

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
29
Vol.

№ 6, 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, №6, 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, #6, 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:	17.12.2022

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. Abdulkherimov — *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 December 2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С.Б. Бережанская, М.Х. Абдурагимов

Диагностическое значение уровня эритропоэтина в пуповинной крови при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга: клиническое наблюдательное кросс-секционное исследование ····· 14

А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская, А.Ю. Муратова, А.В. Арутюнов

Клиническая и иммунологическая оценка эффективности применения препарата на основе листьев эвкалипта при лечении хронического пародонтита: рандомизированное интервенционное продольное клиническое исследование ····· 26

Т.И. Конарева, Ю.П. Малышев, В.В. Голубцов

Исходы интенсивного лечения и различия выживших и умерших пациентов в состоянии терминальной комы: ретроспективное обсервационное исследование ····· 41

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Г.М. Могильная, Е.В. Фомичева, К.И. Мелконян

Особенности заживления термической раны в условиях стимуляции неоколлагеногенеза: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование ····· 53

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Х.А. Айвазян, Е.Д. Кузьминых, Т.В. Шевченко, Ю.А. Степанова, О.И. Жаворонкова, Д.А. Ионкин, В.С. Широков, А.В. Готов, Б.Н. Гурминов, А.В. Чжао

Ошибки в диагностике и лечении билиарных цистаденом и цистаденокарцином: клинические случаи ····· 67

М.М. Тлиш, М.И. Глузмин, Н.Л. Сычева, М.Е. Шавилова, В.В. Лазарев, А.Г. Шевченко

Случай аутодеструктивного дерматоза, имитирующего гангренозную пиодермию: клинический случай ····· 84

Katsiaryna M. Surmach, Tatsiana I. Balabanovich, Michail R. Malkin

COVID-19 — associated coagulopathy: a clinical case ····· 96

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

В.М. Покровский, А.Н. Арделян, Б.С. Ташу, Н.А. Арутюнян, О.Я. Щербаков, С.С. Пилипенко, Д.А. Почешхова

Анодный блок в оценке изменения проводимости нерва у наркотизированной крысы: доклиническое нерандомизированное экспериментальное исследование ····· 107

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Sofia B. Berezhanskaya, Marina K. Abduragimova

Clinical Observational Cross-Sectional Study ····· 14

Anna A. Zub, Tatyana V. Gayvoronskaya, Anna Yu. Muratova, Armenak V. Arutyunov

Clinical and Immunological Efficacy of an Eucalyptus Leaf Preparation in Chronic Periodontitis Treatment: A Randomized Interventional Longitudinal Clinical Study ····· 26

Tatyana I. Konareva, Yuriy P. Malyshev, Vladislav V. Golubtsov

Intensive care outcomes and differences between survivors and deceased patients in a terminal coma: A retrospective observational study ····· 41

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Galina M. Mogilnaya, Evgeniya V. Fomicheva, Karina I. Melkonian

Thermal Injury Healing in the Context of Neocollagenogenesis Induction: Preclinical Randomized Experimental Study ····· 53

CLINICAL CASES

Khachik A. Ayvazyan, Ekaterina D. Kuzminikh, Tatyana V. Shevchenko, Yulia A. Stepanova, Olga I. Zhavoronkova, Dmitry A. Ionkin, Vadim S. Shirokov, Andrey V. Glotov, Beslan N. Gurmikov, Aleksey V. Zhao

Diagnostic and treatment errors in biliary cystadenomas and cystadenocarcinomas: Clinical cases ····· 67

Marina M. Tlish, Mihail I. Gluzmin, Natal'ja L. Sycheva, Marina E. Shavilova, Veniamin V. Lazarev, Aleksey G. Shevchenko

Self-destructive dermatosis mimicking pyoderma gangrenosum: A clinical case ····· 84

Katsiaryna M. Surmach, Tatsiana I. Balabanovich, Michail R. Malkin

COVID-19 — associated coagulopathy: a clinical case ····· 96

SHORT COMMUNICATIONS

Vladimir M. Pokrovskiy, Alexandr N. Ardelyan, Bela S. Tashu, Nanar A. Arutyunyan, Oleg Y. Sherbakov, Stanislav S. Pilipenko, Darina. Pocheshkhova

Anodal block in evaluation of nerve conduction changes in anesthetized rats: preclinical non-randomized experimental study ····· 107

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С. Б. Бережанская, М. Х. Абдурагимова*

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

АННОТАЦИЯ

Введение. В последние годы особое внимание привлечено к эритропоэтину по причине открытия важных негематологических эффектов. Эритропоэтин признан плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе. Во время гипоксии плода доминирующая продукция эритропоэтина перекладывается на плаценту, и там начинается его активный синтез с целью защиты мозга, сердца и других жизненно важных органов от пагубных последствий тяжелой гипоксии.

Цель исследования — определить зависимость уровня эритропоэтина в артерии и вене пуповины от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

Методы. Проведено клиническое наблюдательное кросс-секционное исследование на базе родильного дома, отделений патологии новорожденных и педиатрических отделений № 1 и 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование включены 184 новорожденных со среднетяжелым (II группа, $n = 78$) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (III группа, $n = 42$). I группу составили 64 ребенка без признаков поражения центральной нервной системы в раннем неонатальном периоде, среди которых, с учетом материнской документации, 40 новорожденных выделены в группу угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии. Исследование концентрации эритропоэтина в пуповинной крови проводили раздельно в артерии и вене пуповины набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации эритропоэтина в сыворотке крови «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ». Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2019 (Microsoft, США), Statistica версии 12.5 (IBM, США), SPSS27.001.

Результаты. Определены концентрации эритропоэтина в крови артерии и вены пуповины в группах новорожденных в зависимости от степени тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Показана взаимосвязь между показателями кровотока в системе «мать—плацента—плод» в сроке 36–40 недель гестации, выступающими в качестве важных антенатальных предикторов поражения центральной нервной системы, и значениями эритропоэтина в артериальной и венозной пуповинной крови как диагностических маркеров.

Заключение. Тяжесть церебральных нарушений определяется высоким уровнем эритропоэтина, в то же время снижение его уровня на фоне крайне тяжелого церебрально-го дефицита позволяет прогнозировать инвалидизирующую патологию.

Ключевые слова: эритропоэтин, гипоксия, головной мозг, пуповинная кровь, плацента

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бережанская С.Б., Абдурагимова М.Х. Диагностическое значение уровня эритропоэтина в пуповинной крови при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга: клиническое наблюдательное кросс-секционное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 14–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-14-25>

Поступила: 29.04.2022

Получена после доработки: 30.08.2022

Принята к публикации: 13.10.2022

DIAGNOSTIC VALUE OF ERYTHROPOIETIN LEVELS IN UMBILICAL CORD BLOOD IN HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN INJURY: CLINICAL OBSERVATIONAL CROSS-SECTIONAL STUDY

Sofia B. Berezhanskaya, Marina K. Abduragimova*

Rostov State Medical University

Nakhichevansky lane, 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

ABSTRACT

Background. In recent years erythropoietin has received particular attention due to the discovery of its important non-haematological effects. Erythropoietin is recognized as a pluripotent glycoprotein, manifesting neurotropic and neuroprotective properties as well as participating in angio-, neuro- and oligodendrogenesis, interferes with the effects of hypoxia-ischemia, oxidative stress and associated with them inflammation and apoptosis in the brain. During fetal hypoxia, the dominant production of erythropoietin switches to the placenta, starting its active synthesis to protect the brain, heart and other vital organs from harmful effects of severe hypoxia.

Objectives. The study was aimed at determining the correlation between the severity of hypoxic ischemic brain injury and erythropoietin level in the artery and vein of the umbilical cord.

Methods. A clinical observational cross-sectional study was conducted on the basis of the Maternity Hospital, Neonatal Pathology and Pediatric Departments №1 and №2 of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics under the auspices of Rostov State Medical University, Russian Federation. The study included 184 newborns with moderate (group II, $n = 78$) and severe hypoxic ischemic injury of the central nervous system (group III, $n = 42$). Group I consisted of 64 children without signs of central nervous system injury in the early neonatal period. Among which, following the maternal medical histories, 40 newborns were allocated to the group with the apparent development of delayed manifestation of neurological pathology. The evaluation of erythropoietin concentration in the umbilical cord blood was conducted separately in the artery and vein with Erythropoietin-EIA-BEST, a set of reagents for the enzyme-linked determination of erythropoietin concentration in the blood serum. Statistical analysis was carried out via MS Excel 2019 (Microsoft, USA), Statistica 12.5, (IBM, USA), SPSS27.001.

Results. Erythropoietin concentrations in the blood of the artery and vein of the umbilical cord in the groups of newborns were determined according to the severity of hypoxic-ischemic brain injury. The authors of the study showed the correlation between the “maternal-placental-fetal” blood flow at 36–40 weeks of gestation, which parameters are important antenatal predictors

of the central nervous system injury, and the values of erythropoietin in arterial and venous umbilical cord blood as diagnostic markers.

Conclusion. The severity of cerebral abnormalities is determined by a high level of erythropoietin, while a decrease in erythropoietin level with severe cerebral deficit can mark a disabling injury.

Keywords: erythropoietin, hypoxia, brain, umbilical cord blood, placenta

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

For citation: Berezhanskaya S.B., Abduragimova M.K. Diagnostic Value of Erythropoietin Levels in Umbilical Cord Blood in Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Clinical Observational Cross-Sectional Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 14–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-14-25>

Received: 29.04.2022

Received after revision: 30.08.2022

Accepted: 13.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэтин (ЕРО) известен уже более ста лет как гемопоэтический фактор (гормон эритропоэза), компенсирующий гипоксию различного генеза за счет увеличения продукции эритроцитов в костном мозге [1–4].

Эритропоэтин в первую очередь отвечает за регуляцию образования эритроцитов у взрослых, новорожденных и плода. Во время беременности уровни ЕРО в материнской сыворотке увеличиваются линейно с 16 до 65 мМЕ/мл, чтобы удовлетворить потребности кроветворения. В эмбриональном периоде ЕРО в основном продуцируется в печени плода, экспрессия его в почках наблюдается после 17-й недели гестации. После рождения при нормоксии синтез ЕРО локализован преимущественно в перитубулярных и тубулярных клетках почек [5–7].

При определенных ситуациях, в частности при гипоксии, ЕРО может синтезироваться клетками практически всех органов, например гепатоцитами, клетками Купфера, клетками эндометрия, эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами, инсулин-продуцирующими и другими клетками. В центральной нервной системе (ЦНС) ЕРО синтезируется в клетках гиппокампа, внутренней капсулы, среднего мозга, коры больших полушарий путем экспрессии генов ЕРО и его рецептора (ЕРОСР, высокоаффинная изоформа ЕРОСР экспрессируется проэритроцитами во время созревания эритроцитов) в астроцитах, глиальных клетках, нейронах и эндотелиальных клетках головного мозга [8].

В последние годы особое внимание привлечено к ЕРО по причине открытия его важных негематологических эффектов, которые опосредованы обнаружением рецепторов к ЕРО на клетках разных органов всех систем организма [9]. ЕРО

является регулятором количественного состава и функциональной активности клеток, плазменных протеолитических систем, процессов свободнорадикального окисления, рассматривается как фактор роста [10]. Особое влияние ЕРО оказывает на формирование головного мозга, особенно на этапе эмбриогенеза, и последующих стадиях гестации в условиях гипоксического стресса. Доказано, что при экспериментальных черепно-мозговых травмах ЕРО препятствует атрофии нервной ткани, а в более старшие возрастные периоды оказывает влияние на психологический статус и состояние вегетативной нервной системы [10–13].

Проведено большое число экспериментальных работ, определивших роль ЕРО для нормального роста и развития плода [10, 14, 15]. Таким образом, ЕРО признан плюрипотентным гликопротеином, который в головном мозге препятствует действиям гипоксии-ишемии, окислительного стресса и развивающимся на их фоне воспалению, апоптозу, проявляя нейротропные и нейропротекторные свойства, участие в ангио-, нейро- и олигодендрогенезе [16–19].

Известно, что ЕРО не накапливается в тканях и не проникает через плаценту от матери к плоду, а стационарная концентрация ЕРО в плазме плода отражает равные, противоположные скорости его синтеза и элиминации. Существует мнение, что во время гипоксии плода доминирующая продукция ЕРО переключается на плаценту и там начинается его активный синтез с целью защиты мозга, сердца и других жизненно важных органов от пагубных последствий тяжелой гипоксии [8, 18]. Естественно, эти процессы будут зависеть от состояния плаценты и определяться маточно-плодовым кровотоком и тяжестью гипоксического поражения плода при его нарушениях.

Цель исследования — определить зависимость уровня эритропоэтина в крови артерии и вены пуповины от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование построено в виде клинического наблюдательного кросс-секционного исследования. Проведен анализ концентрации эритропоэтина пуповинной артериальной и венозной крови. В исследование вошли 184 доношенных новорожденных, из которых 120 — со среднетяжелым и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, 64 — новорожденные без признаков поражения ЦНС.

Условия проведения исследования

В исследование включены доношенные новорожденные, родившиеся в родильном доме и находившиеся на обследовании и лечении в отделениях патологии новорожденных и педиатрических отделениях № 1 и 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России) в 2018–2021 гг. Анализ полученных данных проводился на базе амбулаторно-поликлинического отделения.

Критерии соответствия

Критерии включения

Наличие антенатальных факторов риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС (возраст и состояние здоровья матерей, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение настоящей беременности и родов); состояние ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар ≤ 7 , психомоторный статус в баллах по шкале Л.Т. Журбе и Е.В. Мастюковой ≤ 23 в раннем неонатальном периоде¹).

Критерии невключения

Дети из двоен, с врожденными пороками развития, наследственной патологией, родившиеся от женщин с вероятностью нарушений в системе гемостаза, с повторными случаями невынашивания в анамнезе, от женщин с анемией 2–3-й сте-

пени до и во время беременности, сахарным диабетом I и II типов, ожирением II и III степени.

Критерии исключения

Дети с внутриутробными инфекциями, гемолитической болезнью новорожденных.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор новорожденных основывался на состоянии ребенка при рождении, включая наличие и тяжесть поражения нервной системы. Тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с «классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных»² и критериями тяжести по Ю.И. Барашневу³. Параллельно проводился ретроспективный анализ материнской документации, включавшей обменные карты беременных, истории болезней в период пребывания в отделении патологии беременных и истории родов. На основании выделенных факторов риска развития гипоксически-ишемического поражения головного мозга 40 детей I группы определены в категорию угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической симптоматики. Помимо общеизвестных антенатальных предикторов (возраст, состояние здоровья, течение беременности и родов), особую значимость имели нарушения гемодинамики в системе «мать—плацента—плод».

Подбор участников в группы

Выборка участников исследования формировалась сплошным методом на основании состояния при рождении в соответствии с заданными критериями и перед родами на основании анализа материнских обменных карт. Таким образом, были сформированы следующие группы исследования: I группа — 64 ребенка без признаков поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде, из них IA — контрольная группа ($n = 24$), IB — угрожаемые по развитию неврологической патологии ($n = 40$). II и III группу составили дети со среднетяжелым (II группа, $n = 78$) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (III группа, $n = 42$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исследование концентрации эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пупови-

¹ Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. М.: Медицина, 1981. 272 с.

² Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1 (5): 38–70.

³ Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. Изд. 2-е, доп. М.: Триадa-X; 2011. 670 с.

ны у обследуемых групп детей в зависимости от степени гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Исследование концентрации эритропоэтина в сыворотке крови проводили набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации эритропоэтина в сыворотке (плазме) крови «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ». Диапазон измерений 0–200 мМЕ/мл, чувствительность 0,5 мМЕ/мл.

В родильном зале сразу после рождения ребенка и пересечения пуповины, до рождения последа, в пробирку с прокоагуляционным гелем с материнского остатка пуповины набирали 1–3 мл пуповинной крови из артерии и вены пуповины раздельно в две пробирки. В последующем их отправляли в лабораторию, где центрифугировали в течение 10 минут при 1000–1500 об/мин, замораживали и впоследствии отправляли на анализ.

Метод определения концентрации эритропоэтина основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для исключения искажающих факторов еще до начала исследования были исключены генетические, эндокринные и инфекционные причины перинатального поражения центральной нервной системы.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2019 (Microsoft, США), Statistica версии 12.5 (IBM, США), SPSS27.001. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3), поскольку не подчинялись нормальному закону распределения. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала — Уоллиса для независимых выборок.

Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена (r), уровень значимости коэффициента корреляции $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристики групп исследования

Обследовано 184 доношенных новорожденных со среднетяжелым (II группа, $n = 78$) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (III группа, $n = 42$).

I группу составили 64 ребенка без признаков поражения ЦНС в раннем неонатальном периоде, среди которых, с учетом материнской документации, 40 новорожденных выделены в группу угрожаемых по развитию отсроченной манифестации неврологической патологии. В результате дети I группы в неонатальном периоде представлены двумя подгруппами: родившиеся у здоровых женщин без осложнений периода гестации и родов (IA — контрольная группа, $n = 24$) и с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности и родов (IB — угрожаемые по развитию неврологической патологии, $n = 40$) (рис. 1).

Основные результаты исследования

В группах обследуемых детей проведено определение уровня ЕРО в сыворотке крови артерии и вены пуповины в зависимости от тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга (табл. 1).

Установлено, что в I группе концентрация ЕРО в артерии и вене пуповины не превышает 30–50 мМЕ/мл, что соотносится с приведенными в литературе нормативными значениями для новорожденных детей в первые сутки жизни. Представляет интерес, что в течение последнего триместра удовлетворительно протекающей беременности нормоксемическая концентрация гормона ЕРО в плазме плода человека имеет широкий диапазон колебаний, от 10 до 50 мМЕ/мл [8].

Выявлено, что в условиях нормоксии концентрации ЕРО в венозной и артериальной пуповинной крови достоверно не различались, но имели корреляционную зависимость ($r = +0,68$).

При анализе показателей внутри группы здоровых определялись некоторые колебания цифр между 1 А и 1 Б подгруппами (табл. 2).

При рассмотрении индивидуальных минимальных и максимальных значений ЕРО в артериальной и венозной пуповинной крови у новорожденных в подгруппе IA уровень колебался от 7,60 до 35,13 мМЕ/л, при этом максимальные

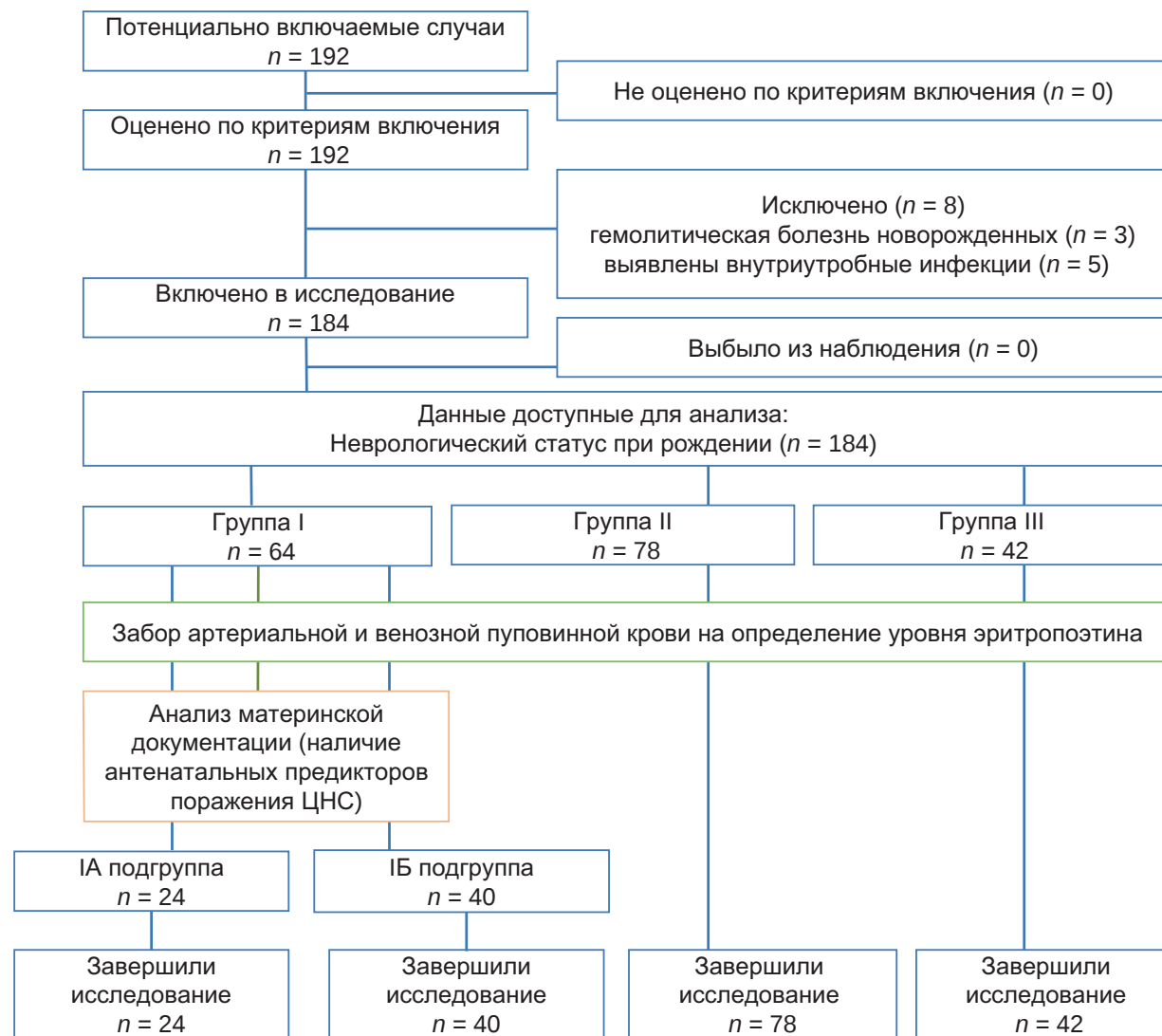


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.
Fig. 1. Study Schematic Diagram.

