответствующую хирургическую тактику.

МАТЕРИАЛЫ

Разработанный нами алгоритм был применен при исследовании 104 пациентов. Исследования проводились с помощью рентгеновского аппарата Duodiagnost производства Philips с дистанционным управлением. Рабочее место рентге-

нолаборанта было оборудовано персональным компьютером, идентификатором цифровых касет (ID) и дигитайзером — сканирующим устройством. Для рентгенологических исследований применялась пленка Drystardt 5000B (производитель AGFA). Описание рентгенологических исследований проводилось врачом-рентгенологом в отдельном кабинете, оборудованном двумя рабочими станциями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сотрудничество с теми врачами-рентгенологами, которые не только обладали большим опытом в классической рентгенологии грудной клетки, но и имели возможность проводить исследование пациентов до операции и осуществлять рентгенологический контроль за ними в послеоперационном периоде, позволило разработать строго определенный протокол проведения рентгеноскопии пищевода и желудка у пациентов с АК.

Кроме того, был разработан чек-лист описания рентгеноскопии при АК (рис. 1).

Из множества предложенных в мире классификаций, с точки зрения применения в практической медицине, наиболее удачной оказалась классификация АК академика АН СССР Б.В. Петровского (1967 г.), которому удалось с удивительной точностью подразделить течение заболевания на четыре стадии и их описать. Следует отметить, что академик Б.В. Петровский избрал именно рентгенологические признаки заболевания для стадирования АК. Однако в описании рентгенологических критериев каждой стадии представлены общие, нечеткие фразы. Мы предлагаем дополнить их четкими критериями рентгенологической картины (рис. 2).

При первой и второй стадии заболевания еще отсутствуют фиброзные изменения в стенке пищевода и патологические изменения имеют больше функциональный характер. Поэтому при решении вопроса о хирургическом лечении на первой и второй стадиях АК целесообразно рентгенологическую диагностику дополнять манометрией. Начиная с третьей стадии АК рентгенологический диагноз, как правило, не вызывает никаких сомнений. Кроме того, это уже не функциональная стадия. В стенке пищевода имеются

Чек-лист описания рентгеноскопии пищевода и желудка при ахалазии кардии

1. Ф.И.О. пациента _____
2. Номер истории болезни _____
3. Дата исследования _____
4. Исследование до операции _____
5. Исследование после операции (какой операции) и на какие сутки после операции _____
6. Примечания _____

№ п/п	Критерии оценки	Результаты оценки
1.	Ширина пищевода в двух самых широких местах в сантиметрах.	Над сужением пищевода: ____ см, располагается на уровне
2.	Количество патологических изгибов позвоночника у пациента.	Да/нет Если да, то указать количество и расположение 1. _____ 2. _____
3.	Наличие сужения наддиафрагмального и абдоминального отдела пищевода (нужное подчеркнуть)	а) воронкообразное; б) конусовидное
4.	Общая протяженность сужения пищевода, указанная в сантиметрах	Измерение проводится от начала сужения в пищеводе до кардиального отдела желудка:
5.	Протяженность сужения пищевода над диафрагмой, указанная в сантиметрах	
6.	Измерить в градусах патологические изгибы и угол Гисса	
7.	Состояние стенки пищевода	
8.	Газовый пузырь желудка (нужное подчеркнуть)	а) есть, соответствует норме; б) есть, но слабо выражен; в) отсутствует
9.	Длительная задержка раскрытия кардии (нужное подчеркнуть)	а) есть; б) нет
10.	Двигательная активность пищевода (нужное подчеркнуть)	- отсутствует; - вялая; - нормальная; - усиленная; - сегментарная спастическая; - дивертикулы пищевода
11.	Содержимое пищевода (нужное подчеркнуть)	- отсутствует; - жидкость, слизь; - пищевые массы
12.	Наличие ГПОД	а) да (какая?) б) нет
13.	Дуоденально-гастральный рефлюкс (нужное подчеркнуть)	а) да б) нет
14.	Состояние легких: пневмония? Фиброз? Ателектазы?	
15.	Состояние других органов и структур грудной клетки	
16.	Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки	

Рентгенологический диагноз:

Примечание:

Рис. 1. Чек-лист описания рентгеноскопии пищевода и желудка при ахалазии кардии.
Fig. 1. Checklist of fluoroscopy of the esophagus and stomach for achalasia of cardia.