Таблица 1. Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза (Ме [Q1; Q3]) (мМЕ/мл)
Table 1. Serum erythropoietin concentration in children with perinatal CNS involvement of hypoxic-ischemic origin (Ме [Q1; Q3]) (mIU/ml)

При рождении	I группа, n = 64	II группа, n = 78	III группа, n = 42
В артерии пуповины	28,67 [17,96; 34,24]	54,80 [50,21; 62,73] $P_I = 0,0001$	69,74 [61,96; 80,12] $P_I = 0,0001$ $P_{II} = 0,009$
В вене пуповины	27,87 [18,31; 33,01]	60,73 [55,27; 69,01] $P_I = 0,0001$	76,1 [68,20; 83,3] $P_I = 0,0001$ $P_{II} = 0,001$

Примечание: P_I — статистически значимые различия с I группой; P_{II} — статистически значимые различия между II и III группами.

Note: P_I — statistically significant differences with group I; P_{II} — statistically significant differences between groups II and III.

Таблица 2. Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови детей I группы (Me [Q1; Q3]) (мМЕ/мл)
Table 2. Serum erythropoietin concentration in children of group I (Me [Q1; Q3]) (mIU/ml)

При рождении	IA подгруппа, n = 24	IB подгруппа, n = 40	p
В артерии пуповины	19,64 [14,87; 27,83]	37,45* [30,01; 42,39]	0,0002
В вене пуповины	23,76 [16,58; 28,89]	39,01* [30,09; 49,89]	0,0003

Примечание: * — статистически значимые различия.

Note: * — statistically significant differences.

значения, превышавшие 30 мМЕ/мл, выявлены у 2 новорожденных, в связи с чем мы предполагаем, что полученные значения ЕРО принципиально не противоречили нормативным параметрам ряда отечественных и зарубежных авторов (5–30 мМЕ/мл) [1, 8].

Концентрации ЕРО выше 30 мМЕ/мл регистрировались только в IB подгруппе, в связи с чем, а также учитывая данные анамнеза, они были отнесены в группу угрожаемых. Представляет интерес, что наиболее высокие показатели ЕРО имели 14 новорожденных из IB подгруппы с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики. Именно эти данные позволяют принять и понять, почему, по данным литературы, в течение последнего триместра нормальной беременности нормоксемическая концентрация гормона ЕРО в плазме плода человека может колебаться от 10 до 50 мМЕ/мл.

Во II и III группах новорожденных определялось статистически значимое повышение уровня ЕРО в артерии и вене пуповины по сравнению с таковым в группе контроля и между собой. Более того, уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем в артерии (рис. 2).

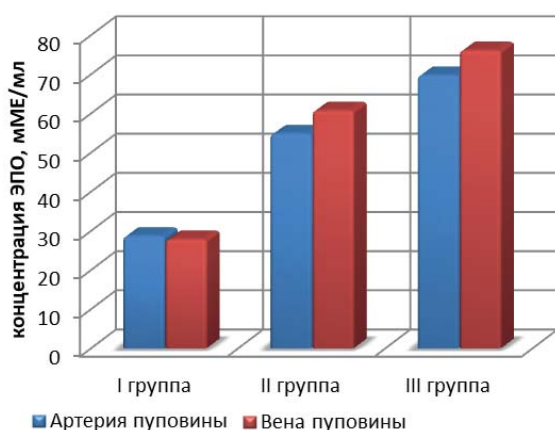


Рис. 2. Содержание эритропоэтина в сыворотке крови артерии и вены пуповины у обследуемого контингента новорожденных.

Fig. 2. Concentration of erythropoietin in the serum of the umbilical artery and vein in the studied sample of newborns.

При анализе индивидуальных показателей детей II и III групп, несмотря на достоверные групповые отличия, обращало на себя внимание то, что у 5 (11,9%) детей с крайне тяжелым поражением ЦНС показатели ЕРО были относительно низкими, приближаясь к уровню среднетяжелых детей или ниже (пределы колебаний ЕРО в артерии пуповины 36,4–62,6 мМЕ/мл; в вене, соответственно, 37,1–64,7 мМЕ/мл).

Во всех группах, особенно у новорожденных со средне- и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, коэффициент корреляции при сравнении ЕРО в артерии и вене пуповины приближался к 1, что свидетельствовало о средней и сильной связи между указанными параметрами ($r = +0,68$; $r = +0,85$; $r = +0,77$).

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Тяжесть церебральных нарушений определяется высоким уровнем эритропоэтина в артерии и вене пуповины, с превалированием в вене, в то же время снижение его уровня на фоне крайне тяжелого церебрального дефицита позволяет прогнозировать инвалидизирующую патологию.

Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования и, соответственно, небольшая статистическая мощность. Необходимы дальнейшие клинические, экспериментальные и фармакологические исследования, посвященные углубленному изучению эритропоэтина не только с целью диагностики, но и в качестве лечебного препарата, основываясь на его ангиогенном, нейротрофическом и нейропротекторном эффектах.

Интерпретация результатов исследования

Известно, что по вене пуповины течет артериальная кровь, несущая кислород к органам плода. В свою очередь, по пупочным артериям течет

венозная кровь от плода к плаценте, содержащая продукты обмена веществ плода.

На протяжении ряда лет считается, что материнский эритропоэтин не проникает через плаценту в кровоток плода и плод самостоятельно вырабатывает ЕРО начиная с ранних сроков беременности [20, 21]. В то же время сама плацентарная ткань синтезирует ЕРО, что может быть причиной изменения его уровня в артерии и вене пуповины. В результате чего концентрация ЕРО может быть использована как индикатор тканевой гипоксии плода с ранних сроков беременности [22]. Чтобы оценить работу системы «плацента—плод» в физиологических условиях и при гипоксии, проведено определение уровня ЕРО в сыворотке крови артерии и вены пуповины в динамике неонатального периода.

Отмечено, что в группе здоровых уровень ЕРО в артериальной крови сходен с таковым в венозной или даже выше, что может указывать на компенсаторные возможности плода увеличивать выброс ЕРО перед родами для их адекватного течения, поскольку сами роды являются фактором стресса и адаптации в неонатальном периоде.

В группах новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней и тяжелой степени определяется статистически значимое повышение уровня ЕРО в артерии и вене пуповины по сравнению с таковым в группе контроля ($p = 0,0001$ и $p = 0,0006$ для II и III групп), причем уровень ЕРО в пупочной вене был выше, чем в артерии, что, вероятно, обусловлено плацентарной секрецией ЕРО в антенатальном периоде. Наблюдаемое заметное повышение уровня ЕРО плода во время тяжелой гипоксии происходит для того, чтобы защитить его мозг, сердце и другие жизненно важные органы от пагубных последствий тяжелой гипоксии.

При анализе индивидуальных значений ЕРО у 5 детей с крайне тяжелым поражением ЦНС определены относительно низкие концентрации, приближающиеся к уровню ЕРО у детей со средней степенью тяжести или ниже, что, вероятно, обусловлено истощением защитного резерва на фоне тяжелой и, видимо, более продолжительной антенатальной гипоксии-ишемии самого плода, не способного вырабатывать защитные факторы в должных концентрациях, в сочетании со снижением резервных возможностей плаценты [23].

Достоверные корреляционные связи разной силы определялись между значениями пульсационных индексов в правой и левой маточных, пуповинной, среднемозговой артериях и уровнями эритропоэтина в артериальной и венозной пуповинной крови. В группе здоровых как в артерии, так и в вене наибольшая сила связи определяется с пульсационный индекс правой маточной артерии, что подтверждает первостепенное влияние интенсивности кровотока в ней на состояние фето-плацентарного комплекса. Этот феномен асимметрии кровотока обусловлен тем, что у подавляющего большинства беременных обнаруживалось правостороннее и амбилатеральное расположение плаценты^{4,5} [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение уровня в сыворотке крови артерии и вены пуповины эритропоэтина, рассматриваемого в качестве паттерна хронической внутриутробной гипоксии, выявило, что при нормоксии его уровень в крови артерии пуповины сходен с таковым в вене. Концентрация ЕРО в пуповинной крови повышается по мере нарастания гипоксии за счет продукции его самим плодом и плацентой.

Повышение уровня ЕРО в крови артерии и/или вене пуповины при отсутствии четкой неврологической симптоматики позволяет отнести данный контингент новорожденных к группе угрожаемых по развитию церебральной патологии и говорить о вероятности ее предотвращения на фоне повышения функции плаценты (уровень ЭПО в крови из вены пуповины) и высоких адаптивных возможностей самого плода.

Снижение уровня ЕРО в пуповинной крови требует сопоставления его с характером клинических проявлений и результатами нейровизуализации с целью выявления структурных дефектов головного мозга, что позволит характеризовать степень тяжести и прогноз церебрального дефицита и определить тактику проводимой терапии и реабилитационных мероприятий на последующих этапах наблюдения.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости колебаний уровня ЕРО в вене пуповины новорожденных разных групп с целью выявления гипоксически-ишемического пораже-

⁴ Васильева В. В., Боташева Т. Л., Хлопонина А. В., Пелипенко И. Г., Шубитидзе М. Г. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы «мать—плацента—плод». *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 1: 68.

⁵ Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Хлопонина А. В., Заводнов О. П., Железнякова Е. В., Ганиковская Ю. В. Влияние морфофункциональных асимметрий системы «мать—плацента—плод» на метаболический гомеостаз при беременности. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2018; 4 (231): 63–70.

ния ЦНС, определения его тяжести и прогноза инвалидизирующей патологии.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону), протокол № 11/21 от 10.06.2021 г. От законных представителей всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No ethical review of the study protocol was conducted. The compliance of the study with ethical principles was confirmed by the Local Independent Ethics Committee of Rostov State Medical University, Russian Federation (29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-Don, Russia), protocol No. 11/21 dated 10.06.2021. Free written informed consent to participate in the study was obtained from the legal representatives of all patients.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Terraneo L., Samaja M. Comparative Response of Brain to Chronic Hypoxia and Hyperoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9): 1914. DOI: 10.3390/ijms18091914
2. Катунцев В.П., Баранов М.В., Захаров С.Ю., Сухоставцева Т.В., Пучкова А.А., Ставровская Д.М. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции. *Физиология человека.* 2021; 47(3): 72–79. DOI: 10.31857/S0131164621030061
3. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(3): a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619
4. Oorschot D.E., Sizemore R.J., Amer A.R. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1487. DOI: 10.3390/ijms21041487
5. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J. Exp. Biol.* 2004; 207(Pt 18): 3233–3242. DOI: 10.1242/jeb.01049
6. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018; 3(21): 41–53 DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13001
7. Vittori D.C., Chamorro M.E., Hernández Y.V., Maltaner R.E., Nesse A.B. Erythropoietin and derivatives: Potential beneficial effects on the brain. *J. Neurochem.* 2021; 158(5): 1032–1057. DOI: 10.1111/jnc
8. Teramo K.A., Klemetti M.M., Widness J.A. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatr. Res.* 2018; 84(6): 807–812. DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4
9. Miljus N., Massih B., Weis M.A., Rison J.V., Bonnas C.B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B.R., Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. *J. Neurochem.* 2017; 141(1): 63–74. DOI: 10.1111/jnc.13967
10. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayock D.E., Courtney S.E., Robinson T., Ahmad K.A., Bendel-Stenzel E., Baserga M., LaGamma E.F., Downey L.C., Rao R., Fahim N., Lampland A., Frantzlil I.D., Khan J.Y., Weiss M., Gilmore M.M., Ohls R.K., Srinivasan N., Perez J.E., McKay V., Vu P.T., Lowe J., Kuban K., O'Shea T.M., Hartman A.L., Heagerty P.J.; PENUT Trial Consortium. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(3): 233–243. DOI: 10.1056/NEJMoa1907423
11. Song J., Wang Y., Xu F., Sun H., Zhang X., Xia L., Zhang S., Li K., Peng X., Li B., Zhang Y., Kang W., Wang X., Zhu C. Erythropoietin Improves Poor Outcomes in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. *CNS Drugs.* 2021; 35(6): 681–690. DOI: 10.1007/s40263-021-00817-w
12. Blixt J., Gunnarson E., Wanecek M. Erythropoietin Attenuates the Brain Edema Response after Experimental Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma.* 2018; 35(4): 671–680. DOI: 10.1089/neu.2017.5015
13. Ostrowski D., Heinrich R. Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System. *J. Clin. Med.* 2018; 7(2): 24. DOI: 10.3390/jcm7020024
14. Ananthan A., Balasubramanian H., Rao S., Patole S. Clinical Outcomes Related to the Gastrointestinal Trophic Effects of Erythropoietin in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv.*

- Nutr.* 2018; 9(3): 238–246. DOI: 10.1093/advances/nmy005
15. Diao M., Qu Y., Liu H., Ma Y., Lin X. Effect of carbamylated erythropoietin on neuronal apoptosis in fetal rats during intrauterine hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biol. Res.* 2019; 52(1): 28. DOI: 10.1186/s40659-019-0234-7
 16. Fathi M., Tahamtan M., Kohlmeier K.A., Shabani M. Erythropoietin attenuates locomotor and cognitive impairments in male rats subjected to physical and psychological stress. *IBRO Neurosci. Rep.* 2022; 12: 303–308. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.006
 17. Li Y., Zhang J., Wang H., Zhu L., Zhang H., Ma Q., Liu X., Dong L., Lu G. Does erythropoietin affect the outcome and complication rates of patient with traumatic brain injury? A pooled-analysis. *Neurol. Sci.* 2022; 43(6): 3783–3793. DOI: 10.1007/s10072-022-05877-4
 18. Sesti L.F.C., Sbruzzi R.C., Polina E.R., Dos Santos Soares D., Crispim D., Canani L.H., Dos Santos K.G. Association of polymorphisms in the erythropoietin gene with diabetic retinopathy: a case-control study and systematic review with meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22(1): 250. DOI: 10.1186/s12886-022-02467-y
 19. Chang Y.L., Chao A.S., Peng H.H., Chang S.D., Chen K.J., Cheng P.J., Wang T.H. Placental erythropoietin expression is upregulated in growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler findings: a case-control study of monochorionic twins. *BMC Pregnancy. Childbirth.* 2018; 18(1): 321. DOI: 10.1186/s12884-018-1963-2
 20. Perrone S., Lembo C., Gironi F., Petrolini C., Catalucci T., Corbo G., Buonocore G., Gitto E., Esposito S.M.R. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 652. DOI: 10.3390/antiox11040652
 21. Bahr T.M., Ward D.M., Jia X., Ohls R.K., German K.R., Christensen R.D. Is the erythropoietin-erythroferone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol. Dis.* 2021; 88: 102536. DOI: 10.1016/j.bcmd.2021.102536
 22. Delaney K.M., Guillet R., Pressman E.K., Ganz T., Nemeth E., O'Brien K.O. Umbilical Cord Erythroferone Is Inversely Associated with Heparin, but Does Not Capture the Most Variability in Iron Status of Neonates Born to Teens Carrying Singletons and Women Carrying Multiples. *J. Nutr.* 2021; 151(9): 2590–2600. DOI: 10.1093/jn/nxab156
 23. Redline R.W. Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 2022; 347: 113917. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113917
 24. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: a review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137(5): 706–720. DOI: 10.5858/arpa.2011-0645-RA

REFERENCES

1. Terraneo L., Samaja M. Comparative Response of Brain to Chronic Hypoxia and Hyperoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9): 1914. DOI: 10.3390/ijms18091914
2. Katuntsev V.P., Baranov M.V., Zakharov S. Yu., Suchostavtseva T.V., Puchkova A.A., Stavrovskaya D.M. Adaptation to intermittent hypoxia: influence on the state of endothelial function. *Hum. Physiol.* 2021; 47(3): 72–79. DOI: 10.1134/S0362119721030063
3. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(3): a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619
4. Oorschot D.E., Sizemore R.J., Amer A.R. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1487. DOI: 10.3390/ijms21041487
5. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J. Exp. Biol.* 2004; 207(Pt 18): 3233–3242. DOI: 10.1242/jeb.01049
6. Sharafutdinova D.R., Balashova E.N., Pavlovich S.V., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Efficiency of recombinant human erythropoietin in extremely and very low birth weight infants. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018; 3(21): 41–53. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13001
7. Vittori D.C., Chamorro M.E., Hernández Y.V., Maltaneri R.E., Nesse A.B. Erythropoietin and derivatives: Potential beneficial effects on the brain. *J. Neurochem.* 2021; 158(5): 1032–1057. DOI: 10.1111/jnc
8. Teramo K.A., Klemetti M.M., Widness J.A. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatr. Res.* 2018; 84(6): 807–812. DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4
9. Miljus N., Massih B., Weis M.A., Rison J.V., Bonnas C.B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B.R., Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. *J. Neurochem.* 2017; 141(1): 63–74. DOI: 10.1111/jnc.13967
10. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayock D.E., Courtney S.E., Robinson T., Ahmad K.A., Bendel-Stenzel E., Baserga M., LaGamma E.F., Downey L.C., Rao R., Fahim N., Lampland A., Frantzli I.D., Khan J.Y., Weiss M., Gilmore M.M., Ohls R.K., Srinivasan N., Perez J.E., McKay V., Vu P.T., Lowe J., Kuban K., O'Shea T.M., Hartman A.L., Heagerty P.J.; PENUT Trial Consortium. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(3): 233–243. DOI: 10.1056/NEJMoa1907423
11. Song J., Wang Y., Xu F., Sun H., Zhang X., Xia L., Zhang S., Li K., Peng X., Li B., Zhang Y., Kang W., Wang X., Zhu C. Erythropoietin Improves Poor Out-

- comes in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. *CNS Drugs*. 2021; 35(6): 681–690. DOI: 10.1007/s40263-021-00817-w
12. Blixt J., Gunnarson E., Wanecek M. Erythropoietin Attenuates the Brain Edema Response after Experimental Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 2018; 35(4): 671–680. DOI: 10.1089/neu.2017.5015
 13. Ostrowski D., Heinrich R. Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System. *J. Clin. Med.* 2018; 7(2): 24. DOI: 10.3390/jcm7020024
 14. Ananthan A., Balasubramanian H., Rao S., Patole S. Clinical Outcomes Related to the Gastrointestinal Trophic Effects of Erythropoietin in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Nutr.* 2018; 9(3): 238–246. DOI: 10.1093/advances/nmy005
 15. Diao M., Qu Y., Liu H., Ma Y., Lin X. Effect of carbamylated erythropoietin on neuronal apoptosis in fetal rats during intrauterine hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biol. Res.* 2019; 52(1): 28. DOI: 10.1186/s40659-019-0234-7
 16. Fathi M., Tahamtan M., Kohlmeier K.A., Shabani M. Erythropoietin attenuates locomotor and cognitive impairments in male rats subjected to physical and psychological stress. *IBRO Neurosci. Rep.* 2022; 12: 303–308. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.04.006
 17. Li Y., Zhang J., Wang H., Zhu L., Zhang H., Ma Q., Liu X., Dong L., Lu G. Does erythropoietin affect the outcome and complication rates of patient with traumatic brain injury? A pooled-analysis. *Neurol. Sci.* 2022; 43(6): 3783–3793. DOI: 10.1007/s10072-022-05877-4
 18. Sesti L.F.C., Sbruzzi R.C., Polina E.R., Dos Santos Soares D., Crispim D., Canani L.H., Dos Santos K.G. Association of polymorphisms in the erythropoietin gene with diabetic retinopathy: a case-control study and systematic review with meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22(1): 250. DOI: 10.1186/s12886-022-02467-y
 19. Chang Y.L., Chao A.S., Peng H.H., Chang S.D., Chen K.J., Cheng P.J., Wang T.H. Placental erythropoietin expression is upregulated in growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler findings: a case-control study of monochorionic twins. *BMC Pregnancy. Childbirth.* 2018; 18(1): 321. DOI: 10.1186/s12884-018-1963-2
 20. Perrone S., Lembo C., Gironi F., Petrolini C., Catalucci T., Corbo G., Buonocore G., Gitto E., Esposito S.M.R. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(4): 652. DOI: 10.3390/antiox11040652
 21. Bahr T.M., Ward D.M., Jia X., Ohls R.K., German K.R., Christensen R.D. Is the erythropoietin-erythroferone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol. Dis.* 2021; 88: 102536. DOI: 10.1016/j.bcmd.2021.102536
 22. Delaney K.M., Guillet R., Pressman E.K., Ganz T., Nemeth E., O'Brien K.O. Umbilical Cord Erythroferone Is Inversely Associated with Heparin, but Does Not Capture the Most Variability in Iron Status of Neonates Born to Teens Carrying Singletons and Women Carrying Multiples. *J. Nutr.* 2021; 151(9): 2590–2600. DOI: 10.1093/jn/nxab156
 23. Redline R.W. Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 2022; 347: 113917. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113917
 24. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: a review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137(5): 706–720. DOI: 10.5858/arpa.2011-0645-RA

ВКЛАД АВТОРОВ

Бережанская С.Б.

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

Проведение исследования — интерпретация и 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.

Абдурагимов М.Х.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, интерпретация и 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Berezhanskaya S.B.

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

Conducting research — data analysis and interpretation.

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.

Abduragimova M.K.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бережанская Софья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Абдурагимова Марина Худавердиевна* — врач-педиатр педиатрического отделения № 2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Контактная информация: e-mail: marishka_m90@mail.ru; тел.: +7 (928) 177-29-60;

пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Sofia B. Berezhanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Marina K. Abduragimova* — Pediatrician, Pediatric Department #2, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Contact information: e-mail: marishka_m90@mail.ru; tel.: +7 (928) 177-29-60;

Nakhichevansky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЛИСТЬЕВ ЭВКАЛИПТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ПРОДОЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. А. Зуб^{1,2,*}, Т. В. Гайворонская¹, А. Ю. Муратова^{3,4}, А. В. Арутюнов¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Тургенева, д. 203, г. Краснодар, 350078, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355017, Россия

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»
ул. Пушкина, д. 1, г. Ставрополь, 355017, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Проблема распространенности в мире воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта до сих пор остается весьма острой. Длительное местное применение хлоргексидина биглюконата и метронидазола имеет ряд побочных эффектов, поэтому актуальным является включение в схемы традиционного лечения хронического пародонтита препаратов на основе растительных компонентов.

Цель исследования — оценить эффективность применения препарата «Хлорофиллипт» при лечении хронического генерализованного пародонтита с помощью изучения динамики концентрации цитокинов в десневой жидкости.

Методы. Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование результатов лечения 50 пациентов с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит», проходивших лечение в пародонтологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края. В группу контроля отобраны 20 человек с клинически здоровым пародонтом. Пациенты с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» были разделены на 2 группы: основную ($n = 25$) и сравнения ($n = 25$). Пациенты основной группы применяли базовую терапию и традиционное консервативное лечение с дополнительным включением препарата «Хлорофиллипт». Группа сравнения получала базовую терапию и традиционное консервативное лечение. Для оценки эффективности терапии оценивались клинические показатели и уровни ци-

токинов IL-1 β , IL-1Ra, IL-8, TNF- α в десневой жидкости до и после лечения через 14 дней, 3 и 6 месяцев. Для проведения статистического анализа использовалось компьютерное программное обеспечение SPSS версии 15 (SPSS, США).

Результаты. Все клинические параметры значительно улучшились у пациентов обеих групп хронического пародонтита через 14 суток лечения, 3 и 6 месяцев после проводимого лечения по сравнению с уровнями до лечения ($p < 0,001$). При этом традиционное консервативное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт» позволило достичь более раннего снижения воспалительных процессов в тканях пародонта и кровоточивости десен. Показатели цитокина IL-1 β через 14 дней лечения в основной группе были достоверно ниже на 19%, чем в группе сравнения ($p = 0,025$), а показатели цитокина IL-1Ra были достоверно выше на 52% ($p = 0,023$). Через 6 месяцев после лечения показатели цитокинов IL-1 β и TNF- α были ниже на 14 и 32%, чем в группе сравнения ($p_1 = 0,021$ и $p_2 = 0,008$), а показатели цитокина IL-1Ra были выше на 39% ($p = 0,019$), что также является статистически значимым.

Заключение. Выявленная по результатам проведенного исследования клиническая и иммунологическая эффективность позволяет рекомендовать препарат «Хлорофиллипт» для использования в качестве дополнения к традиционному консервативному лечению хронического генерализованного пародонтита. Результаты определения уровня цитокинов IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α у пациентов с хроническим пародонтитом могут быть потенциально полезны для оценки реакции тканей пародонта на проводимую терапию.

Ключевые слова: хронический пародонтит, лечение хронического пародонтита, хлорофиллипт, цитокины, десневая жидкость

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зуб А.А., Гайворонская Т.В., Муратова А.Ю., Арутюнов А.В. Клиническая и иммунологическая оценка эффективности применения препарата на основе листьев эвкалипта при лечении хронического пародонтита: рандомизированное интервенционное продольное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 26–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-26-40>

Получена: 30.03.2022

Получена после доработки: 02.09.2022

Принята к публикации: 14.10.2022

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF AN EUCALYPTUS LEAF PREPARATION IN CHRONIC PERIODONTITIS TREATMENT: A RANDOMIZED INTERVENTIONAL LONGITUDINAL CLINICAL STUDY

Anna A. Zub^{1,2,*}, Tatyana V. Gayvoronskaya¹, Anna Yu. Muratova^{3,4}, Armenak V. Arutyunov¹

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

²Dentistry Clinic No. 3,
Turgeneva str., 203, Krasnodar, 350078, Russia

³Stavropol State Medical University
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

⁴North-Caucasus Federal University
Pushkina str., 1, Stavropol, 355017, Russia

ABSTRACT

Background. The prevalence of inflammatory-destructive periodontal diseases remains to be a global problem. Long-term topical application of chlorhexidine bigluconate and metronidazole is known to involve various side effects, thereby requiring widening the spectrum of herbal preparations used for treating chronic periodontitis.

Aim. To evaluate the efficacy of *Chlorophyllipt* in the treatment of chronic generalized periodontitis by studying cytokine concentration dynamics in the gingival fluid.

Methods. A randomized controlled clinical study of outcomes achieved in 50 patients with chronic generalized periodontitis treated in Dental Polyclinic No. 3, Krasnodar Krai, was carried out. The control group included 20 clinically healthy people. Patients diagnosed with chronic generalized periodontitis were divided into the main ($n = 25$) and comparison ($n = 25$) groups. The main group received basic therapy and conventional conservative treatment with the addition of *Chlorophyllipt*. The comparison group received basic therapy and conventional conservative treatment. The therapy efficacy was estimated based on clinical indicators and IL-1 β , IL-1Ra, IL-8, and TNF- α cytokine levels in the gingival fluid before treatment and after 14 days, three days, and six months of treatment. Statistical analysis was performed using the SPSS version 15 software (USA).

Results. All clinical parameters improved significantly in both chronic periodontitis groups after 14 days, three days, and six months of treatment in comparison with their levels before treatment ($p < 0.001$). At the same time, the conventional conservative treatment with the addition of *Chlorophyllipt* reduced inflammatory processes in periodontal tissues and gum bleeding at earlier stages. In the main group IL-1 β , cytokine levels after 14 days of treatment were 19% lower than in the comparison group ($p = 0.025$), while IL-1Ra cytokine levels were 52% higher ($p = 0.023$). Six months after treatment, IL-1 β and TNF- α cytokine levels were 14% and 32% lower than in the control group, respectively ($p_2 = 0.021$ and $p_2 = 0.008$), while IL-1Ra cytokine levels were 39% higher ($p = 0.019$). All these results were statistically significant.

Conclusion. Due to the established clinical and immunological efficacy, *Chlorophyllipt* can be included in the conventional conservative therapy of chronic generalized periodontitis. The determined levels of IL-1 β , IL-1Ra, and TNF- α cytokines in chronic periodontitis patients can be used when assessing the response of periodontal tissues towards therapeutic interventions.

Keywords: chronic periodontitis, chronic periodontitis therapy, *Chlorophyllipt*, cytokines, gingival fluid

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

For citation: Zub A.A., Gayvoronskaya T.V., Muratova A.Yu., Arutyunov A.V. Clinical and Immunological Efficacy of an Eucalyptus Leaf Preparation in Chronic Periodontitis Treatment:

A Randomized Interventional Longitudinal Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 26–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-26-40>

Received: 30.03.2022

Received after revision: 02.09.2022

Accepted: 14.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема распространенности в мире воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта до сих пор остается весьма острой. По данным различных исследователей, 743 миллиона человек страдают хроническим пародонтитом, который считается шестым по распространенности заболеванием в мире [1–3]. В настоящее время доказано, что ведущая роль в инициации воспаления в тканях пародонтального комплекса принадлежит пародонтопатогенным микроорганизмам. Рост микробной биопленки в придесневой зоне запускает каскад сложных иммунновоспалительных реакций, которые не только способствуют уничтожению патогенных микроорганизмов, но и приводят к разрушению соединительной ткани пародонта и резорбции альвеолярной кости [4, 5].

«Золотым стандартом» консервативного лечения хронического пародонтита является местное применение хлоргексидина биглюконата и метронидазола¹ [6–8]. Деструктивные изменения в тканях пародонта при хроническом пародонтите в большинстве случаев носят необратимый характер, поэтому даже после успешной терапии пациенты нуждаются в поддерживающем уходе на протяжении всей жизни, чтобы предотвратить рецидив и дальнейшее прогрессирование заболевания [9]. Однако хлоргексидина биглюконат имеет ряд побочных эффектов, что ограничивает его применение в течение длительного времени [10, 11]. Кроме того, рядом исследований были высказаны опасения по поводу развития бактериальной резистентности к хлоргексидину [12]. В связи с этим сегодня особенно актуальным является включение в схемы традиционного лечения хронического пародонтита препаратов на основе растительных компонентов [13, 14]. Растения представляют большой интерес для открытия новых антибактериальных и антисептических средств, так как в естественной среде они постоянно подвержены воздействию различных микроорганизмов и таким образом выработали различные механизмы антимикробной защиты [15]. Различные растительные экстракты веками использовались в традиционной медицине,

и есть некоторые клинические доказательства их способности контролировать прогрессирование хронического пародонтита [16].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность применения препарата «Хлорофиллипт» при лечении хронического генерализованного пародонтита с помощью изучения динамики концентрации цитокинов в десневой жидкости.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения в исследование для группы контроля: возраст от 18 до 45 лет; отсутствие соматических патологий; наличие в полости рта не менее 20 зубов; отсутствие пародонтальных карманов глубиной более 3 мм при зондировании.

Критерии включения в исследование для пациентов с хроническим пародонтитом средней степени: возраст от 35 до 60 лет; наличие в полости рта не менее 20 зубов; наличие пяти подходящих участков в двух квадрантах с минимум двумя пораженными зубами в каждом квадранте, причем каждый участок имеет глубину зондирования ≥ 5 мм, потерю прикрепления ≥ 3 мм и пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды ≥ 2 .

Критерии не включения

Возраст старше 60 лет; наличие в полости рта менее 20 зубов; наличие острых или находящихся в стадии обострения хронических инфекционных заболеваний (включая ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис, туберкулез); сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания крови и кроветворных органов; длительная гормональная терапия кортикостероидами; беременность и кормление грудью; психические заболевания.

¹ Гадушкина С.А., Белоусов А.В. Исследование молекулярно-генетической эффективности раствора хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // В сб.: *Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов* / под ред. И.С. Пинелиса. Чита, 2018. С. 74–78.

Критерии исключения

Отказ от включения в исследование; беременность; отягощенный аллергологический анамнез.

Условия проведения

Обследование пациентов и отбор материала осуществлялись в пародонтологическом отделении на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ СП № 3). Иммунологическое исследование образцов проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Продолжительность исследования

Период проведения исследования: с декабря 2019 по декабрь 2021 года.

Рандомизация

Для исследования были отобраны 20 человек с клинически здоровым пародонтом (группа контроля) и 50 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени. Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел блоками по 10 пациентов. Рандомизация производилась в группе хронического пародонтита в подгруппы основную ($n = 25$) и сравнения ($n = 25$).

Медицинские вмешательства

Базовая терапия для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени включала проведение процедуры «scaling and root planning» (SRP), а также индивидуальное обучение гигиене рта с последующим контролем. Для рациональной гигиены все пациенты использовали зубную пасту «Parodontax Комплексная защита». Традиционное консервативное лечение заключалось в обработке полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в сутки и аппликаций на десну геля «Метрогил-Дента». Группа сравнения получала базовую терапию и традиционное консервативное лечение. В основной группе применяли базовую терапию и традиционное консервативное лечение с дополнительным включением препарата «Хлорофиллипт». Препарат «Хлорофиллипт» (раствор спиртовой 0,25% в разведении с водой 1:5) применяли в виде аппликаций на сли-

зистую десны 2 раза в день (утром и вечером) по 15–20 минут.

Эффективность лечения оценивали на основании результатов клинических и иммунологических методов исследования до лечения и через 14 дней, 3 и 6 месяцев после лечения.

Сбор десневой жидкости

Образцы десневой жидкости были получены из мезиально-щечного участка каждого имеющегося зуба (за исключением третьих моляров) в двух случайно выбранных контрлатеральных квадрантах. После удаления мягких и твердых зубных отложений и изоляции участка ватными валиками высушивали область струей воздуха и отбирали десневую жидкость в течение 30 секунд с помощью трех бумажных эндодонтических штифтов 45 размера путем погружения кончика штифта в пародонтальный карман на максимальную глубину. Затем образцы немедленно помещали в пробирки Эппендорфа, содержащие 1 мл физиологического раствора, и транспортировали в лабораторию, где хранили в холодильнике при температуре -80°C . Образцы, явно загрязненные кровью, в исследование не включались.

Оценка состояния тканей пародонта

Стоматологическое обследование всех пациентов проходило по стандартному протоколу с определением глубины пародонтальных карманов при зондировании в области каждого зуба (за исключением третьих моляров) в шести местах (мезиально-щечно, средне-щечно, дистально-щечно, мезиально-язычно, средне-язычно и дистально-язычно) с использованием зонда PCP-UNC 15 (Hu-Friedy, США), измерение потери клинического прикрепления (Clinical Attachment Loss (CCL)), определение упрощенного индекса гигиены полости рта — OHI-S (Oral Hygiene Index-Simplified) (Green, Vermillion, 1964) и пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды — SBI (Sulcus Bleeding Index) (Muhlemann-Cowell, 1975).

Иммунологическое исследование десневой жидкости

Иммунологическое исследование десневой жидкости проводилось непосредственно до лечения, через 14 дней лечения, 3 и 6 месяцев после лечения и включало количественное определение цитокинов: фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина 1 бета (IL-1 β), интерлейкина 8 (IL-8), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1Ra) — иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм-производителей

«ЦИТОКИН» (Санкт-Петербург) и «Вектор-Бест» (Новосибирск). Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (ELMI, Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования AN-THOS 2010 (Biochrom, Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAPSoftware, версия 2.0 (Biochrom, Великобритания).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Первичной конечной точкой исследования принят результат консервативного лечения пациента: эффективность терапии и достижение стойкой ремиссии заболевания.

Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрено.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Для проведения статистического анализа использовалось компьютерное программное обеспечение SPSS версии 15 (SPSS, США). После проверки данных с помощью критерия Шапиро — Уилка на нормальность распределения выборки использовался критерий Краскела — Уоллиса (One-Way ANOVA) для обнаружения разницы между уровнями исследуемых цитокинов в независимых группах. Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью рангового теста Уилкоксона. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование групп исследования

Всего в исследование были включены 70 человек: 20 здоровых человек группы контроля и 50 человек с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (рис.). Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени были разделены на 2 группы: основную ($n = 25$) и сравнения ($n = 25$) (рисунок).

Характеристика групп исследования

Группы ХГП и контрольная группа были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим данным, первичному стоматологическому статусу и наличию соматических заболеваний (табл. 1).

Основные результаты исследования

В таблице 2 показано статистическое сравнение значений клинических параметров всех групп на разных временных интервалах. При оценке результатов измерения всех клинических параметров выявлены статистически значимые различия в показателях на этапах до лечения и через 14 дней, 3 и 6 месяцев после лечения в основной группе и группе сравнения ($p < 0,001$), что указывает на эффективность проведенной консервативной терапии у пациентов этих групп. Лечебные мероприятия привели к снижению индекса кровоточивости десен SBI во обеих исследуемых группах ($p < 0,001$), однако в основной группе, где применялся «Хлорофиллипт», показатели SBI через 14 дней лечения и 3 месяца после лечения были достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,006$ и $p = 0,024$ соответственно). Это свидетельствовало о более быстром снижении воспаления в тканях пародонта при использовании препарата «Хлорофиллипт» по сравнению с традиционной схемой лечения.

В контрольной группе различий в уровнях глубины зондирования и потери прикрепления не было на всех временных интервалах, в отличие от OHI-S и SBI, которые показали значительную разницу между всеми сроками наблюдения до и после лечения ($p < 0,001$).

При количественном определении концентрации цитокинов в десневой жидкости было отмечено повышение уровня IL-1 β в 4,9 раза, IL-8 в 11 раз, TNF- α в 5,6 раза, а также понижение концентрации цитокина IL-1Ra в 15 раз во всех группах пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом до лечения по сравнению с контрольной группой (табл. 3), что связано с наличием воспаления и активными деструктивными процессами в тканях пародонта.

Уровни всех цитокинов у пациентов обеих групп хронического пародонтита значительно снизились ($p < 0,001$) через 14 дней лечения, но все еще были выше исходных значений показателей контрольной группы (IL-1 β в 2,5 раза, IL-8 в 7,8 раз, TNF- α в 3,5 раз) ($p < 0,001$). Кроме того, показатели цитокина IL-1 β в этот же срок в основной группе были достоверно ниже на 19%, чем в группе сравнения ($p = 0,025$), а показатели цитокина IL-1Ra были достоверно выше на 53% ($p = 0,023$). Статистически значимой разницы в показателях цитокинов IL-8 и TNF- α между группами хронического пародонтита через 14 дней лечения не было. Через 6 месяцев после лечения показатели цитокинов IL-1 β и TNF- α были ниже на 14 и 32%, чем в группе сравнения ($p_2 = 0,021$ и $p_2 = 0,008$), а показатели

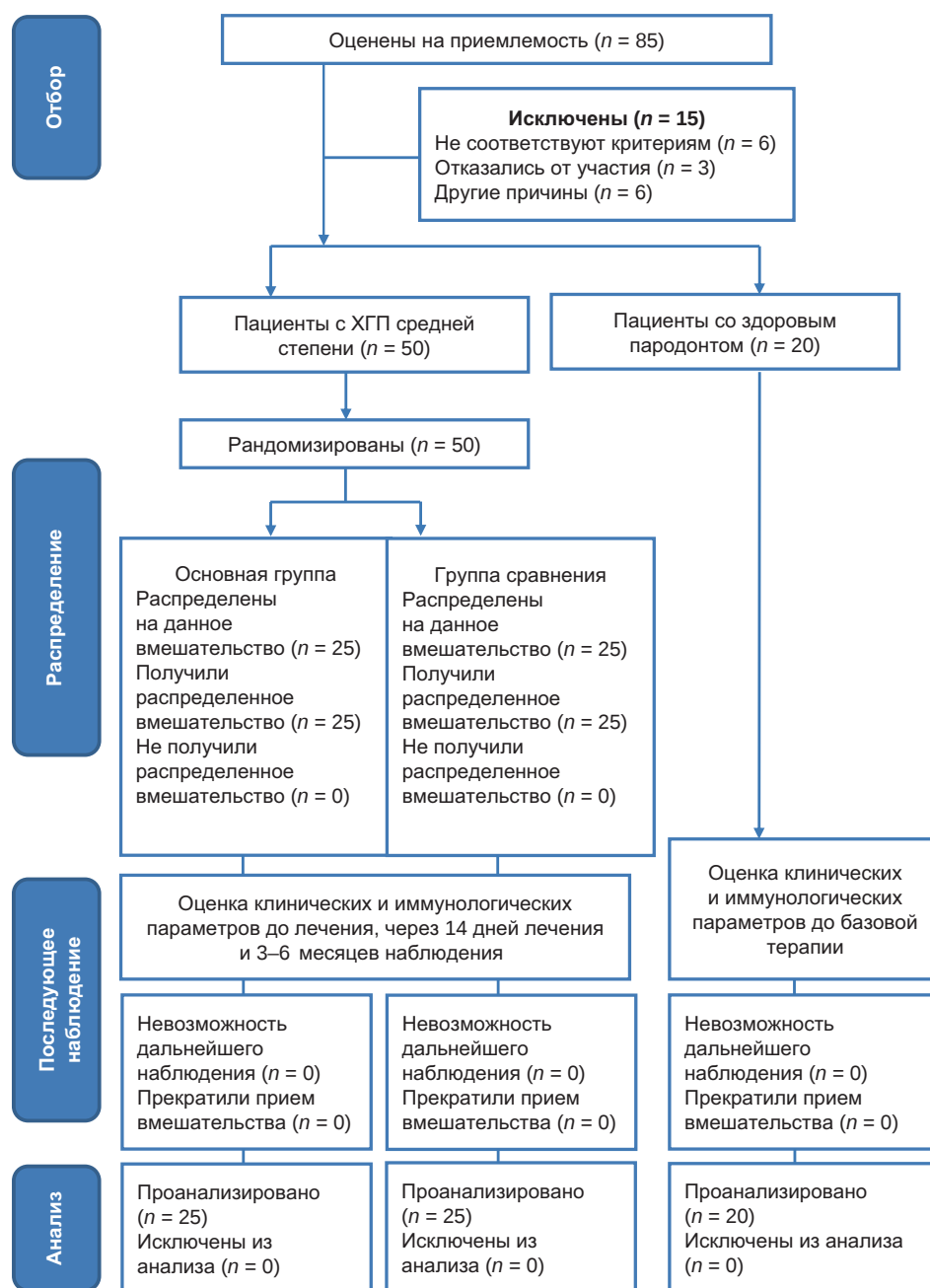


Рис. Схема дизайна исследования. ХГП — хронический генерализованный пародонтит.
Fig. Study design. Note: ХГП — chronic generalized periodontitis.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов хронического пародонтита и группы контроля
Table 1. Description of chronic periodontitis and control groups

Показатель	Пациенты с ХГП		Контрольная группа	p-value
	Основная группа	Группа сравнения		
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	48 (40; 61)	50 (41; 57)	46,5 (39,5; 58,3)	$p_1 = 0,938$ $p_{2,3} = 0,745$
Пол: мужской, n (%)	13 (52) 12 (48)	13 (52) 12 (48)	7 (35) 13 (65)	$p_1 = 0,938$ $p_{2,3} = 0,497$

Примечание: ХГП — хронический генерализованный пародонтит; p_1 — различия между основной группой и группой сравнения; p_2 — различия между основной и контрольной группой; p_3 — различия между группой сравнения и контрольной группой.

Note: ХГП — chronic generalized periodontitis; p_1 — differences between the main group and comparison groups; p_2 — differences between the main and control groups; p_3 — differences between the comparison and control groups.

Таблица 2. Клинические параметры до и после лечения, [Me (Q25; Q75)]
Table 2. Clinical parameters before and after treatment [Me (Q25; Q75)]

Клинический параметр	Группа	Сроки наблюдения			
		до лечения	14 дней лечения	3 мес.	6 мес.
Упрощенный индекс гигиены полости рта (OHI-S), баллы	Контрольная	1,89 (0,89; 1,77)	0,67 (0,44; 1,02) $p < 0,001^*$	0,80 (0,55; 1,18) $p < 0,001^*$	1,02 (0,65; 1,48) $p < 0,001^*$
	Сравнения	2,22 (1,82; 2,54) $p_1 < 0,001^*$	0,90 (0,6; 1,38) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,13$	1,64 (1,12; 1,90) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,98 (1,65; 2,21) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	2,15 (1,88; 2,54) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,88$	0,89 (0,55; 1,23) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,25$ $p_2 = 0,92$	1,51 (1,12; 1,82) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,92$	1,80 (1,46; 1,94) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,51$
Индекс кровоточивости десен (SBI), баллы	Контрольная	1,17 (0,63; 1,58)	0,33 (0,29; 0,67) $p < 0,001^*$	0,59 (0,33; 1,00) $p < 0,001^*$	0,67 (0,46; 1,17) $p < 0,001^*$
	Сравнения	2,17 (1,50; 2,33) $p_1 < 0,001^*$	1,17 (0,83; 1,33) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,50 (1,33; 1,83) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,83 (1,50; 2,17) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	2,17 (1,83; 2,50) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,69$	0,67 (0,50; 0,83) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,18$ $p_2 = 0,006^*$	1,17 (1,0; 1,50) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,024^*$	1,67 (1,50; 1,83) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,88$
Глубина зондирования кармана (PPD), мм	Контрольная	1,0 (0,88; 1,63)			
	Сравнения	4,5 (4,0; 5,5) $p_1 < 0,001^*$	4,0 (3,5; 4,5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	3,5 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	4,0 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	4,5 (4,0; 5,5) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,906$	4,0 (3,0; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,394$	3,5 (3,0; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,555$	3,5 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,533$
Потеря прикрепления (CAL), мм	Контрольная	1 (1; 1)			
	Сравнения	5 (5; 5) $p_1 < 0,001^*$	5 (4; 5) $p = 0,002^*$ $p_1 < 0,001^*$	4 (4; 5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	4 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	5 (4; 5) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,864$	4 (4; 5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,830$	4 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,610$	3 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,104$

Примечание: CCL — Clinical Attachment Loss; OHI-S — Oral Hygiene Index-Simplified; SBI — Sulcus Bleeding Index; PPD — probing pocket depth; p — достоверность результатов по отношению к данным до лечения; p_1 — достоверность результатов по отношению к данным контрольной группы; p_2 — достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения; * — статистически значимые различия при $p < 0,05$.
Note: CCL — Clinical Attachment Loss; OHI-S — Oral Hygiene Index-Simplified; SBI — Sulcus Bleeding Index; PPD — Probing Pocket Depth; p — results reliability in relation to the data before treatment; p_1 — results reliability in relation to the control group; p_2 — results reliability in relation to the comparison group; * — statistically significant differences at $p < 0.05$.