Первая стадия	Вторая стадия	Третья стадия	Четвертая стадия
1. есть сужение над диафрагмального и дистального отдела пищевода, но нет воронкообразной или конусовидной деформации терминального отдела пищевода; 2. расширение пищевода равномерное и незначительное; 3. волны перистальтики выглядят практически как в норме, но ослабевают в терминальном отделе пищевода; 4. раскрытие суженного участка кардии происходит замедленно и кардия смыкается после полного опорожнения пищевода от бариевой взвеси; 5. пищевод натощак пустой; 6. газовый пузырь желудка соответствует норме.	1. есть воронкообразная или конусовидная деформация терминального отдела пищевода; 2. расширение пищевода над стенотической частью 4-5 см; 3. отсутствуют S-образные деформации пищевода; 4. перистальтика есть, но изменена (замедленная, усиленная, сегментарная и т.д.); 5. раскрытие суженного участка кардии происходит замедленно и кардия смыкается после полного опорожнения пищевода от бариевой взвеси; 6. пищевод натощак пустой; 7. газовый пузырь желудка в норме или уменьшен.	1. есть воронкообразная или конусовидная деформация терминального отдела пищевода; 2. расширение пищевода над стенотической частью 6-8 см; 3. есть S-образные деформации пищевода; 4. перистальтика есть, но сильно ослаблена; 5. опорожнение пищевода происходит замедленно и лишь частично, после почти полного заполнения расширенного пищевода бариевой взвесью; 6. пищевод натощак заполнен жидкостью, остатками пищевых масс; 7. газовый пузырь желудка отсутствует.	1. есть воронкообразная или конусовидная деформация терминального отдела пищевода; 2. расширение пищевода тотальное и более 6-8 см. Пищевод представляет собой «бесформенный мешок»; 3. S-образные деформации пищевода есть, но из-за выраженного расширения пищевода сглажены; 4. перистальтики пищевода нет; 5. опорожнение пищевода происходит крайне медленно и только при применении пациентом специальных приемов, которыми он сам пользуется для проглатывания пищи (натуживание, заглатывание воздуха); 6. пищевод натощак заполнен жидкостью; остатками пищевых масс; 7. газовый пузырь желудка отсутствует.

Рис. 2. Рентгенологические критерии стадий развития ахалазии кардии, переработанные и дополненные.

Fig. 2. Radiological criteria for stages of achalasia, revised and supplemented.

рубцовые изменения. Поэтому нет смысла выполнять манометрию пищевода.

Для оптимизации рентгенологической диагностики нами был разработан алгоритм диагностики ахалазии кардии (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Стоит отметить, что не все перечисленные рентгенологические критерии в каждой стадии заболевания могут быть в наличии. Диагноз выставляется по наибольшему количеству совпавших пунктов. Разработанный нами алгоритм рентгенологической диагностики позволяет врачу-рентгенологу, отмечая признаки в чек-листе ответами «ДА/НЕТ», легко определить стадию АК.

Затем в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, выполняя контрольные исследования в соответствии с определенным протоколом, специалист имеет возможность объективно оценить рентгенологическую динамику заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм диагностики ахалазии кардии по данным рентгеноскопии пищевода и желудка показал свою высокую эффективность, позволяя не только уточнить стадию

заболевания, а следовательно, правильно выбрать тактику лечения и метод хирургического вмешательства, но и обеспечивая объективный контроль динамики развития болезни после операции. Кроме того, внедрение в повсеместную практику врачей-рентгенологов разработанного алгоритма позволило бы обеспечить преемственность в лечении пациентов с АК на всех этапах их сопровождения в лечебных учреждениях разных уровней от постановки диагноза до динамического контроля за состоянием пациента после хирургического лечения в специализированных центрах.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва) № 9 от 12.10.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. (Shchepkina str., 61/2, Moscow), No. 9 dated October 12, 2017.