цитокина IL-1Ra были выше на 39% ($p = 0,019$), что также является статистически значимым.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали, что уровни цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF- α снижались, а уровень цитокина IL-1Ra повышался на всех временных промежутках наблюдения в обеих группах хронического пародонтита. Однако лечение основной группы с помощью

Таблица 3. Концентрация цитокинов в десневой жидкости до и после лечения, [Ме (Q25; Q75)]
 Table 3. Cytokine concentration in the gingival fluid before and after treatment [Ме (Q25; Q75)].

Цитокин	Группа	Сроки наблюдения		
		до лечения	14 дней	6 мес.
IL-1 β , пг/мл	Контрольная (3)	18,2 (14,0; 20,9)		
	Сравнения (2)	81,0 (65,1; 94,0) $p_1 < 0,001^*$	45,6 (41,5; 55,8) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	56,0 (50,1; 66,2) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	89,5 (77,9; 98,8) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,348$	37,0 (26,4; 48,5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,025^*$	48,3 (41,2; 54,4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,021^*$ $p_3 < 0,001^*$
IL-1Ra, пг/мл	Контрольная (3)	4719 (4231; 5136)		
	Сравнения (2)	306 (199; 576) $p_1 < 0,001^*$	1385 (912; 2079) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1802 (1305; 2387) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	308 (203; 508) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,887$	2113 (1461; 3188) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,023^*$	2505 (1933; 3209) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,019^*$ $p_3 = 0,015^*$
IL-8, пг/мл	Контрольная (3)	66 (54,6; 76,9)		
	Сравнения (2)	724 (567; 844) $p_1 < 0,001^*$	523 (395; 613) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	341 (302; 463) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	755 (642; 866) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,814$	522 (437; 633) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,968$	398 (311; 447) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,999$ $p_3 < 0,001^*$
TNF- α , пг/мл	Контрольная (3)	1,09 (0,89; 1,21)		
	Сравнения (2)	6,11 (3,67; 8,13) $p_1 < 0,001^*$	3,98 (3,06; 5,11) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	2,76 (1,98; 3,27) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	5,21 (4,23; 7,19) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 1,000$	3,08 (2,56; 3,76) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,175$	1,88 (1,65; 2,13) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,008^*$ $p_3 < 0,001^*$

Примечание: p — достоверность результатов по отношению к данным до лечения; p_1 — достоверность результатов по отношению к данным контрольной группы до лечения; p_2 — достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения; p_3 — достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней после лечения; * — статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Note: p — results reliability in relation to the data before treatment; p_1 — results reliability in relation to the control group before treatment; p_2 — results reliability in relation to the comparison group; p_3 — results reliability in relation to the data 14 days after treatment; * — statistically significant differences at $p < 0.05$.

традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризовалось ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации уровней цитокинов IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α в среднем на 14–32%, что свидетельствовало о противовоспалительной эффективности препарата «Хлорофиллипт».

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего продвижения в этой области необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования с большим объемом выборки, большей продолжительностью и с большим количеством временных интервалов наблюдения, чтобы подтвердить эти данные и выяснить, не связаны ли уровни анализируемых цитокинов с возрастом, полом, расой, курением, наличием воспалительных заболеваний полости рта или сопутствующими заболеваниями. Кроме того, нами был проведен анализ только части цитокинов, участвующих в патогенезе ХГП, тогда как важная роль в патогенезе была доказана и относительно других цитокинов и ферментов, что требует дальнейшего изучения.

Обсуждение основного результата исследования

Актуальность повышения эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта определяется высокой распространенностью и социальной значимостью данной проблемы. Несмотря на многообразие различных способов лечения хронического генерализованного пародонтита, остается неудовлетворенность качеством, сроками и отдаленными результатами лечения [17].

Изучение изменения концентрации различных про- и противовоспалительных цитокинов было продемонстрировано в ряде исследований. R. Kaushik et al. (2011) [18], W.M. Sexton et al. (2011) [19] и V. Rangbulla et al. (2017) [20] в своих исследованиях показали значительное снижение уровня цитокина IL-1 β в слюне в ответ на консервативное лечение. Исследование, проведенное С. Н. Lee et al. (2018) [21], показало статистически значимое снижение концентрации IL-1 β в слюне через 6 недель после нехирургической пародонтальной терапии, а изменения концентрации цитокинов IL-1Ra и IL-8 были статистически не значимы.

Известно, что слюна обладает определенными недостатками и уровни цитокинов в ней присут-

ствуют в меньших количествах, чем в десневой жидкости, что означает, что анализы должны быть высокочувствительными [22]. Соответственно, наиболее перспективной средой для выявления молекулярных биомаркеров считается десневая жидкость [23–25].

В настоящем исследовании цитокины, специфичные для воспалительной фазы патогенеза хронического пародонтита, были проанализированы в десневой жидкости с использованием иммуноферментных анализов у пациентов с имеющимся заболеванием и у здоровых людей контрольной группы до и после консервативного лечения. Согласно результатам исследования уровни цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF- α снижались, а уровень цитокина IL-1Ra повышался на всех временных промежутках наблюдения в обеих группах хронического пародонтита. Однако лечение основной группы с помощью традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризовалось ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации уровней исследуемых цитокинов, что свидетельствовало о противовоспалительной эффективности препарата «Хлорофиллипт». Таким образом, наблюдалась тесная связь между уровнями IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α в десневой жидкости и биологическими аспектами хронического пародонтита. Эта взаимосвязь может быть полезна для объективизации состояния тканей пародонта при хроническом пародонтите, прогнозирования течения заболевания и мониторинга ответа на лечебные мероприятия.

Уровни клинических параметров у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в настоящем исследовании были выше, чем у здоровых людей контрольной группы. Все клинические параметры значительно улучшились у пациентов обеих групп хронического пародонтита через 14 суток, 3 и 6 месяцев после консервативного лечения по сравнению с уровнями до лечения. Однако традиционное консервативное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт» позволяет достичь более раннего снижения воспалительных процессов в тканях пародонта и кровоточивости десен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная по результатам проведенного исследования клиническая и иммунологическая эффективность позволяет рекомендовать препарат «Хлорофиллипт» для использования в качестве дополнения к традиционному консервативному лечению. Результаты определения уровня цитокинов IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α

у пациентов с хроническим пародонтитом могут быть потенциально полезны для оценки реакции тканей пародонта на терапию.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 81 от 11.10.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Ethics Committee of Kuban State Medical University (Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 81 dated 11.10.2019. All the people enrolled in the study provided their written voluntary informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках гранта Российского Научного Фонда и Кубанского Научного Фонда № 22-15-20069.

FUNDING

The research was supported by a grant of the Russian Science Foundation and Kuban Science Foundation No. 22-15-20069.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eke P.I., Borgnakke W.S., Genco R.J. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol.* 2000. 2019; 82(1): 257–267. DOI: 10.1111/prd.12323
2. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — a comprehensive review. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(18): 94–105. DOI: 10.1111/idj.12630
3. Romandini M., Baima G., Antonoglou G., Bueno J., Figuero E., Sanz M. Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *J. Dent. Res.* 2021; 100(1): 37–49. DOI: 10.1177/0022034520952401
4. Stadler A.F., Angst P.D., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2016; 43(9): 727–745. DOI: 10.1111/jcpe.12557
5. Fernández-Rojas B., Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. *Life Sci.* 2018; 209: 435–454. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.029
6. Duarte P.M., Feres M., Yassine L.L.S., Soares G.M.S., Miranda T.S., Faveri M., Retamal-Valdes B., Figueiredo L.C. Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and non-diabetic subjects with periodontitis: A cohort study. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(11): 1326–1335. DOI: 10.1111/jcpe.12994
7. Дударь М.В., Молоков В.Д., Тирская О.И., Шкавро Т.К., Колесникова Л.Р. Клиническая оценка эффективности применения терпенсодержащего препарата в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2 (5-2 (117)): 133–136. DOI: 10.12737/article_5a3a0e7d88f183.51931339
8. da Costa L.F.N.P., Amaral C.D.S.F., Barbirato D.D.S., Leão A.T.T., Fogacci M.F. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148(5): 308–318. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.01.021
9. Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(20): 68–77. DOI: 10.1111/jcpe.12940
10. Quirynen M., Avontroodt P., Peeters W., Pauwels M., Coucke W., van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J. Clin. Periodontol.* 2001; 28(12): 1127–1136. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.281207.x
11. John G., Becker J., Schwarz F. Effects of taurolidine and chlorhexidine on SaOS-2 cells and human gingival fibroblasts grown on implant surfaces. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2014; 29(3): 728–734. DOI: 10.11607/jomi.2956
12. Cieplik F., Jakubovics N.S., Buchalla W., Maisch T., Hellwig E., Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria—Is There Cause for Concern? *Front. Microbiol.* 2019; 10: 587. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00587
13. EidAbdelmagdy H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9(3): 212–217. DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.05.001
14. Schönknecht K., Surdacka A., Rudenko, L. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa—review of studies. *Wiad. Lek.* 2021; 74(7): 1737–1749. DOI: 10.36740/WLek202107131.

15. Müller-Heupt L.K., Vierengel N., Groß J., Opatz T., Deschner J., von Loewenich F.D. Antimicrobial Activity of Eucalyptus globulus, Azadirachta indica, Glycyrrhizaglabra, Rheum palmatum Extracts and Rhein against Porphyromonas gingivalis. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(2): 186. DOI: 10.3390/antibiotics11020186
16. Eid Abdelmagdy H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal Medicine as Adjunct in Periodontal Therapies—A Review of Clinical Trials in Past Decade. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9: 212–217. DOI: j.jobcr.2019.05.001
17. Pham D.T., Phewchan P., Navesit K., Chokamonsirikun A., Khemwong T., Tiyaaboonchai W. Development of Metronidazole-loaded In situ Thermosensitive Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2021; 18(4): 510–516. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.09623
18. Kaushik R., Yeltiwar R.K., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J. Periodontol.* 2011; 82(9): 1353–1359. DOI: 10.1902/jop.2011.100472
19. Sexton W.M., Lin Y., Kryscio R.J., Dawson D.R. 3rd, Ebersole J.L., Miller C.S. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38(5): 434–441. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x
20. Rangbulla V., Nirola A., Gupta M., Batra P., Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin. J. Dent. Res.* 2017; 20(1): 43–51. DOI: 10.3290/j.cjdr.a37741
21. Lee C.H., Chen Y.W., Tu Y.K., Wu Y.C., Chang P.C. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J. Periodontol. Res.* 2018; 53(4): 545–554. DOI: 10.1111/jre.12544
22. Srivastava N., Nayak P.A., Rana S. Point of care — A novel approach to periodontal diagnosis. A review. *J. Clin. Diagnostic. Res.* 2017; 11(8): 1–6. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26626.10411
23. Ghallab N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch. Oral. Biol.* 2018; 87: 115–124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
24. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Nibali L., Donos N., Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(12): 1166–1182. DOI: 10.1111/jcpe.13188
25. Fatima T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules* 2021; 26(5): 1208. DOI: 10.3390/molecules26051208

REFERENCES

1. Eke P.I., Borgnakke W.S., Genco R.J. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol.* 2000. 2019; 82(1): 257–267. DOI: 10.1111/prd.12323
2. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — a comprehensive review. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(18): 94–105. DOI: 10.1111/idj.12630
3. Romandini M., Baima G., Antonoglou G., Bueno J., Figuero E., Sanz M. Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *J. Dent. Res.* 2021; 100(1): 37–49. DOI: 10.1177/0022034520952401
4. Stadler A.F., Angst P.D., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2016; 43(9): 727–745. DOI: 10.1111/jcpe.12557
5. Fernández-Rojas B., Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. *Life.Sci.* 2018; 209: 435–454. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.029
6. Duarte P.M., Feres M., Yassine L.L.S., Soares G.M.S., Miranda T.S., Faveri M., Retamal-Valdes B., Figueiredo L.C. Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and non-diabetic subjects with periodontitis: A cohort study. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(11): 1326–1335. DOI: 10.1111/jcpe.12994
7. Dudar M.V., Molokov V.D., Tirkaya O.I., Shkavro T.K., Kolesnikova L.R. Clinical estimation of efficiency of application of terpene-containing preparation in complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2 (5-2 (117)): 133–136 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/article_5a3a0e7d88f183.51931339
8. da Costa L.F.N.P., Amaral C.D.S.F., Barbirato D.D.S., Leão A.T.T., Fogacci M.F. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148(5): 308–318. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.01.021
9. Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(20): 68–77. DOI: 10.1111/jcpe.12940
10. Quirynen M., Avontroot P., Peeters W., Pauwels M., Coucke W., van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J. Clin. Periodontol.* 2001; 28(12): 1127–1136. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.281207.x

11. John G., Becker J., Schwarz F. Effects of tauridine and chlorhexidine on SaOS-2 cells and human gingival fibroblasts grown on implant surfaces. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2014; 29(3): 728–734. DOI: 10.11607/jomi.2956
12. Cieplik F., Jakubovics N.S., Buchalla W., Maisch T., Hellwig E., Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria—Is There Cause for Concern? *Front. Microbiol.* 2019; 10: 587. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00587
13. EidAbdelmagdy H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9(3): 212–217. DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.05.001
14. Schönknecht K., Surdacka A., Rudenko, L. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa—review of studies. *Wiad. Lek.* 2021; 74(7): 1737–1749. DOI: 10.36740/WLek202107131.
15. Müller-Heupt L.K., Vierengel N., Groß J., Opatz T., Deschner J., von Loewenich F.D. Antimicrobial Activity of Eucalyptus globulus, Azadirachta indica, Glycyrrhizaglabra, Rheum palmatum Extracts and Rhein against Porphyromonasgingivalis. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11(2): 186. DOI: 10.3390/antibiotics11020186
16. EidAbdelmagdy H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal Medicine as Adjunct in Periodontal Therapies—A Review of Clinical Trials in Past Decade. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9: 212–217. DOI: j.jobcr.2019.05.001
17. Pham D.T., Phewchan P., Navesit K., Chokamonsirakun A., Khemwong T., Tiyaaboonchai W. Development of Metronidazole-loaded In situ Thermosensitive Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2021; 18(4): 510–516. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.09623
18. Kaushik R., Yeltiwar R.K., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J. Periodontol.* 2011; 82(9): 1353–1359. DOI: 10.1902/jop.2011.100472
19. Sexton W.M., Lin Y., Kryscio R.J., Dawson D.R. 3rd, Ebersole J.L., Miller C.S. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38(5): 434–441. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x
20. Rangbulla V., Nirola A., Gupta M., Batra P., Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin. J. Dent. Res.* 2017; 20(1): 43–51. DOI: 10.3290/j.cjdr.a37741
21. Lee C.H., Chen Y.W., Tu Y.K., Wu Y.C., Chang P.C. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J. Periodontol. Res.* 2018; 53(4): 545–554. DOI: 10.1111/jre.12544
22. Srivastava N., Nayak P.A., Rana S. Point of care — A novel approach to periodontal diagnosis. A review. *J. Clin. Diagnostic. Res.* 2017; 11(8): 1–6. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26626.10411
23. Ghallab N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch. Oral. Biol.* 2018; 87: 115–124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
24. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Nibali L., Donos N., Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(12): 1166–1182. DOI: 10.1111/jcpe.13188
25. Fatima T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules.* 2021; 26(5): 1208. DOI: 10.3390/molecules26051208

ВКЛАД АВТОРОВ

Зуб А.А.

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 ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислитель-

ных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Визуализация — подготовка визуальных данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление образцов для проведения анализа.

Гайворонская Т.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 черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

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

Муратова А.Ю.

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 ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Арутюнов А.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — интерпретация и 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zub A.A.

Concept development — idea development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

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.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of research data.

Visualization — preparation of visual data.

Research resourcing — preparing samples for analysis.

Gayvoronskaya T.V.

Concept development — idea development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

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.

Muratova A.Yu.

Concept development — idea development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

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.

Arutyunov A.V.

Concept development — idea development

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зуб Анна Андреевна — аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-стоматолог пародонтологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-3543-3733>

Контактная информация: e-mail: anna.zub_1994@mail.ru;

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

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

Муратова Анна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры биохимии, молекулярной биологии и медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».

<https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

Арутюнов Арменак Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры терапевтической стоматологии, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

Anna A. Zub — PhD student, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University; Dentist, Periodontal Department, Dentistry Clinic No. 3, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0002-3543-3733>

Contact information: e-mail: anna.zub_1994@mail.ru;
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

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

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

Anna Yu. Muratova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Biochemistry, Stavropol State Medical University; Department of Biochemistry, Molecular Biology and Medicine North Caucasus Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

Armenak V. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry; Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИСХОДЫ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РАЗЛИЧИЯ ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ В СОСТОЯНИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ КОМЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т. И. Конарева¹, Ю. П. Малышев^{1,2,*}, В. В. Голубцов²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

² 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. Ранняя диагностика исхода критического состояния, обусловленного терминальной комой, важна для определения прогноза и выбора тактики ведения пациента на этапе поступления в медицинскую организацию. Этот аспект остается недостаточно изученным, что объясняет необходимость поиска значимых критериев различий умерших и восстановившихся до разных уровней сознания пациентов, объединенных диагнозом — терминальная кома (кома III, запредельная).

Цель исследования — проанализировать результаты интенсивного лечения пациентов в терминальной коме и установить различия между исходным состоянием умерших и восстановившихся до разных уровней сознания пациентов.

Методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование 210 пациентов в возрасте от 21 до 65 лет, госпитализированных в отделение анестезиологии-реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края с диагнозом «терминальная кома» в период с 2010 по 2015 год. В исследование не включались пациенты с беременностью, гистологически подтвержденными злокачественными новообразованиями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (3–4-й классы по NYHA (The New York Heart Association)), терминальным циррозом печени, хронической болезнью почек на стадии гемодиализа. В зависимости от исхода критического состояния поступивших пациентов разделили на группы: 1-я группа ($n = 101$) — пациенты, имевшие неблагоприятные исходы; 2-я группа ($n = 109$) — пациенты, имевшие относительно благоприятные исходы (восстановление до уровня сознания от 4 баллов и более по шкале ком Глазго). Оценку состояния осуществляли на основании доступных клинических данных. Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли непараметрическими методами с использованием программ Microsoft Excel 10 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты. Структура летальности на фоне терминальной комы при диагнозе: сочетанная травма — 54%, геморрагический инсульт — 56%, изолированная черепно-мозговая травма — 37%, острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу — 33% и острая постгипоксическая дисциркуляторная энцефалопатия — 11%. Между умершими и выжившими были получены межгрупповые различия по следующим показателям: возраст (старше с неблагоприятным исходом); дефицит оснований — на 52%; глюкоза — на 47,6%; тропонин — на 47,1%; калий — на 13,7% и суточный диурез — на 27,5%.

Заключение. Полученные результаты с высокой вероятностью дают возможность их использования в комплексе клинического, инструментального и лабораторного обследования пациента с целью раннего выявления группы риска неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: терминальная кома, летальность, гемодинамика, метаболизм, прогноз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Конарева Т.И., Малышев Ю.П., Голубцов В.В. Исходы интенсивного лечения и различия выживших и умерших пациентов в состоянии терминальной комы: ретроспективное обсервационное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 41–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-41-52>

Получена: 12.04.2022

Получена после доработки: 29.08.2022

Принята к публикации: 30.09.2022

INTENSIVE CARE OUTCOMES AND DIFFERENCES BETWEEN SURVIVORS AND DECEASED PATIENTS IN A TERMINAL COMA: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Tatyana I. Konareva¹, Yuriy P. Malyshev^{1,2,*}, Vladislav V. Golubtsov²

¹Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1
Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086

² Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Background. Early prognosis for the outcome of a coma-induced critical condition is central to selecting an optimal tactic for patient management. This question remains insufficiently studied, thus justifying the task of identifying significant criteria for differences in terminal coma patients (stage III, irreversible) who died and those recovered to different levels of consciousness.

Objectives. To analyze the intensive care outcomes for patients in a terminal coma and to establish differences between the initial state of patients who have died and those who have recovered to different levels of consciousness.

Methods. A retrospective observational study was conducted on 210 patients aged 21 to 65 hospitalized in the Anesthesiology and Resuscitation Unit of Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodarsky Krai) with a diagnosis of terminal coma in the period from 2010 to 2015. The study did not include patients with pregnancy, histologically-confirmed malignancies, cardiovascular diseases (NYHA classes III-IV, according to the New York Heart Association Functional Classification), terminal liver cirrhosis and chronic kidney disease at the stage of hemodialysis. Depending on the critical condition outcome, the admitted patients were divided into groups: group 1 ($n = 101$) — patients with adverse outcomes; group 2 ($n = 109$) — patients with relatively favorable outcomes (recovery to a level of consciousness at score 4 and higher, according to The Glasgow Coma Scale). The condition was assessed with referring to available clinical data. Statistical processing of the obtained study results was carried out via nonparametric techniques using Microsoft Excel 10 (Microsoft, USA) and Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Results. The mortality structure against the background of a terminal coma in the following diagnosis: polytrauma — 54%, hemorrhagic stroke — 56%, isolated traumatic brain injury — 37%, acute cerebrovascular accidents (ischemic type) — 33% and acute posthypoxic dyscirculatory encephalopathy — 11%. Intergroup differences between the deceased and survivors were obtained in the following parameters: age (older with unfavorable outcome); base defi-

cit — by 52%; glucose — by 47.6%; troponin — by 47.1%; potassium — by 13.7% and daily diuresis — by 27.5%.

Conclusion. The obtained results are likely to be used in a combination of clinical, instrumental and laboratory examinations in order to provide early detection of the risk group with an adverse outcome.

Keywords: terminal coma, mortality, haemodynamics, metabolism, prognosis

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

For citation: Konareva T.I., Malyshev Yu.P., Golubtsov V.V. Intensive Care Outcomes and Differences Between Survivors and Deceased Patients in a Terminal Coma: A Retrospective Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6) (In Russ.): 41–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-41-52>

Received: 12.04.2022

Received after revision: 29.08.2022

Accepted: 30.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Коматозное состояние — выключение сознания с полной утратой восприятия окружающего мира, самого себя и других признаков психической деятельности. В зависимости от глубины коматозного состояния почти полностью или полностью утрачены реакции на внешние раздражители. Для терминальной комы (кома III степени, запредельная) характерны мышечная атония, арефлексия, неподвижные глазные яблоки, критические нарушения жизненно важных функций (расстройства ритма и частоты дыхания, вплоть до апноэ, кровообращения и др.)¹ [1].

Патофизиологию комы формируют либо механическая деструкция жизненно важных участков ствола мозга или коры больших полушарий (органическая кома), либо нарушение обменных процессов в мозге (метаболическая кома) вследствие гипоксии, ишемии, гипогликемии или лекарственной или алкогольной интоксикации [2]. Коматозные состояния делят на травматические и нетравматические. Определить диагноз функционального состояния пациента можно на основании результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования пациента² [2, 3] с одновременным осуществлением неотложных мероприятий интенсивного лечения жизнеугрожающих нарушений³ [4].

Наиболее частые причины развития коматозных состояний у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии и реанимации: геморрагический и ишемический инсульт, поли-травма, изолированная черепно-мозговая трав-

ма, острые постигипоксические состояния и др. [1]. Тщательное обследование и точная диагностика уровня сознания и исхода критического состояния важны для определения прогноза, особенно при установлении диагноза смерти мозга, и выбора тактики ведения пациента [3]. Так, выделение группы риска неблагоприятного исхода позволяет оптимизировать подготовку доноров органов [5].

Для оценки нарушений сознания в острых состояниях как травматической, так и нетравматической этиологии популярны балльные шкалы [6]. Это шкала комы Глазго и FOUR [3, 7–11], содержащие легко применимые на практике критерии.

В литературе представлено мало исследований, отражающих частоту встречаемости коматозных состояний разного генеза в реальной популяции пациентов анестезиолого-реанимационных отделений [2], а также посвященных изучению возможности прогнозирования исходов крайне тяжелых состояний (например, терминальной комы), вне зависимости от вызвавших их причин. В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по ведению пациентов с нетравматической комой неизвестного происхождения в отделении неотложной помощи [12]. Исходя из сказанного можно полагать, что есть необходимость поиска значимых критериев различий умерших и восстановившихся до разных уровней сознания пациентов, объединенных диагнозом тяжести критического состояния «терминальная кома». Эти аспекты остаются недостаточно изученными.

¹ Сковорова В. И., Гусев Е. И., Белоусова О. Б., Никифоров А. С., Никонов А. А. Сознание и его расстройства. Коматозные состояния // В кн.: *Неврология: национальное руководство*: в 2-х т. Т. 1, гл. 7 / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Сковорова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 234–243.

² Скоромец А. А., Камчатнов П. Р. Клиническое обследование // В кн.: *Неврология: национальное руководство*: в 2-х т. Т. 1, гл. 1 / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Сковорова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 25–39.

³ Stübgen J.-P., Plum F., Kochuek P. M. Кома // В кн.: *Руководство по критической медицине* / под ред. Ж. Л. Венсана. Пер. с англ. под науч. ред. Е. В. Григорьевой. В 2 т. СПб.: Человек, 2019. Т. 1. С. 315–334.

Цель исследования — проанализировать результаты интенсивного лечения пациентов в терминальной коме и установить различия между исходным состоянием умерших и восстановившихся до разных уровней сознания пациентов.

Методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное обсервационное исследование 210 данных медицинских карт пациентов в возрасте от 21 до 65 лет, госпитализированных в специализированное отделение анестезиологии-реанимации медицинской организации, с диагнозом запредельной комы.

Условия проведения исследования

В выборку включены данные медицинских карт пациентов, госпитализированных за период с 2010 по 2015 годы в специализированное отделение анестезиологии-реанимации № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»).

Критерии соответствия

Критерии включения

Подтвержденный диагноз «кома III» или «запредельная, терминальная кома», возраст от 21 до 65 лет.

Критерии невключения

Беременность, гистологически подтвержденные злокачественные новообразования, заболевания сердечно-сосудистой системы (3–4-й классы по NYHA (The New York Heart Association)), терминальный цирроз печени, хроническая болезнь почек на стадии гемодиализа.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор пациентов осуществлялся исходя из степени угнетения сознания при поступлении. В качестве оценочной была использована шкала ком Глазго, а порог для верификации запредельной комы был принят на уровне 3 балла. Для прогнозирования исходов использовались дополнительные критерии, оценивающие гемодинамику, кислотно-щелочной, биохимический и водно-электролитный состав крови.

Подбор участников в группы

Проведен скрининг данных медицинских карт 558 пациентов в состоянии комы, поступивших в специализированное реанимационное отделение

медицинской организации. Из них 348 не соответствовали критериям включения. Всего в анализ включено 210 медицинских карт стационарных больных. В зависимости от исхода критического состояния, поступивших пациентов разделили на группы: группа I ($n = 101$) — пациенты, имевшие неблагоприятные исходы; группа II ($n = 109$) — пациенты, имевшие относительно благоприятные исходы (восстановление до уровня сознания от 4 баллов и более по шкале ком Глазго).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исход критического состояния — неблагоприятный или восстановление до разных уровней сознания в течение времени нахождения в медицинской организации, а также различия исходов по доступным в клинике критериям.

Дополнительные показатели исследования

В рамках настоящего исследования не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Все пациенты были госпитализированы по экстренным показаниям. Им провели принятый в клинике алгоритм обследования и интенсивную терапию (респираторную и гемодинамическую поддержку, оптимизацию водного и электролитного баланса, симптоматическое лечение). Показанием для начала искусственной вентиляции легких было наличие комы, апноэ или нарушения ритма дыхания, гипоксемия и др. [14].

Оценку целевых показателей проводили по следующим, полученным при поступлении параметрам: возраст пациентов, прямое измерение систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) артериального давления, центрального венозного давления (ЦВД), частоты сердечных сокращений (ЧСС); фракции выброса левого желудочка; температуры тела, pH, уровня парциального напряжения углекислого газа (PaCO_2) и кислорода (PaO_2), содержания Na^+ и K^+ и HCO_3^- в плазме, избытка или дефицита буферных оснований (BE), уровня гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), мочевины, креатинина, глюкозы, тропонина, общего белка, суточного мочеотделения.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для исключения искажающих факторов еще до начала исследования были исключены медицинские карты больных с верифицированными состоянием алкогольного или наркотического опьянения, случаи выраженных метаболических

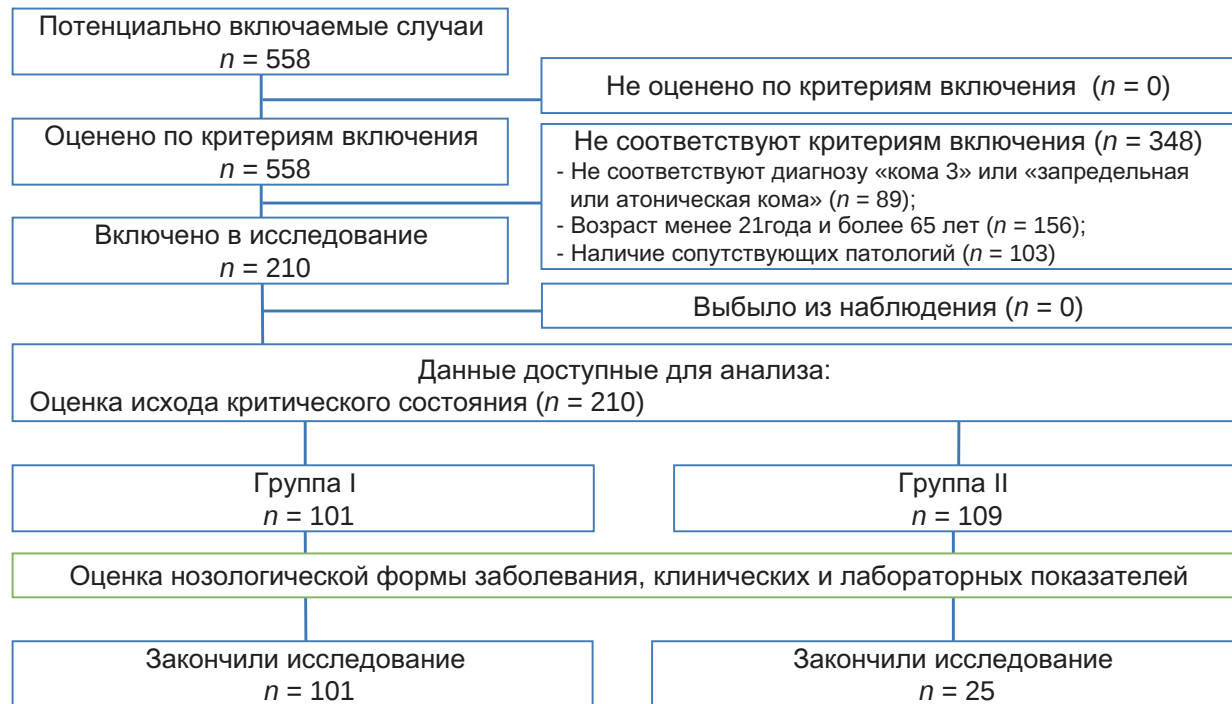


Рис. Блок-схема дизайна исследования.

Fig. Study Schematic Diagram

отклонений (кахексия или ожирение IV степени), тяжелая анемия любой этиологии.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование выполнено сплошным методом путем отбора медицинских карт с диагнозом «терминальная, запредельная, или кома III».

Статистические методы

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли непараметрическими методами с использованием программы Microsoft Excel 10 (Microsoft, США) и программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Величины числовых значений показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (25% и 75% соответственно). Для сравнения данных использовали непараметрический U -критерий Манна — Уитни, предварительно проводя проверку на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. При сравнении статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки, а также блок-схема дизайна исследования представлены на рисунке.

Характеристики выборки (групп) исследования

Возраст пациентов в 1-й группе составил 43 (22–65) года, во 2-й — 40 (21–59) лет, $p < 0,05$. Сравнение распределения пациентов в соответствии с нозологическими формами, приведшими пациентов к критическому состоянию (терминальная кома), и исходом интенсивного лечения представлено в таблице 1.

Основной результат исследования

В ходе исследования установлены различия между исходным состоянием умерших и восстановившихся до разных уровней сознания пациентов по доступным клиническим критериям.

Полученные данные свидетельствуют, что летальность в группе, подвергнутой анализу ($n = 210$), составила 48%. Так, на фоне терминальной комы при диагнозе «сочетанная травма» (летальность 54%) или «геморрагический инсульт» (летальность 56%) можно ожидать, что неблагоприятный исход будет более вероятен. В отличие от этого пациенты с изолированной черепно-мозговой травмой (летальность 37%), острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (летальность 33%) или острой постгипоксической дисциркуляторной энцефалопатией (летальность 11%) восстанавливались до разных уровней сознания чаще (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов в соответствии с нозологическими формами заболеваний и исходом интенсивного лечения

Table 1. Patient groups by specific disease and intensive care outcome

Нозология	Группа I (n = 101)	Группа II (n = 109)	Всего
Сочетанная травма	38 (54%)*	32 (46%)	70
ЧМТ	18 (37%)	31 (63%)*	49
ОНМК ИТ	3 (33%)	6 (67%)*	9
ОНМК ГТ	41 (56%)*	32 (44%)	73
ОПГДЭ	1 (11%)	8 (89%)*	9
Всего	101 (48%)	109 (52%)	210

Примечание: * $p < 0,05$ — межгрупповые различия (χ^2). ЧМТ — черепно-мозговая травма; ОНМК ИТ — острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу; ОНМК ГТ — острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу; ОПГДЭ — острая постгипоксическая дисциркуляторная энцефалопатия.
Note: * $p < 0.05$ — intergroup differences (χ^2). ЧМТ — traumatic brain injury; ОНМК ИТ — acute cerebrovascular accident (ischemic type); ОНМК ГТ — acute cerebrovascular accident (hemorrhagic type); ОПГДЭ — acute posthypoxic discirculatory encephalopathy.

Таблица 2. Медианные различия исходных показателей гемодинамики пациентов в терминальной коме

Table 2. Median differences in baseline haemodynamic parameters of patients in a terminal coma

Показатели	Группа I (n = 101)	Группа II (n = 109)
АДс, мм рт. ст.	114 (100–125)	120 (111–141)*
АДд, мм рт. ст.	68 (60–78)	74 (61–85)*
АДср, мм рт. ст.	82 (74–93)	89 (76–100)*
Фракция выброса, %	51 (48–55)	55 (50–55)*

Примечание: * $p < 0,05$ — межгрупповые различия 1-й и 2-й группы. АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление; АДср — среднее артериальное давление.
Note: * $p < 0.05$ — differences between groups 1 and 2. АДс — systolic blood pressure; АДд — diastolic blood pressure; АДср — mean blood pressure.

Таблица 3. Медианные значения исходных показателей метаболизма и суточного диуреза пациентов в терминальной коме

Table 3. Median differences in baseline metabolic values and daily diuresis parameters of patients in a terminal coma

Показатели	Группа I (n = 101)	Группа II (n = 109)
pH	7,39 (7,34–7,44)	7,41 (7,38–7,46)*
Na ⁺ , ммоль/л	149,0 (141,8–164,0)	143,0 (138,7–150,9)*
K ⁺ , ммоль/л	4,0 (1,2–6,8)	3,45 (2,7–4,2)*
Глюкоза, ммоль/л	12,4 (2,9–19,5)	6,5 (3,4–9,1)*
BE, ммоль/л	-2,7 (-6,7...-0,7)	-1,3 (-3,9...-1,1)*
Тропонин, нг/мл	0,17 (0,03)	0,09 (0,02–0,60)*
Температура тела, °C	36,5 (35,5–37,4)	36,8 (36,4–37,6)*
Суточный диурез, мл/сут	4550 (2800–7400)	3300 (2200–5200)*

Примечание: * $p < 0,05$ — межгрупповые различия 1-й и 2-й группы. BE — избыток или дефицит буферных оснований.
Note: * $p < 0.05$ — differences between groups 1 and 2. BE — base excess and base deficit.

В таблицах 2 и 3 представлены показатели гемодинамики и метаболизма, имевшие значимые межгрупповые различия.

Как видно из таблицы 2, медианы показателей гемодинамики хотя и незначительно (от 5 до 9%), но значимо ниже оказались у пациентов с неблагоприятным исходом (группа I).

Из анализа таблицы 3 следует, что наиболее выраженные межгрупповые различия получены по показателям: BE (на 52%); глюкоза (на 47,6%);

тропонин (на 47,1%); калий (на 13,7%) и суточное мочеотделение (на 27,5%).

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование 210 пациентов с диагнозом тер-

минальной комы, вызванной разными причинами. Обобщены сведения о пациентах в возрасте от 21 до 65 лет, проходившими интенсивную терапию в специализированном отделении анестезиологии-реанимации. Установлены различия между возрастом и исходными (при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации) показателями метаболизма впоследствии умерших или восстановившихся до разных уровней сознания пациентов по доступным клиническим критериям.

Ограничения исследования

Исследование не имеет ограничений.

Интерпретация результатов исследования

В нашей когорте пациентов ($n = 210$) общая летальность составила 48%. В проведенном исследовании представлен спектр пациентов в соответствии с нозологическими формами и исходом интенсивного лечения (неблагоприятным или с разной степенью восстановления сознания), что важно для разработки и совершенствования технологий эффективной сортировки [15, 16]. В анализированной выборке восстановившиеся пациенты оказались моложе умерших пациентов — 40 лет (21–59) против 43 (22–65), $p < 0,05$, что совпало с данными идентичного по дизайну исследования [14]. По-видимому, возраст можно использовать в качестве независимого прогностического фактора [17]. Как отметили авторы, агрессивная интенсивная терапия принесла пользу пациентам в коматозном состоянии (по шкале Глазго 3 балла), обусловленном политравмой. При этом летальность составила 82,1%, в нашей когорте — 54%. Есть мнение, что результаты интенсивной терапии при комах неизвестного происхождения можно улучшить, если внедрить первоначальное диагностическое обследование междисциплинарной командой, включающей неврологов и терапевтов в сотрудничестве с анестезиологами-реаниматологами, на догоспитальном этапе [12]. Из-за увеличения показателей выживаемости повысилось число пациентов с длительным расстройством сознания, требующих дальнейшей реабилитации [18].

В нашем отделении регистрировали летальность при черепно-мозговой травме 37%, а в работе [14] при коме, вызванной тупой травмой головы, с оценкой по шкале Глазго 3 балла, показана общая летальность — 49,2%. Известно также, что при длительности комы более 6 часов летальность может достигать 61%, а прогноз зависит от этиологии, глубины и продолжительности комы [4].

Отмечено увеличение частоты неблагоприятного исхода терминальной комы при остром нарушении мозгового кровообращения по геморрагическому типу (56%) и сочетанной травме (54%), что, вероятнее всего, связано с необратимыми повреждениями структур головного мозга из-за нарушений церебральной перфузии. Так, вероятность регистрации смерти мозга была значительно выше при инсульте по сравнению с черепно-мозговой травмой [15]. Известно, что сочетание грубых нарушений сознания с гипоксемией часто свидетельствовало о запоздалом начале респираторной поддержки и/или неэффективности комплекса лечебных мероприятий [16]. При этом молодые пациенты с политравмой в глубокой коме при поступлении в медицинскую организацию имели более высокую вероятность функционального восстановления после реанимации [17].

Первоначальная оценка состояния коматозного пациента включала состояние дыхательных путей, дыхания и кровообращения (А, В, С), а также лабораторное обследование и, при необходимости, проведение реанимационных мероприятий⁴ [19]. До настоящего времени не принят единый международный алгоритм диагностики смерти мозга⁵ [20], а в 72% стран в составе алгоритма используют лабораторные критерии [21].

Межгрупповые различия исходных (при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации) показателей гемодинамики пациентов в запредельной коме, имевших неблагоприятные исходы и восстановившихся до разных уровней сознания, оказались клинически мало значимыми. Это можно объяснить как сохранившимися компенсаторными возможностями сердечно-сосудистой системы в исследуемой когорте пациентов, так и более ранним стартом инфузионной, респираторной и гемодинамической поддержки по сравнению с началом прямого измерения показателей гемодинамики. Поэтому клиническое использование их для выделения группы риска неблагоприятного исхода, по-видимому, будет затруднительно. Можно полагать, что выраженность гемодинамических нарушений в подобных условиях не успевает или слабо отражает на фоне догоспитальной интенсивной терапии развитие патологических процессов в полости черепа. Изучение гемодинамики в зависимости от нозологических причин, вызвавших кому, планируем провести в дальнейших исследованиях.

Более выраженными оказались различия исходных (при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации) показателей дефицита

⁴ Huff J. S., Thady P. Koma. In: *StatPearls*. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2022. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430722/>

⁵ Пирадов М. А., Гнедовская Е. В., Степаненко Е. В., Амчеславский В. Г. Смерть мозга // В кн.: *Интенсивная терапия: национальное руководство* / под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 683–705.

буферных оснований, уровня глюкозы крови, тропонина, калия и суточного диуреза. Дефицит буферных оснований указывал на тенденцию к развитию ацидоза у пациентов с неблагоприятным исходом. Известно, что гипергликемия коррелировала с низким числом баллов по шкале ком Глазго и высоким риском неблагоприятного исхода при закрытой черепно-мозговой травме [4] и связана с тяжелым течением инсульта и летальным исходом [22–24], а также с повышенным риском 12-месячного рецидива инсульта и смертности у пациентов, не страдающих диабетом [25].

Таким образом, у пациентов в терминальной коме межгрупповые различия исходных (при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации) показателей гемодинамики клинически мало значимы. При сравнении пациентов с неблагоприятным исходом и относительно восстановившихся до разных уровней сознания оказалось: ВЕ на 52% ниже, а уровень глюкозы на 47,6%, тропонина на 47,1%, калия на 13,7%, суточный диурез — на 27,5% выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно полагать, что полученные результаты с высокой вероятностью дают возможность их использования в комплексе клинического, инструментального и лабораторного обследования пациента с целью раннего выявления группы риска неблагоприятного исхода уже при поступлении пациента в терминальной коме в стационар. Это может обеспечить надлежащее распределение ресурсов анестезиолого-реанимационного отделения медицинской организации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кулигин А.В., Капралов С.В., Колоколов О.В., Городкова Е.Н., Имамов А.М., Гурьянов А.М., Лушников А.В., Беспалова А.Ю., Бугрова И.А., Букин И.А., Кабанова И.А., Котов С.Н., Морозов И.А., Павлов Д.А., Панченко Е.И., Подрезова Г.В., Самсонова А.И., Харитонов Е.Б., Хримин А.С., Зеулина Е.Е. Метаболизм у пациентов в критическом состоянии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 4: 143. DOI: 10.17513/spno.31849
- Schmidt W.U., Ploner C.J., Lutz M., Möckel M., Lindner T., Braun M. Causes of brain dysfunction in acute coma: a cohort study of 1027 patients in the emergency department. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2019; 27(1): 101. DOI: 10.1186/s13049-019-0669-4
- Lutz M., Möckel M., Lindner T., Ploner C.J., Braun M., Schmidt W.U. The accuracy of initial diagnoses in coma: an observational study in 835 patients with non-traumatic disorder of consciousness. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2021; 29(1): 15. DOI: 10.1186/s13049-020-00822-w
- Сивков А.О., Сивков О.Г., Лейдерман И.Н. Прогнозирование неблагоприятного исхода критического состояния при совместном использовании шкал APACHE-II, SOFA, NRS-2002. *Якутский медицинский журнал*. 2021; 3(75): 54–57. DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.14
- Конарева Т.И., Байкова Е.Е., Малышев Ю.П. Упреждающая комплексная гормонотерапия при подготовке потенциальных доноров органов. *Общая реаниматология*. 2016; 12(3): 62–70. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-62-70
- Белкин А.А., Бочкарев П.Ю., Левит А.Л., Заболотских И.Б. Оценка нарушения сознания: шкала FOUR или шкала Glasgow? *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 3: 46–51. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-46-51
- Белкин А.А., Заболотских И.Б., Бочкарев П.Ю., Зыбин К.Д., Левит А.Л. Первый опыт применения шкалы «подробной оценки состояния ареактивных пациентов» (FOUR SCALE) у пациентов с острой церебральной недостаточностью. Двухцентровое исследование «FOUR-Rus». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*.