Алгоритм диагностики ахалазии кардии (АК) по данным рентгеноскопии пищевода и желудка

Стадия АК	Критерии постановки диагноза	
1	Есть сужение наддиафрагмального и дистального отдела пищевода, но нет воронкообразной или конусовидной деформации терминального отдела пищевода	да/нет
	Расширение пищевода равномерное и незначительное	да/нет
	Волны перистальтики выглядят практически как в норме, но ослабевают в терминальном отделе пищевода	да/нет
	Раскрытие суженного участка кардии происходит замедленно и кардия смыкается после полного опорожнения пищевода от бариевой взвеси	да/нет
	Пищевод натощак пустой	да/нет
	Газовый пузырь желудка как в норме	да/нет
2	Есть воронкообразная или конусовидная деформация терминального отдела пищевода	да/нет
	Расширение пищевода над стенотической частью 4-5 см	да/нет
	Отсутствуют S-образная деформация пищевода	да/нет
	Перистальтика есть, но отличается от нормы (замедленная, усиленная, сегментарная и т.д.)	да/нет
	Раскрытие суженного участка кардии происходит замедленно, кардия смыкается после полного опорожнения пищевода от бариевой взвеси	да/нет
	Пищевод натощак пустой	да/нет
3	Газовый пузырь желудка в норме или уменьшен	да/нет
	Есть воронкообразная или конусовидная деформация терминального отдела пищевода	да/нет
	Расширение пищевода над стенотической частью 6-8 см	да/нет
	Есть S-образная деформация пищевода	да/нет
	Перистальтика есть, но сильно ослаблена	да/нет
	Опорожнение пищевода происходит замедленно и лишь частично, после почти полного заполнения расширенного пищевода бариевой взвесью	да/нет
4	Пищевод натощак заполнен жидкостью, остатками пищевых масс	да/нет
	Газовый пузырь желудка отсутствует	да/нет
	Есть воронкообразная или конусовидная деформация терминального отдела пищевода	да/нет
	Расширение пищевода тотальное и более 6-8 см. Пищевод представляет собой «бесформенный мешок»	да/нет
	S-образные деформации пищевода есть, но из-за выраженного расширения пищевода сглажены	да/нет
	Перистальтики пищевода нет	да/нет
	Опорожнение пищевода происходит крайне медленно и только при применении пациентом специальных приемов, которыми он пользуется для проглатывания пищи (натуживание, заглатывание воздуха)	да/нет
	Пищевод натощак заполнен жидкостью, остатками пищевых масс	да/нет
	Газовый пузырь желудка отсутствует	да/нет

Рис. 3. Алгоритм диагностики ахалазии кардии по данным рентгеноскопии пищевода и желудка.