Установлен спектр основных нозологических форм, формирующих терминальную кому, у пациентов специализированного отделения анестезиологии-реанимации: это черепно-мозговая травма; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу; острая постгипоксическая дисциркуляторная энцефалопатия.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 76 от 29.03.2019 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina st., Krasnodar, Russia), Minutes No. 76 dated March 29, 2019.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FUNDING

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

- 2020; 3: 27–34. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-27-34
8. Bodien Y.G., Barra A., Temkin N.R., Barber J., Foreman B., Vassar M., Robertson C., Taylor S.R., Markowitz A.J., Manley G.T., Giacino J.T., Edlow B.L.; TRACK-TBI Investigators. Diagnosing Level of Consciousness: The Limits of the Glasgow Coma Scale Total Score. *J. Neurotrauma*. 2021; 38(23): 3295–3305. DOI: 10.1089/neu.2021.0199
 9. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Юсупова Д.Г., Лунова И.Е., Домашенко М.А., Саморуков В.Ю., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Полехина Н.В., Bundhun P., Ramchandani N.M., Ильина К.А. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): лингво-культурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(3): 47–54. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
 10. Nayebaghayee H., Afsharian T. Correlation between Glasgow Coma Scale and brain computed tomography-scan findings in head trauma patients. *Asian. J. Neurosurg*. 2016; 11(1): 46–49. DOI: 10.4103/1793-5482.165780
 11. Wade D.T., Turner-Stokes L., Playford E.D., Allanson J., Pickard J. Prolonged disorders of consciousness: A response to a “critical evaluation of the new UK guidelines”. *Clin. Rehabil.* 2022; 36(9): 1267–1275. DOI: 10.1177/02692155221099704
 12. Braun M., Schmidt W.U., Möckel M., Römer M., Ploner C.J., Lindner T. Coma of unknown origin in the emergency department: implementation of an in-house management routine. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2016; 24: 61. DOI: 10.1186/s13049-016-0250-3
 13. Ершов В.И., Белкин А.А., Заболотских И.Б., Горбачев В.И., Грицан А.И., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Лейдерман И.Н., Щеголев А.В., Петриков С.С., Солодов А.А., Газенкамф А.А., Чирков А.Н., Силкин В.В., Сухотин С.К., Шамаев С.Ю., Горбачев С.В., Фишер В.В., Балаев И.В., Садриев Р.Р., Мирошниченко И.В., Карпец А.В., Редюков А.В., Султанова И.В., Зыбин К.Д., Тихомирова А.А., Конарева Т.И., Ходченко В.В., Зарипов Р.Ш., Борцов Н.А., Голубкина А.А., Горбунов Д.А., Туханов В.В., Ершова С.В., Мещеряков А.О., Кузьмичев Д.А., Болодурин К.С., Брагина Н.В., Стадлер В.В., Катасонов А.Г. Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 4: 28–41. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
 14. Chamoun R.B., Robertson C.S., Gopinath S.P. Outcome in patients with blunt head trauma and a Glasgow Coma Scale score of 3 at presentation. *J. Neurosurg.* 2009; 111(4): 683–687. DOI: 10.3171/2009.2.JNS08817
 15. Lenstra J.J., Kuznecova-Keppel Hesselink L., la Bastide-van Gemert S., Jacobs B., Nijsten M.W.N., van der Horst I.C.C., van der Naalt J. The Association of Early Electrocardiographic Abnormalities With Brain Injury Severity and Outcome in Severe Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 2021; 11: 597737. DOI: 10.3389/fneur.2020.597737
 16. Prust M.L., Mbonde A., Rubinos C., Shrestha G.S., Komolafe M., Saylor D., Mangat H.S. Providing Neurocritical Care in Resource-Limited Settings: Challenges and Opportunities. *Neurocrit. Care*. 2022; 37(2): 583–592. DOI: 10.1007/s12028-022-01568-2
 17. Lewis A., Bakkar A., Kreiger-Benson E., Kumpfbeck A., Liebman J., Shemie S.D., Sung G., Torrance S., Greer D. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*. 2020; 95(3): e299–e309. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009888
 18. Laing J., Gabbe B., Chen Z., Perucca P., Kwan P., O'Brien T.J. Risk Factors and Prognosis of Early Posttraumatic Seizures in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol.* 2022; 79(4): 334–341. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5420
 19. Edlow B.L., Giacino J.T., Wu O. Functional MRI and outcome in traumatic coma. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13(9): 375. DOI: 10.1007/s11910-013-0375-y
 20. Опренко М.А. Смерть мозга. *Справочник врача общей практики*. 2019; 12: 17–27. DOI: 10.33920/med-10-1912-02
 21. Greer D.M., Shemie S.D., Lewis A., Torrance S., Varelis P., Goldenberg F.D., Bernat J.L., Souter M., Topcuoglu M.A., Alexandrov A.W., Baldisseri M., Bleck T., Citerio G., Dawson R., Hoppe A., Jacobe S., Manara A., Nakagawa T.A., Pope T.M., Silvester W., Thomson D., Al Rahma H., Badenes R., Baker A.J., Cerny V., Chang C., Chang T.R., Gnedovskaya E., Han M.K., Honeybul S., Jimenez E., Kuroda Y., Liu G., Mallick U.K., Marquovich V., Mejia-Mantilla J., Piradov M., Quayyum S., Shrestha G.S., Su Y.Y., Timmons S.D., Teitelbaum J., Videtta W., Zirpe K., Sung G. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA*. 2020; 324(11): 1078–1097. DOI: 10.1001/jama.2020.11586
 22. Максимова М.Ю., Степанченко О.А. Стрессовая гипергликемия и течение инсульта. *Consilium Medicum*. 2020 (22)2: 19–23. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200032
 23. Tziomalos K., Dimitriou P., Bouziana S.D., Spanou M., Kostaki S., Angelopoulou S.M., Papadopoulou M., Giampatzis V., Savopoulos C., Hatzitolios A.I. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism*. 2017; 67: 99–105. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.011
 24. Muscari A., Falcone R., Recinella G., Faccioli L., Forti P., Pastore Trossello M., Puddu G.M., Spinardi L., Zoli M. Prognostic significance of diabetes and stress hyperglycemia in acute stroke patients. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022; 14(1): 126. DOI: 10.1186/s13098-022-00896-9
 25. Zhu B., Pan Y., Jing J., Meng X., Zhao X., Liu L., Wang Y., Wang Y., Wang Z. Stress Hyperglycemia and Outcome of Non-diabetic Patients After Acute Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1003. DOI: 10.3389/fneur.2019.01003

REFERENCES

- Kuligin A.V., Kapralov S.V., Kolokolov O.V., Gorodkova E.N., Imamov A.M., Guryanov A.M., Lushnikov A.V., Beshpalova A.Y., Bugrova I.A., Bukin I.A., Kabanova I.A., Kotov S.N., Morozov I.A., Pavlov D.A., Panchenko E.I., Podrezova G.V., Samsonova A.I., Kharitonova E.B., Khrimin A.S., Zeulina E.E. Metabolism in critical patients. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 4: 143 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.31849
- Schmidt W.U., Ploner C.J., Lutz M., Möckel M., Lindner T., Braun M. Causes of brain dysfunction in acute coma: a cohort study of 1027 patients in the emergency department. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2019; 27(1): 101. DOI: 10.1186/s13049-019-0669-4
- Lutz M., Möckel M., Lindner T., Ploner C.J., Braun M., Schmidt W.U. The accuracy of initial diagnoses in coma: an observational study in 835 patients with non-traumatic disorder of consciousness. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2021; 29(1): 15. DOI: 10.1186/s13049-020-00822-w
- Sivkov A.O., Sivkov O.G., Leiderman I.N. Prediction of an unfavorable outcome of a critical condition with the combined use of the APACHE — II, SOFA, NRS-2002 scales. *Yakut Medical Journal*. 2021; 3(75): 54–57 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.14
- Konareva T.I., Baykova E.E., Malyshev U.P. Proactive Complex Hormone Therapy in the Clinical Guideline for the Managing the Potential Donor Organs in BrainDead Donors. *General Reanimatology*. 2016; 12(3): 62–70 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-62-70
- Belkin A.A., Bochkarev P.Yu., Levit A.L., Zabolotskikh I.B. Evaluation of consciousness: the FOUR scale or the Glasgow coma scale? Review. *Annals of Critical Care*. 2019; 3: 46–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-46-51
- Belkin A.A., Zabolotskikh I.B., Bochkarev P.Yu., Zybin K.D., Levit A.L. The first experience of application of “full outline of unresponsiveness” (FOUR SCALE) in patients with acute cerebral insufficiency. Two-center research “FOURRus”. Two-center trial. *Annals of Critical Care*. 2020; 3: 27–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-27-34
- Bodien Y.G., Barra A., Temkin N.R., Barber J., Foreman B., Vassar M., Robertson C., Taylor S.R., Markowitz A.J., Manley G.T., Giacino J.T., Edlow B.L.; TRACK-TBI Investigators. Diagnosing Level of Consciousness: The Limits of the Glasgow Coma Scale Total Score. *J. Neurotrauma*. 2021; 38(23): 3295–3305. DOI: 10.1089/neu.2021.0199
- Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Legostayeva L.A., Yazeva E.G., Yusupova D.G., Luneva I.E., Domashenko M.A., Samorukov V.Yu., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Polekhina N.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Ilyina K.A. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale: translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(3): 47–54 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
- Nayebaghayee H., Afsharian T. Correlation between Glasgow Coma Scale and brain computed tomography-scan findings in head trauma patients. *Asian. J. Neurosurg.* 2016; 11(1): 46–49. DOI: 10.4103/1793-5482.165780
- Wade D.T., Turner-Stokes L., Playford E.D., Allanson J., Pickard J. Prolonged disorders of consciousness: A response to a “critical evaluation of the new UK guidelines”. *Clin. Rehabil.* 2022; 36(9): 1267–1275. DOI: 10.1177/02692155221099704
- Braun M., Schmidt W.U., Möckel M., Römer M., Ploner C.J., Lindner T. Coma of unknown origin in the emergency department: implementation of an in-house management routine. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2016; 24: 61. DOI: 10.1186/s13049-016-0250-3
- Ershov V.I., Belkin A.A., Zabolotskikh I.B., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Lebedinskii K.M., Protchenko D.N., Leiderman I.N., Shchegolev A.V., Petrikov S.S., Solodov A.A., Gazenkampf A.A., Chirkov A.N., Silkin V.V., Sukhotin S.K., Shamaev S.Yu., Gorbachev S.V., Fisher V.V., Balaev I.V., Sadriev R.R., Miroshnichenko I.V., Karpets A.V., Redyukov A.V., Sultanova I.V., Zybin K.D., Tikhomirova A.A., Konareva T.I., Khodchenko V.V., Zaripov R.Sh., Bortsov N.A., Golubkina A.A., Gorbunov D.A., Tukhanov V.V., Ershova S.V., Meshcheryakov A.O., Kuzmichev D.A., Bolodurin K.S., Bragina N.V., Stadler V.V., Katasonov A.G.. Russian multicenter observational clinical study “Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)”: a comparative analysis of the outcomes of stroke during mechanical ventilation. *Annals of Critical Care*. 2020; 4: 28–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
- Chamoun R.B., Robertson C.S., Gopinath S.P. Outcome in patients with blunt head trauma and a Glasgow Coma Scale score of 3 at presentation. *J. Neurosurg.* 2009; 111(4): 683–687. DOI: 10.3171/2009.2.JNS08817
- Lenstra J.J., Kuznecova-Keppel Hesselink L., la Bastide-van Gemert S., Jacobs B., Nijsten M.W.N., van der Horst I.C.C., van der Naalt J. The Association of Early Electrocardiographic Abnormalities With Brain Injury Severity and Outcome in Severe Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 2021; 11: 597737. DOI: 10.3389/fneur.2020.597737
- Prust M.L., Mbonde A., Rubinos C., Shrestha GS, Komolafe M, Saylor D, Mangat HS. Providing Neurocritical Care in Resource-Limited Settings: Challenges and Opportunities. *Neurocrit. Care*. 2022; 37(2): 583–592. DOI: 10.1007/s12028-022-01568-2
- Lewis A., Bakkar A., Kreiger-Benson E., Kumpfbeck A., Liebman J., Shemie S.D., Sung G., Torrance S., Greer D. Determination of death by neurologic criteria

- around the world. *Neurology*. 2020; 95(3): e299–e309. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009888
18. Laing J., Gabbe B., Chen Z., Perucca P., Kwan P., O'Brien T.J. Risk Factors and Prognosis of Early Post-traumatic Seizures in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol.* 2022; 79(4): 334–341. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5420
 19. Edlow B.L., Giacino J.T., Wu O. Functional MRI and outcome in traumatic coma. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13(9): 375. DOI: 10.1007/s11910-013-0375-y
 20. Oprenko M.A. Brain death. *Journal of Family Medicine.* 2019; 12: 17–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33920/med-10-1912-02
 21. Greer D.M., Shemie S.D., Lewis A., Torrance S., Varelas P., Goldenberg F.D., Bernat J.L., Souter M., Topcuoglu M.A., Alexandrov A.W., Baldisseri M., Bleck T., Citerio G., Dawson R., Hoppe A., Jacobs S., Manara A., Nakagawa T.A., Pope T.M., Silvester W., Thomson D., Al Rahma H., Badenes R., Baker A.J., Cerny V., Chang C., Chang T.R., Gnedovskaya E., Han M.K., Honeybul S., Jimenez E., Kuroda Y., Liu G., Mallick U.K., Marquovich V., Mejia-Mantilla J., Piradov M., Quayyum S., Shrestha G.S., Su Y.Y., Timmons S.D., Teitelbaum J., Videtta W., Zirpe K., Sung G. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA.* 2020; 324(11): 1078–1097. DOI: 10.1001/jama.2020.11586
 22. Maksimova M.Yu., Stepanchenko O.A. Stress-induced hyperglycemia and clinical severity of stroke. *Consilium Medicum.* 2020 (22); 2: 19–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200032
 23. Tziomalos K., Dimitriou P., Bouziana S.D., Spanou M., Kostaki S., Angelopoulou S.M., Papadopoulou M., Giampatzis V., Savopoulos C., Hatzitolios A.I. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism.* 2017; 67: 99–105. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.011
 24. Muscarelli A., Falcone R., Recinella G., Faccioli L., Forti P., Pastore Trossello M., Puddu G.M., Spinardi L., Zoli M. Prognostic significance of diabetes and stress hyperglycemia in acute stroke patients. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022; 14(1): 126. DOI: 10.1186/s13098-022-00896-9
 25. Zhu B., Pan Y., Jing J., Meng X., Zhao X., Liu L., Wang Y., Wang Y., Wang Z. Stress Hyperglycemia and Outcome of Non-diabetic Patients After Acute Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1003. DOI: 10.3389/fneur.2019.01003

ВКЛАД АВТОРОВ

Конарева Т.И.

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

Проведение исследования — проведение исследования.

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

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Малышев Ю.П.

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

Проведение исследования — проведение исследования, интерпретация и 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.

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

Голубцов В.В.

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

Проведение исследования — интерпретация и 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Konareva T.I.

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

Conducting research — conducting research.

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

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.

Research resourcing — providing study materials.

Malyshev Y.P.

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

Conducting research — conducting research, analysis and interpretation of the data obtained.

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.

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

Golubtsov V.V.

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

Conducting research — data analysis and interpretation.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Конарева Татьяна Ивановна — заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-4807-5629>

Малышев Юрий Павлович* — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-4191-4496>

Контактная информация: e-mail: malyshevyp@mail.ru; тел.: +7 (903) 451-55-88;

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

Голубцов Владислав Викторович — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6054-9404>

Tatyana I. Konareva — Head of the Unit of Anesthesiology and Resuscitation No. 3, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodarsky Krai.

<https://orcid.org/0000-0003-4807-5629>

Yuriy P. Malyshev* — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Prof. of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Faculty of Professional Development of Doctors, Kuban State Medical University, Russian Federation; Doctor of Anesthesiology and Resuscitation of the Unit of Anesthesiology and Resuscitation No.2, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodarsky Krai.

<https://orcid.org/0000-0002-4191-4496>

Contact information: e-mail: malyshevyp@mail.ru; tel.: +7 (903) 451-55-88;

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

Vladislav V. Golubtsov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Faculty of Professional Development of Doctors, Kuban State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-6054-9404>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКОЙ РАНЫ В УСЛОВИЯХ СТИМУЛЯЦИИ НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗА: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г. М. Могильная, Е. В. Фомичева*, К. И. Мелконян

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Известно, что заживление кожных ран различной этиологии — многоступенчатый процесс, характеризующийся определенными межклеточными взаимодействиями, влияющими на клетки дермы, их прикрепление, миграцию и дифференцировку. Этап восстановления его интерпретируется как возврат дермы к исходному состоянию. Однако на самом деле экстрацеллюлярный матрикс дермы имеет нарушенную организацию, что подавляет регулируемую и репозиторную функцию дермы, приводит к формированию рубца, который лишает участок повреждения ряда биологических функций и вызывает эстетические проблемы, связанные с мобильностью.

Цель исследования — оценить структурные особенности дермы при заживлении кожных ран в условиях использования биодеградируемого кальцийсодержащего имплантата.

Методы. Исследование выполнено на крысах (60 особей). Животным был нанесен ожог IIIa степени, затем животных разделили на 2 группы: опытная и контрольная. На 14-й день после нанесения ожога крысам опытной группы вводили биодеградируемый кальцийсодержащий имплант. В контрольной группе использовали стерильный физиологический раствор. Материал забирали в сроки, соответствующие 2 месяцам (74-й день) и 4 месяцам (134-й день). Для оценки морфологического состояния зоны ожога срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и Ван-Гизону. Для избирательного выявления коллагенов использованы иммуногистохимические тесты с антителами к коллагену I и III типов (Abcam, Англия). Для характеристики клеток дермы использовали антитела к виментину (LabVision, США), а также рецепторам CD-68 (cluster of differentiation 68), α -SMA (alpha-smooth muscle actin), CD-105 (cluster of differentiation 105), VEGF (vascular endothelial growth factor) (Abcam, Англия). Обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 6 (StatSoft, США).

Результаты. Установлено, что введение биодеградируемого кальцийсодержащего филлера в срок, соответствующий процессу заживления ожога, обеспечивает локальную активацию фибробластов с образованием коллагена I и III типов. При пролонгировании времени пребывания имплантата до 4-х месяцев происходит увеличение числа макрофагов, экспрессирующих CD-68 рецепторы, причем клетки не меняют своей локализации, в то время как клетки, экспрессирующие α -SMA, локализуются на участке как поверхностного, так и глубокого компартментов дермы. Число клеток, экспрессирующих CD-105 и VEGF, также увеличивается.

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что использование биодеградируемого филлера представляется перспективным в аспекте регенерации дермы после ожога и может обеспечить получение экстрацеллюлярного матрикса дермы, имеющего состав и сборку коллагеновой сети, приближенной к исходной. Макрофаги выступают

в роли главных регулировщиков синтеза экстрацеллюлярного матрикса дермы, стимулируют фибробласты, что обеспечивает реэпителизацию и ангиогенез зоны повреждения.

Ключевые слова: дерма, ожоговая рана, имплант, неоколлагеногенез, гидроксиапатит кальция, филлер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Мелконян К.И. Особенности заживления термической раны в условиях стимуляции неоколлагеногенеза: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 53–66. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-53-66>

Получена: 22.03.2022

Получена после доработки: 29.08.2022

Принята к публикации: 30.09.2022

THERMAL INJURY HEALING IN THE CONTEXT OF NEOCOLLAGENOGENESIS INDUCTION: PRECLINICAL RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

Galina M. Mogilnaya, Evgeniya V. Fomicheva*, Karina I. Melkonian

Kuban State Medical University

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

ABSTRACT

Background. The healing of skin wounds having various etiologies is known to involve a multistep process characterized by certain intercellular interactions affecting dermal cells, their attachment, migration, and differentiation. Here, recovery is interpreted as the return of dermis to its original state. The fact is, however, that the dermal extracellular matrix (ECM) is structurally impaired, which suppresses the regulatory and repository functions of the dermis, leading to the formation of a scar that inhibits several biological functions in the affected area and causes aesthetic problems associated with mobility.

Objectives. To evaluate the structural features of dermis during wound healing using a calcium-containing biodegradable implant.

Methods. The study used 60 rats that were inflicted with a third-degree burn injury (partially damaged dermis). The selected animals were divided into two groups: experimental and control. On post-burn day 14, a calcium-containing biodegradable implant was administered to rats from the experimental group, while a sterile saline solution was used in the control group. Material was sampled at two months (74 days) and four months (134 days). In order to assess the morphological state of the burn area, its sections were stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory and Van-Gieson. For the selective detection of collagens, immunohistochemical tests using antibodies to collagen types I and III (Abcam, England) were employed. To characterize dermal cells, the authors used antibodies to vimentin (LabVision, USA), as well as to CD-68 (cluster of differentiation 68), α -SMA (alpha-smooth muscle actin), CD-105 (cluster of differentiation 105), and VEGF (vascular endothelial growth factor) receptors (Abcam, England). The obtained results were processed using the Statistica 6 software (StatSoft, USA).

Results. The administration of a calcium-containing biodegradable filler during the burn healing process was found to ensure local fibroblast activation with the formation of collagen types I and III. When the implant residence time was prolonged up to four months, an increase in the number of macrophages expressing CD-68 receptors was observed. Of note is that these cells

retained their localization, while α -SMA-expressing cells were localized in both the superficial and deep dermal compartments. The number of cells expressing CD-105 and VEGF rose as well.

Conclusion. The use of the biodegradable filler is found to be promising in terms of post-burn dermal regeneration, as well as providing a dermal ECM, whose collagen network composition and assembly are similar to the original. Here, macrophages act as the primary synthesis regulators of the dermal ECM and stimulate fibroblasts, which ensures re-epithelialization and angiogenesis of the inflicted area.

Keywords: dermis, burn injury, implant, neocollagenogenesis, calcium hydroxyapatite, filler

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

For citation: Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V., Melkonian K.I. Thermal Injury Healing in the Context of Neocollagenogenesis Induction: Preclinical Randomized Experimental Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 53–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-53-66>

Received: 22.03.2022

Received after revision: 29.08.2022

Accepted: 30.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что заживление кожных ран различной этиологии — это многоступенчатый процесс, характеризующийся определенными межклеточными взаимодействиями, влияющими на клетки дермы, их прикрепление, миграцию и дифференцировку [1–8]. При этом процесс заживления разделяют на четыре последовательных этапа: фаза коагуляции и гомеостаза, воспалительная фаза, период пролиферации и фаза ремоделирования [9–12].

Первая фаза направлена на закрытие раневой поверхности с последующим формированием фибриновой пробки и клетками фибробластами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Этап восстановления его интерпретируется как возврат дермы к исходному состоянию. Однако на самом деле ЭЦМ имеет нарушенную организацию, что подавляет регулируемую и репозиторную функцию дермы, приводит к формированию рубца, который лишает участок повреждения ряда биологических функций и вызывает эстетические проблемы, связанные с мобильностью [13–18].

Имеющийся на сегодняшний день прогресс в науке о биоматериалах и тканевой инженерии привел к разработке различных заменителей кожи, но упомянутые проблемы развивающейся репарации, а не регенерации остаются [19–22].

Современная стратегия тканевой инженерии выступает за использование собственных клеток пациента для создания *in vivo* васкуляризованного внеклеточного матрикса, отличающегося отсутствием экзогенного материала, ибо это может

привести к процессу физиологической регенерации [24–28].

Цель исследования — оценить структурные особенности дермы при заживлении кожных ран в условиях использования биodeградируемого кальцийсодержащего имплантата.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперимент выполнен на 60 аутобредных крысах-самцах массой 250 ± 30 г, полученных из федерального государственного бюджетного учреждения «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово»).

Размещение и содержание

Животные находились под наблюдением в условиях виварного блока учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде¹.

Дизайн исследования

Нами проведено рандомизированное контролируемое исследование. Моделью для исследования послужили крысы-самцы с ожоговой раной. Эксперименты реализованы на базе

¹ ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст.

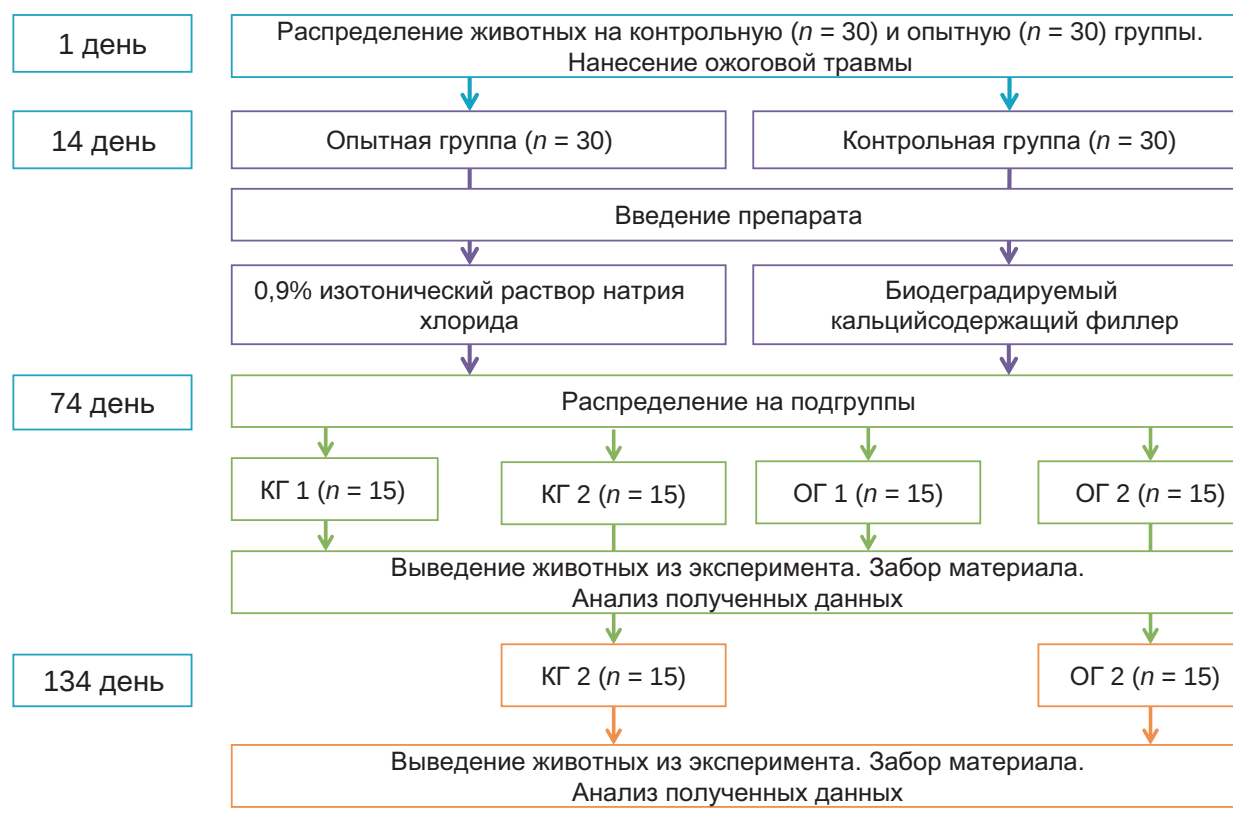


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: КГ1 — контрольная подгруппа 1; КГ2 — контрольная подгруппа 2; ОГ1 — опытная подгруппа 1; ОГ2 — опытная подгруппа 2.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: CS1 — control subgroup 1; CS2 — control subgroup 2; ES1 — experimental subgroup 1; ES2 — experimental subgroup 2.

кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные были разделены на две группы: контрольная ($n = 30$) и опытная ($n = 30$). У всех животных был сформирован ожог IIIa степени². Опытным экспериментальным единицам вводили биodeградируемый кальцийсодержащий филлер (Radiesse, Германия), группе контрольных экспериментальных единиц вводили стерильный 0,9% изотонический раствор натрия хлорида. Введение препаратов осуществляли однократно на 14-е сутки после моделирования ожога. Забор материала производили через 2 (74 дня) и 4 месяца (134 дня). Различные сроки пребывания препарата в дерме были критерием деления животных на подгруппы. Распределение на подгруппы производилось через 2 месяца (74 дня) после введения препарата в случайном порядке

по 15 особей в экспериментальной и контрольной группах.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для проведения эксперимента были отобраны самцы аутбредных крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений.

Критерии не включения

В эксперимент не включались особи, вес которых отличался более чем на 50 г, и не включались особи женского пола.

Критерии исключения

Если в ходе исследования на любом этапе животные бы травмировали зону введения имплантата, нагноение в области раны также не позволило бы животному далее участвовать в эксперименте.

² Павленко С.Г., Шаблин Д.В., Хуранов А.А., Зобенко В.Я., Евглевский А.А. *Приспособление для моделирования экспериментальной ожоговой раны на животном*. Патент на полезную модель № 151026, зарегистрирован 11.02.2015 г. Патентообладатели: Павленко С.Г., Шаблин Д.В.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом «конвертов». С учетом критериев включения были отобраны 60 крыс, которых разделили на 2 группы: опытная (30 животных) и контрольная (30 животных).

Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы и анализ результатов проводился авторами без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели исследования (исходы исследования)

Основной исход исследования — в результате использования биodeградируемого кальцийсодержащего импланта оценить достижение активации клеток дермы и переход клеток в неоколлагеногенез, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса дермы по типу исходного.

Критерием активации дермы и перехода ее клеток в неоколлагеногенез считали: наличие фибробластов дермы отростчатой формы с высокой экспрессией проколлагена, коллагена III, виментина, появление виментин-положительных структур в матриксе соединительной ткани; наличие миграции макрофагов в зону ожога; появление клеток с рецепторами CD-68 и α -SMA в поверхностном слое дермы.

Экспериментальные процедуры

Ожоговая рана моделировалась с использованием латунного цилиндра с площадью поверхности 706 мм² и массой 300 грамм, нагретого до 100 градусов в кипящей воде. Цилиндр прикладывался к депилированной коже животного в области холки на 15 секунд, что приводило к формированию ожога IIIa степени. В качестве анестетика использовали ингаляционный наркоз Севоран (Abbott, Англия). Затем экспериментальные животные были разделены на 2 группы: опытная (30 животных) и контрольная (30 животных). В рамках протокола эксперимента крысам опытной группы вводили препарат Radiesse на 14-й день после нанесения ожога. Введение филлера проводили субдермально в объеме 0,05 мл/эксп. ед. [29] на границе визуально определяемой «интактной кожи». Этот день считали точкой отсчета эксперимента. Для стандартизации введения препарата в контрольной группе использовали стерильный физиологический раствор, введение осуществляли субдермально в объеме 0,05 мл/эксп. ед.

Объектом исследования послужили фрагменты кожи, взятые в центре раневого дефек-

та, а также из участков неповрежденной кожи по периферии. Биологический материал забирали в сроки, соответствующие 2 и 4 месяцам. Проводку и заливку выполняли в процессорах фирмы Tissue-Tek VIP5Jr. (Япония). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 микрон с использованием ротационного микротомы HM 340 E (MICROM Laborgerate GmbH, Германия).

Для оценки морфологического статуса зоны ожога срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, Ван-Гизону и Массону. Для избирательного выявления коллагенов использованы иммуногистохимические тесты с антителами к коллагену I и III типа (Abcam, Англия). Для характеристики клеток дермы использовали антитела к виментину (Lab.Vision), а также рецепторам CD-68 (cluster of differentiation 68), α -SMA (alpha-smooth muscle actin), CD-105 (cluster of differentiation 105), VEGF (vascular endothelial growth factor) (Abcam, Англия). Иммуногистохимические тесты проводили согласно протоколу. Для контроля окраски использовали эталоны позитивных и негативных образцов.

Полученные микропрепараты подвергали визуальному исследованию в окрасках гематоксилином и эозином, по Маллори, Ван-Гизону и Массону.

Уход за животными и мониторинг

Животные находились под наблюдением на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. В ходе проведения исследования нежелательные явления не отмечены. Животных выводили из эксперимента. Вывод животных из эксперимента осуществлялся согласно рекомендациям Всемирного общества защиты животных, самым гуманным методом — путем передозировки наркоза (введение дозы, в 3 раза превышающей обычное количество препарата).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Было проведено медицинское описательное исследование (серия случаев, т.е. для нескольких крыс использовали биodeградируемый кальцийсодержащий имплант, достигли активации клеток дермы, переход клеток в неоколлагеногенез, что привело к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса дермы по типу исходного). Выборка рассчитана исходя из необходимого

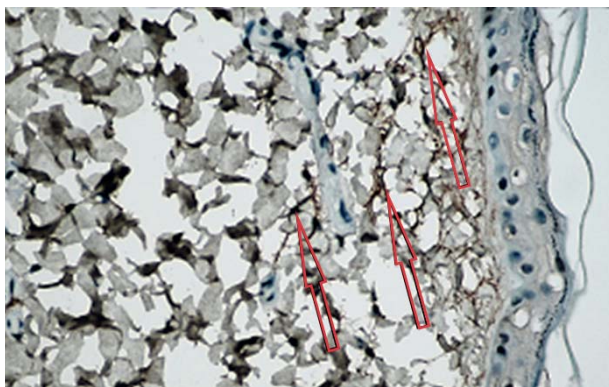


Рис. 2. Участок дермы в зоне ожога через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген I типа. Увеличение $\times 400$.

Fig. 2. Dermis in the burn area two months following the filler administration. Immunohistochemical staining for type I collagen ($\times 400$ magnification).

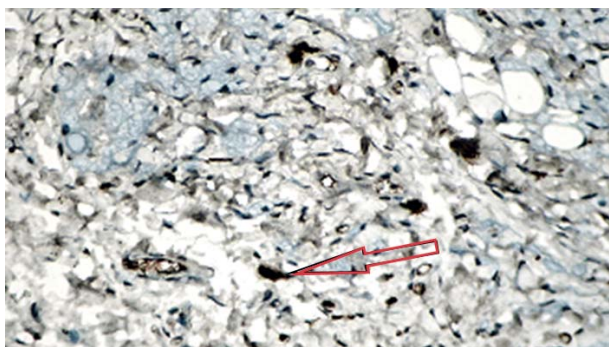


Рис. 3. Участок дермы в зоне ожога через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген III типа. Увеличение $\times 400$.

Fig. 3. Dermis in the burn area two months following the filler administration. Immunohistochemical staining for type III collagen ($\times 400$ magnification).

количества животных для адекватного осуществления иммуногистохимического исследования. Для оценки статистической значимости различия показателей эксперимента при воздействии биодеградируемого кальцийсодержащего импланта на соединительную ткань в условиях заживления термической раны использовали метод четырехпольной таблицы сопряжений. Различия считали значимым при $p < 0,05$. Обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 6 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучали микропрепараты от контрольной группы животных с термическим ожогом в период, соответствующий первому дню отторжения струпа, а это 14-й постожоговый день, зона повреждения уже эпителизовалась, эпидермис насчитывает от 3 до 5 клеточных рядов, но они плохо конту-

рированы, ядра клеток вакуолизированы. Дерма имеет вид коротких коллагеновых пучков, ориентированных неупорядоченно.

У экспериментальных животных участок ожога с находящимся в дерме филлером при окрашке стандартным набором классических гистохимических реакций по Маллори и Ван-Гизону к сроку, соответствующему двум месяцам пребывания филлера в дерме, типичен в виде импланта с микросферами, окруженного капсулой. В зоне над и под имплантом дерма организована по типу плотной соединительной ткани. При иммуногистохимическом выявлении коллагена I типа (рис. 2) реакцию обнаруживают фибробласты дермы, имеющие вид отростчатых клеток с высокой экспрессией проколлагена (обозначено на рисунке стрелкой). Зона локализации этих клеток соответствует глубокому компартменту дермы.

При выявлении коллагена III типа в зоне экстрацеллюлярного матрикса типичен тонкая фибриллярная сеть с преимущественной локализацией в поверхностном компартменте. Здесь встречаются и фибробласты с высокой экспрессией коллагена III типа (рис. 3, обозначено стрелкой).

Изучение клеточного состава дермы у экспериментальных животных в условиях использования биодеградируемого скаффолда показало, что пребывание его в дерме в срок, соответствующий 2 и 4 месяцам, может интерпретироваться как наиболее активный период стимуляции фибробластов по пути синтеза коллагена. К этому сроку в зоне ожога разыгрывается пролиферативная фаза с эффектом миграции макрофагов, продуцирующих цитокины, стимулирующие пролиферацию фибробластов. Эта фаза протекает на фоне контакта макрофагов и фибробластов и может оцениваться как сигнал трансдукции между этими клетками.

При иммуногистохимическом выявлении виментина в срок, соответствующий двум месяцам, зона импланта окружена четко выраженной соединительнотканной капсулой. К структурам, обнаруживающим высокую степень экспрессии виментина, относятся: во-первых, стенка микросфер, сформированная тонкими виментин-положительными фибриллами; во-вторых, крупные фибробласты с высоким уровнем экспрессии виментина, а также группы клеток, расположенные между микросферами, отдельные из этих клеток имеют цитоплазму вакуолизированного типа с умеренной степенью активности, не исключено, что это макрофаги (рис. 4).

На участке дермы вне импланта также удается выявить клетки с высокой экспрессией виментина, они заполняют зону сосочков, то есть поверхностный компартмент дермы, клетки небольшие по размеру, веретеновидной формы.

К сроку, соответствующему четырем месяцам пребывания скаффолда в дерме, уровень содержания виментина нарастает, этот феномен прослеживается для клеток, локализованных на участке поверхностного компартмента дермы, то есть в зоне сосочков, при этом часть этих клеток мигрирует в зону эпидермиса. Типируемые клетки становятся крупными, особенно клетки на границе с эпидермисом, степень экспрессии в них виментина сохраняется высокой.

Изучение распределения клеток, экспрессирующих CD-68 рецепторы, показало, что спустя 2 месяца после пребывания Radiesse в качестве импланта клетки с рецептором CD-68 в большом количестве скапливаются в поверхностном слое дермы. Клетки мелкие, отростчатые, с умеренной или даже высокой степенью экспрессии CD-68. В зоне самого импланта в этот срок выявляется небольшое число клеток с рецепторами CD-68. Внутри микросфер можно увидеть гомогенную массу с высоким уровнем экспрессии CD-68 (рис. 5).

При пролонгировании времени пребывания импланта до 4-х месяцев происходит миграция макрофагов, экспрессирующих CD-68 рецепторы. Однако клетки не меняют своей локализации, они колонизируют участок поверхностного компартмента дермы. Появление макрофагов с CD-68 может быть связано с нарастанием высоты сосочков дермы. В зоне глубокого компартмента они располагаются по одиночке, сохраняя высокую степень экспрессии CD-68.

При выявлении α -SMA спустя два месяца после введения препарата «радиесс» клетки, несущие этот рецептор, выявляются в зоне сохранившегося импланта, где они располагаются между микросферами и на участке капсулы, окружающей имплант (рис. 6).

В условиях пролонгации пребывания филлера до 4-х месяцев имплант уже отсутствует, клетки, экспрессирующие α -SMA, локализуются на участке как поверхностного, так и глубокого компартментов дермы. Местами встречаются волокна стресса с высоким уровнем содержания α -SMA (рис. 7).

При изучении распределения молекулярного маркера CD-105, выступающего в роли регулятора пролиферации клеток, оказалось, что спустя 2 месяца после введения препарата «радиесс» появляются клетки с рецепторами к CD-105, число их небольшое, с зоной локали-

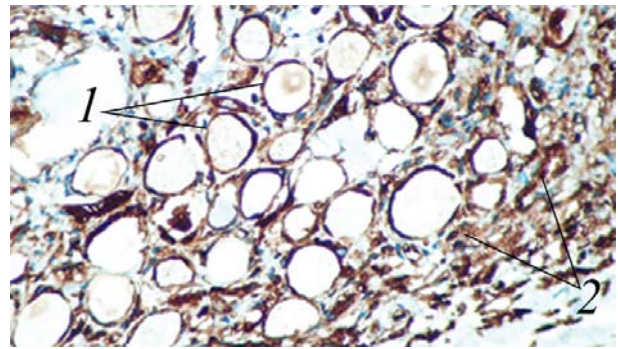


Рис. 4. Участок дермы в зоне ожога через 2 месяца после введения филлера. 1 — стенка микросфер, сформированная тонкими виментин-положительными фибриллами; 2 — виментин-положительные клетки. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

Fig. 4. Dermis in the burn area two months following the filler administration. 1 — microsphere wall formed by thin vimentin-positive fibrils; 2 — vimentin-positive cells. Immunohistochemical reaction ($\times 400$ magnification).

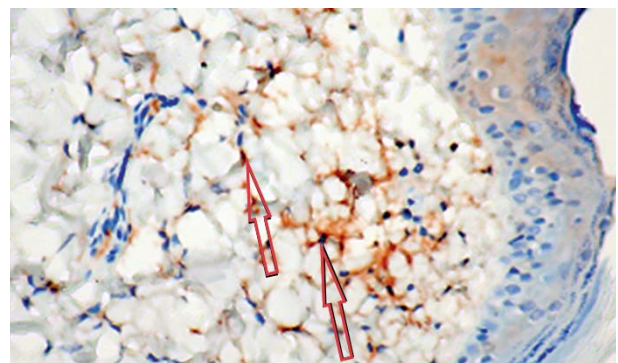


Рис. 5. Участок дермы в зоне ожога. CD-68+ макрофаги (обозначено стрелками) в клетках дермы через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

Fig. 5. Dermis in the burn area. CD-68+ macrophages (indicated by the arrows) in dermal cells two months following the filler administration. Immunohistochemical reaction ($\times 400$ magnification).

зации в поверхностном компартменте дермы. Клетки, экспрессирующие рецепторы CD-105, мелкие, отростчатые, с низким или средним уровнем экспрессии. С пролонгированием срока пребывания филлера в дерме плотность этого рецептора на мембране части клеток, расположенных в глубоком ее компартменте, возрастает. Не исключено, что эти крупные клетки с высоким уровнем экспрессии CD-105 относятся к регуляторам функциональной активности тканевых макрофагов.

При выявлении клеток, экспрессирующих VEGF рецептор, в течение первых двух месяцев пребывания импланта число этих клеток нарастает во всех зонах и глубокого, и поверх-

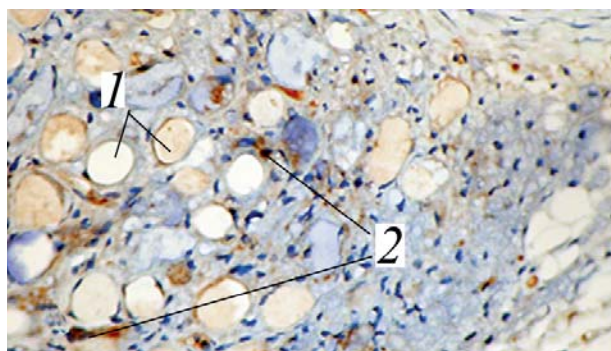


Рис. 6. Участок дермы в зоне ожога. α -SMA+ клетки через 2 месяца после введения филлера. 1 — микросферы 2 — α -SMA+ клетки. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

Fig. 6. Dermis in the burn area. α -SMA+ cells two months following the filler administration. 1 — micro-spheres 2 — α -SMA+ cells. Immunohistochemical reaction ($\times 400$ magnification).