Fig. 3. Algorithm for diagnosing achalasia based on fluoroscopy of esophagus and stomach.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akaishi T., Nakano T., Machida T., Abe M., Takayama S., Koseki K., Kamei T., Fukudo S., Ishii T. Clinical Usefulness of endoscopy, barium fluoroscopy, and chest computed tomography for the correct diagnosis of achalasia. *Intern Med.* 2020; 59(3): 323–328. DOI: 10.2169/internalmedicine.3612-19
2. Анипченко А.Н., Аллахвердян А.С. Диагностика и лечение ахалазии кардии: клиническая лекция. *Московский хирургический журнал.* 2018; 4(62): 5–13. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.4.5-13
3. O'Neill O.M., Johnston B.T., Coleman H.G. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(35): 5806–5812. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5806
4. Stavropoulos S.N., Friedel D., Modayil R., Parkman H.P. Diagnosis and management of esophageal achalasia. *BMJ.* 2016; 354: i2785. DOI: 10.1136/bmj.i2785
5. Moonen A., Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(6): 484–490. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000137
6. Ishii T., Akaishi T., Abe M., Takayama S., Koseki K., Kamei T., Nakano T. Importance of barium swallow test and chest CT scan for correct diagnosis of achalasia in the primary care setting. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2019; 247(1): 41–49. DOI: 10.1620/tjem.247.41
7. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. Timed barium swallow: diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113(2): 196–203. DOI: 10.1038/ajg.2017.370
8. Pohl D., Tutuian R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2007; 16(3): 297–303.
9. Laurino-Neto R.M., Herbella F., Schlottmann F., Patti M. Evaluation of esophageal achalasia: from symptoms to the Chicago classification. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2018; 31(2): e1376. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1376

REFERENCES

1. Akaishi T., Nakano T., Machida T., Abe M., Takayama S., Koseki K., Kamei T., Fukudo S., Ishii T. Clinical Usefulness of endoscopy, barium fluoroscopy, and chest computed tomography for the correct diagnosis of achalasia. *Intern Med.* 2020; 59(3): 323–328. DOI: 10.2169/internalmedicine.3612-19
2. Anipchenko A.N., Allahverdyan A.S. Diagnosis and treatment of cardiac chaliasia: clinical lecture. *Moscow Surgical Journal.* 2018; 4(62): 5–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.4.5-13
3. O'Neill O.M., Johnston B.T., Coleman H.G. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(35): 5806–5812. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5806
4. Stavropoulos S.N., Friede ID., Modayi R., Parkman H.P. Diagnosis and management of esophageal achalasia. *BMJ.* 2016; 354: i2785. DOI: 10.1136/bmj.i2785
5. Moonen A., Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(6): 484–490. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000137. PMID: 24926623
6. Ishii T., Akaishi T., Abe M., Takayama S., Koseki K., Kamei T., Nakano T. Importance of barium swallow test and chest CT scan for correct diagnosis of achalasia in the primary care setting. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2019; 247(1): 41–49. DOI: 10.1620/tjem.247.41
7. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. Timed barium swallow: diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113(2): 196–203. DOI: 10.1038/ajg.2017.370
8. Pohl D., Tutuian R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2007; 16(3): 297–303.
9. Laurino-Neto R.M., Herbella F., Schlottmann F., Patti M. Evaluation of esophageal achalasia: from symptoms to the Chicago classification. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2018; 31(2): e1376. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1376

ВКЛАД АВТОРОВ**Анипченко А.Н.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка рисунков.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Черногорова Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Аллахвердян А.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Анипченко Н.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных, интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Anipchenko A.N.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout; creating figures.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Chernogorova E.V.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Astakhova E.O.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Allakhverdyan A.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout, making the final version of the manuscript.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Anipchenko N.N.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout, making the final version of the manuscript.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Анипченко Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, профессор кафедры торакальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6543-8498>

Черногорова Елена Владимировна — врач-рентгенолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

<https://orcid.org/0000-0002-8689-2235>

Аллахвердян Александр Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой торакальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>

Контактная информация: e-mail: allakhverdyan@rambler.ru;

ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

Анипченко Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

<https://orcid.org/0000-0002-5386-1336>

Alexey N. Anipchenko — Cand. Sci. (Med.), Prof. Department of Thoracic Surgery of the Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-6543-8498>

Elena V. Chernogorova — Radiologist, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-8689-2235> <https://orcid.org/0000-0002-8689-2235>

Alexander A. Allakhverdyan* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Thoracic Surgery of the Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>

Contact information: e-mail: allakhverdyan@rambler.ru;
Delegatskaya str. 20–1, Moscow, 127473, Russia

Natalya N. Anipchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-5386-1336>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