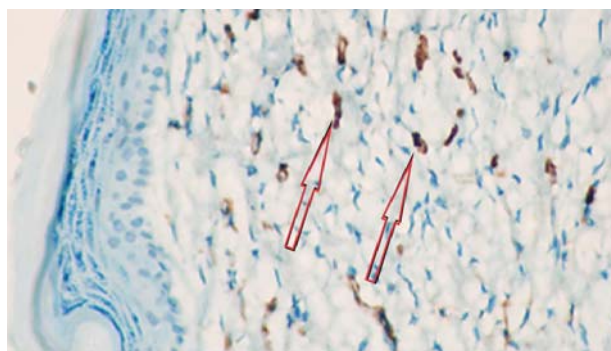


Рис. 7. Участок дермы в зоне ожога. α -SMA+ клетки (обозначено стрелками) через 4 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

Fig. 7. Dermis in the burn area. α -SMA+ cells (indicated by the arrows) four months following the filler administration. Immunohistochemical reaction ($\times 400$ magnification).

ностного компартментов. В отдельных случаях наблюдается эффект преимущественной локализации клеток этого типа в поверхностном компартменте. Спустя 4 месяца число клеток, экспрессирующих VEGF, резко возрастает, причем как в поверхностном, так и в глубоком дермальных слоях. В зоне сосочкового слоя клетки мелкие, на участке глубокого компартмента — крупные отростчатые. Уровень VEGF экспрессии в клетках поверхностного компартмента умеренный, а в зоне глубокого — интенсивный.

Результаты анализа основных исходов эксперимента в зависимости от воздействия биодеградируемого кальцийсодержащего имплантата на соединительную ткань в условиях заживления термической раны при сроке наблюдения 2 и 4 месяца представлены в таблицах 1 и 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Современная стратегия тканевой инженерии с использованием собственных клеток пациента для создания *in vivo* внеклеточного матрикса, похожего на исходный, может обеспечить альтернативу репарации кожи на пути ее заживления после ожога, это приведет к уменьшению различия между репаративной и здоровой тканью.

Ограничения исследования

Ограничения исследования не отмечены.

Обобщаемость / экстраполяция

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что введение биодеградируемого филлера в срок, соответствующий процессу заживления ожога, а это четырнадцатый день после травмы, обеспечивает локальную активацию фибробластов. Этот феномен связан с известными свойствами кальцийсодержащего филлера как активатора неоколлагеногенеза. Особенностью его является биодеградация с образованием ионов кальция и фосфора с последующей утилизацией этих веществ, но с сохранением пролонгированного для клеток дермы и прежде всего для фибробластов эффекта неоколлагеногенеза с образованием коллагена как I, так и III типов. Синтезируемый коллаген служит в качестве основы для клеток дермы и реконструирует эффект жесткости и пористости каркаса, обеспечивая сборку синтезируемого *de novo* ЭЦМ.

Роль макрофагов в схеме заживления ожоговой раны видится в том, что они выступают в качестве главных регуляторов, активирующих фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки. Они выступают в роли графтов — регуляторов синтеза экстрацеллюлярного матрикса дермы, а также секретируют различные факторы роста, стимулирующие эффект пролиферации и миграции фибробластов, что в конечном счете обеспечивает реэпителизацию и ангиогенез зоны повреждения.

Выявленная динамика фибробластов в зоне повреждения может привести к получению дермы, имеющей состав и сборку коллагеновой сети, свойственной ей *in vivo*. На таком фоне можно ожидать и нормализацию коммуникаций между клетками дермы.

Финальной стадией заживления ожоговой раны считается фаза ремоделирования дермы с образованием фиброзной капсулы. При этом фибробласты грануляционной ткани активируются и приобретают экспрессию α -SMA, что указывает на трансформацию этих клеток в миофи-

Таблица 1. Количество животных с основными исходами в группах и их доли в зависимости от группы (срок наблюдения 2 месяца)

Table 1. Number of animals providing primary outcomes in groups and their percentage depending on the group (observation period of two months)

Группы экспериментальных животных	Животные с основным исходом		Уровень значимости p
	абс.	доля (%)	
Опыт ($n = 15$)	12	80	0,026
Контроль ($n = 15$)	6	40	

Примечание: различие значимо при $p < 0,05$.

Note: The difference is significant at $p < 0.05$.

Таблица 2. Количество животных с основными исходами в группах и их доли в зависимости от группы (срок наблюдения 4 месяца)

Table 2. Number of animals providing primary outcomes in groups and their percentage depending on the group (observation period of four months)

Группы экспериментальных животных	Животные с основным исходом		Уровень значимости p
	абс.	доля (%)	
Опыт ($n = 15$)	14	93	0,031
Контроль ($n = 15$)	9	60	

Примечание: различие значимо при $p < 0,05$.

Note: The difference is significant at $p < 0.05$.

бробласты. Сократительная активность клеток приводит к увеличению жесткости и механическому напряжению ЭЦМ. Относительно невысокая плотность этого маркера в клетках дермы на изученных участках предполагает, что переход фибробластов в миофибробласты здесь происходит постепенно, а это может указывать на процесс ремоделирования дермы без формирования грубого рубца.

Современная стратегия тканевой инженерии с использованием собственных клеток пациента для создания *in vivo* внеклеточного матрикса, похожего на исходный, может обеспечить альтернативу репарации кожи на пути ее заживления после ожога. Во всяком случае это, возможно, приведет к уменьшению различия между репаративной и здоровой тканью. Использование собственных фибробластов для синтеза ЭЦМ в зоне повреждения может обеспечить получение конечной дермы, имеющий состав и степень сборки коллагеновой сети, свойственной дерме *in vivo*. При этом можно рассчитывать, что коммуникации и между клетками, такими как фибробласты, макрофаги и кератиноциты, будут организованы правильно.

Наиболее перспективным в процессе регенерации дермы следует признать активацию синтеза коллагена, который служит в качестве каркаса для клеток дермы. Конструируя эффект жесткости или пористости каркаса, можно контролировать сборку синтезируемого

de novo внеклеточного матрикса. Это приведет к согласованности свойств синтезируемой дермы со свойствами кожи пациента и снизит или, во всяком случае, уменьшит структурные различия между восстановленной дермой и окружающей кожей.

При использовании различных заменителей кожи в случае лечения термических ран под угрозой ставится регуляторная роль внеклеточного матрикса, созданного нативными клетками, ибо синтезируемые фибробластами факторы роста не представляются другим типам клеток, таким как кератиноциты и эндотелиальные клетки, по обычной схеме, и здесь имеет место нарушение межклеточной трансдукции сигналов. Это прежде всего сказывается на характере формирования границы раздела дермы и эпидермиса.

Известно, что кожа, созданная с помощью тканевой инженерии, формирует плоскую дермоэпидермальную границу. При использовании фибробластов для синтеза собственного ЭЦМ происходит формирование профиля гребня с эпителиальными инвагинациями и фолликулярными структурами, которые типичны для физиологической дермоэпидермальной границы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, новаторская идея состоит в том, чтобы позволить старым фибробластам частично восстановить их функции, а в группе вновь возник-

ших в процессе митоза клеток модифицировать молекулярные показатели их биологического возраста. Такой подход вполне может обеспечить модуляцию ЭЦМ с получением конечной дермы, аналогичной имеющейся.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Регистрация протокола исследования

Протокол (включая вопросы исследования, основные особенности дизайна и план анализа) был подготовлен до начала исследования и одобрен Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ 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

Содержание и дизайн исследований согласованы с Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Рос-

сийской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4) протокол № 54 от 11.10.2017 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 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study content and design were approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 54 as of October 11, 2017) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia). The maintenance and handling of animals were consistent with the principles of the Declaration of Helsinki on Humane Treatment of Animals and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FUNDING

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang X., Kang X., Jin L., Bai J., Liu W., Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int. J. Nanomedicine*. 2018; 13: 3897–3906. DOI: 10.2147/IJN.S168998
2. Velnar T., Bunc G., Klobucar R., Gradisnik L. Biomaterials and host versus graft response: a short review. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2016; 16(2): 82–90. DOI: 10.17305/bjbm.2016.525
3. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
4. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): 1545. DOI: 10.3390/ijms18071545
5. Завгородняя М.И., Макеева Л.В., Славчева О.С., Сулаева О.Н. Клеточные и молекулярные основы заживления ран. *Morphologia*. 2016; 10(3): 19–23. DOI: 10.26641/1997-9665.2016.3.19-23
6. Горохова В.С., Черновол П.А., Черновол В.П., Сулаева О.Н. Вариативность ответа тромбоцитов на АДФ: от теории тромбогенеза к практическому применению богатой тромбоцитами плазмы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(6): 363–367. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-6-363-367
7. Gilroy D., De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 2015; 27(3): 161–168. DOI: 10.1016/j.smim.2015.05.003
8. Donati G., Watt F.M. Stem cell heterogeneity and plasticity in epithelia. *Cell Stem Cell.* 2015; 16(5): 465–476. DOI: 10.1016/j.stem.2015.04.014
9. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J. Cell Commun. Signal.* 2016; 10(2): 103–120. DOI: 10.1007/s12079-016-0330-1
10. Motwani M.P., Flint J.D., De Maeyer R.P., Fullerton J.N., Smith A.M., Marks D.J., Gilroy D.W. Novel translational model of resolving inflammation triggered by UV-killed E. coli. *J. Pathol. Clin. Res.* 2016; 2(3): 154–165. DOI: 10.1002/cjp2.43
11. Schlader Z.J., Vargas N.T. Regulation of Body Temperature by Autonomic and Behavioral Thermo effectors. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2019; 47(2): 116–126. DOI: 10.1249/JES.0000000000000180
12. Lombardi B., Casale C., Imparato G., Urciuolo F., Netti P.A. Spatiotemporal Evolution of the Wound Repairing Process in a 3D Human Dermis Equivalent. *Adv. Healthc. Mater.* 2017; 6(13). DOI: 10.1002/adhm.201601422

13. Martorina F., Casale C., Urciuolo F., Netti P.A., Imparato G. In vitro activation of the neuro-transduction mechanism in sensitive organotypic human skin model. *Biomaterials*. 2017; 113: 217–229. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.051
14. Boyce S.T., Lalley A.L. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns.Trauma*. 2018; 6: 4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y
15. Fetah K., Tebon P., Goudie M.J., Eichenbaum J., Ren L., Barros N., Nasiri R., Ahadian S., Asham-makhi N., Dokmeci M.R., Khademhossein A. The emergence of 3D bioprinting in organ-on-chip systems. *Progress in Biomedical Engineering*. 2019; 1(1): 012001. DOI: 10.1088/2516-1091/ab23df
16. Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., Whitaker I.S. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J. Plast. Reconstr.Aesthet. Surg.* 2018; 71(5): 615–623. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
17. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 56–62. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000441
18. Roy B., Yuan L., Lee Y., Bharti A., Mitra A., Shrivashankar G.V. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117(19): 10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
19. Путляев В.И., Евдокимов П.В., Мамонов С.А., Зорин В.Н., Климашина Е.С., Родин И.А., Сафронова Т.В., Гаршев А.В. Стереолитографическая 3D-печать биокерамических матриц заданной формы и архитектуры для регенерации костной ткани. *Перспективные материалы*. 2019; 5: 28–40. DOI: 10.30791/1028-978X-2019-5-28-40
20. Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2017; 5(2): 145–152. DOI: 10.1007/s40139-017-0132-z
21. Wahlsten A., Rütsche D., Nanni M., Giampietro C., Biedermann T., Reichmann E., Mazza E. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials*. 2021; 273: 120779. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120779
22. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin tissue-engineering constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017; 9(1): 198–220. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24
23. Lorenc Z.P., Bass L.M., Fitzgerald R., Goldberg D.J., Graivier M.H. Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(suppl_1): S8–S12. DOI: 10.1093/asj/sjy011
24. Michalek I.M., Lelen-Kaminska K., Caetano Dos Santos F.L. Peptides stimulating synthesis of extracellular matrix used in anti-ageing cosmetics: Are they clinically tested? A systematic review of the literature. *Australas J. Dermatol.* 2019; 60(4): e267–e271. DOI: 10.1111/ajd.13036
25. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3
26. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
27. Zhang Y., Liang H., Luo Q., Chen J., Zhao N., Gao W., Pu Y., He B., Xie J. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen. Biomater.* 2021; 8(5): rbab042. DOI: 10.1093/rb/rbab042
28. Akinbiyi T., Othman S., Familusi O., Calvert C., Card E.B., Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast.Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(10): e2763. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002763
29. Могильная Г.М., Фомичева Е.В. Характер ответной реакции дермы на сочетанное введение двух филлеров. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 72–81. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81

REFERENCES

1. Zhang X., Kang X., Jin L., Bai J., Liu W., Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int. J. Nanomedicine*. 2018; 13: 3897–3906. DOI: 10.2147/IJN.S168998
2. Velnar T., Bunc G., Klobucar R., Gradisnik L. Biomaterials and host versus graft response: a short review. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2016; 16(2): 82–90. DOI: 10.17305/bjbm.2016.525
3. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
4. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): 1545. DOI: 10.3390/ijms18071545
5. Zavgorodniaia M.I., Makeieva L.V., Slavcheva O.S., Sulaieva O.N. Cellular and molecular basics of the wound healing. *Morphology*. 2016; 10(3): 19–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26641/1997-9665.2016.3.19-23

6. Gorokhova V.S., Chernovol P.A., Chernovol V.P., Sulaieva O.N. The variability of response of thrombocytes to ADP: from theory of thrombogenesis to practical application of plasma rich in thrombocytes. *Klin. Lab. Diagn.* 2016; 61(6): 363–367 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-6-363-367
7. Gilroy D., De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 2015; 27(3): 161–168. DOI: 10.1016/j.smim.2015.05.003
8. Donati G., Watt F.M. Stem cell heterogeneity and plasticity in epithelia. *Cell Stem. Cell.* 2015; 16(5): 465–476. DOI: 10.1016/j.stem.2015.04.014
9. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J. Cell Commun. Signal.* 2016; 10(2): 103–120. DOI: 10.1007/s12079-016-0330-1
10. Motwani M.P., Flint J.D., De Maeyer R.P., Fullerton J.N., Smith A.M., Marks D.J., Gilroy D.W. Novel translational model of resolving inflammation triggered by UV-killed *E. coli*. *J. Pathol. Clin. Res.* 2016; 2(3): 154–165. DOI: 10.1002/cjp.2.43
11. Schlader Z.J., Vargas N.T. Regulation of Body Temperature by Autonomic and Behavioral Thermo effectors. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2019; 47(2): 116–126. DOI: 10.1249/JES.0000000000000180
12. Lombardi B., Casale C., Imparato G., Urciuolo F., Netti P.A. Spatiotemporal Evolution of the Wound Repairing Process in a 3D Human Dermis Equivalent. *Adv. Healthc. Mater.* 2017; 6(13). DOI: 10.1002/adhm.201601422
13. Martorina F., Casale C., Urciuolo F., Netti P.A., Imparato G. In vitro activation of the neuro-transduction mechanism in sensitive organotypic human skin model. *Biomaterials.* 2017; 113: 217–229. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.051
14. Boyce S.T., Lalley A.L. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns. Trauma.* 2018; 6: 4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y
15. Fetah K., Tebon P., Goudie M.J., Eichenbaum J., Ren L., Barros N., Nasiri R., Ahadian S., Ashammakhi N., Dokmeci M.R., Khademhossein A. The emergence of 3D bioprinting in organ-on-chip systems. *Progress in Biomedical Engineering.* 2019; 1(1): 012001. DOI: 10.1088/2516-1091/ab23df
16. Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., Whitaker I.S. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018; 71(5): 615–623. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
17. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 56–62. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000441
18. Roy B., Yuan L., Lee Y., Bharti A., Mitra A., Shivashankar G.V. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(19): 10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
19. Putlyaev V.I., Yevdokimov P.V., Klimashina E.S., Rodin I.A., Safronova T.V., Garshev A.V., Mamonov S.A., Zorin V.N. Stereolithographic 3D printing of bioceramic scaffolds of a given shape and architecture for bone tissue regeneration. *Inorganic Materials: Applied Research.* 2019; 10(5): 1101–1108 (In Russ., English abstract). DOI: 10.1134/S2075113319050277
20. Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2017; 5(2): 145–152. DOI: 10.1007/s40139-017-0132-z
21. Wahlsten A., Rüttsche D., Nanni M., Giampietro C., Biedermann T., Reichmann E., Mazza E. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials.* 2021; 273: 120779. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120779
22. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vortelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin tissue-engineering constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (review). *Modern Technologies in Medicine.* 2017; 9(1): 198–220. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24
23. Lorenc Z.P., Bass L.M., Fitzgerald R., Goldberg D.J., Graivier M.H. Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(suppl_1): S8–S12. DOI: 10.1093/asj/sjy011
24. Michalek I.M., Lelen-Kaminska K., Caetano Dos Santos F.L. Peptides stimulating synthesis of extracellular matrix used in anti-ageing cosmetics: Are they clinically tested? A systematic review of the literature. *Australas J. Dermatol.* 2019; 60(4): e267–e271. DOI: 10.1111/ajd.13036
25. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3
26. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bio-engineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
27. Zhang Y., Liang H., Luo Q., Chen J., Zhao N., Gao W., Pu Y., He B., Xie J. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen. Biomater.* 2021; 8(5): rbab042. DOI: 10.1093/rb/rbab042
28. Akinbiyi T., Othman S., Familusi O., Calvert C., Card E.B., Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(10): e2763. DOI: 10.1097/GOX.00000000000002763
29. Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V. Dermal response to combined double filler administration. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(4): 72–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81

ВКЛАД АВТОРОВ

Могильная Г.М.

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

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

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

Фомичева Е.В.

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

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр 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 методов для анализа и синтеза данных исследования.

Мелконян К.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр 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 инструментария.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mogilnaya G.M.

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

Conducting research — conducting research; analysis and interpretation of the obtained data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision for valuable intellectual content;

Approval of the final version of the paper — agreement to be accountable for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper, and its final version.

Fomicheva E.V.

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

Conducting research — conducting research; analysis and interpretation of the obtained data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision for valuable intellectual content;

Approval of the final version of the paper — agreement to be accountable for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper, and its final version.

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

Melkonian K.I.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research; analysis and interpretation of the obtained data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision for valuable intellectual content;

Approval of the final version of the paper — agreement to be accountable for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper, and its final version.

Resource support — provision of instruments.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Могильная Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Фомичева Евгения Васильевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Контактная информация: e-mail: fomevg@mail.ru; тел. +7 (918) 151-44-48;

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

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Galina M. Mogilnaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department for Histology and Embryology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Evgeniya V. Fomicheva* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Department for Histology and Embryology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Contact information: e-mail: fomevg@mail.ru; tel. +7 (918) 151-44-48;

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

Karina I. Melkonian — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

THERMAL INJURY HEALING IN THE CONTEXT OF NEOCOLLAGENOGENESIS INDUCTION: PRECLINICAL RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

Galina M. Mogilnaya, Evgeniya V. Fomicheva,* Karina I. Melkonian

Kuban State Medical University

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

ABSTRACT

Background. The healing of skin wounds having various etiologies is known to involve a multistep process characterized by certain intercellular interactions affecting dermal cells, their attachment, migration, and differentiation. Here, recovery is interpreted as the return of dermis to its original state. The fact is, however, that the dermal extracellular matrix (ECM) is structurally impaired, which suppresses the regulatory and repository functions of the dermis, leading to the formation of a scar that inhibits several biological functions in the affected area and causes aesthetic problems associated with mobility.

Objectives. To evaluate the structural features of dermis during wound healing using a calcium-containing biodegradable implant.

Methods. The study used 60 rats that were inflicted with a third-degree burn injury (partially damaged dermis). The selected animals were divided into two groups: experimental and control. On post-burn day 14, a calcium-containing biodegradable implant was administered to rats from the experimental group, while a sterile saline solution was used in the control group. Material was sampled at two months (74 days) and four months (134 days). In order to assess the morphological state of the burn area, its sections were stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory and Van-Gieson. For the selective detection of collagens, immunohistochemical tests using antibodies to collagen types I and III (Abcam, England) were employed. To characterize dermal cells, the authors used antibodies to vimentin (LabVision, USA), as well as to CD-68 (cluster of differentiation 68), α -SMA (alpha-smooth muscle actin), CD-105 (cluster of differentiation 105), and VEGF (vascular endothelial growth factor) receptors (Abcam, England). The obtained results were processed using the Statistica 6 software (StatSoft, USA).

Results. The administration of a calcium-containing biodegradable filler during the burn healing process was found to ensure local fibroblast activation with the formation of collagen types I and III. When the implant residence time was prolonged up to four months, an increase in the number of macrophages expressing CD-68 receptors was observed. Of note is that these cells retained their localization, while α -SMA-expressing cells were localized in both the superficial and deep dermal compartments. The number of cells expressing CD-105 and VEGF rose as well.

Conclusion. The use of the biodegradable filler is found to be promising in terms of post-burn dermal regeneration, as well as providing a dermal ECM, whose collagen network composition and assembly are similar to the original. Here, macrophages act as the primary synthesis regulators of the dermal ECM and stimulate fibroblasts, which ensures re-epithelialization and angiogenesis of the inflicted area.

Keywords: dermis, burn injury, implant, neocollagenogenesis, calcium hydroxyapatite, filler

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

For citation: Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V., Melkonian K.I. Thermal Injury Healing in the Context of Neocollagenogenesis Induction: Preclinical Randomized Experimental Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 53–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-53-66>

Received: 22.03.2022

Received after revision: 29.08.2022

Accepted: 30.09.2022

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКОЙ РАНЫ В УСЛОВИЯХ СТИМУЛЯЦИИ НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗА: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г. М. Могильная, Е. В. Фомичева*, К. И. Мелконян

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Известно, что заживление кожных ран различной этиологии — многоступенчатый процесс, характеризующийся определенными межклеточными взаимодействиями, влияющими на клетки дермы, их прикрепление, миграцию и дифференцировку. Этап восстановления его интерпретируется как возврат дермы к исходному состоянию. Однако на самом деле экстрацеллюлярный матрикс дермы имеет нарушенную организацию, что подавляет регулируемую и репозиторную функцию дермы, приводит к формированию рубца, который лишает участок повреждения ряда биологических функций и вызывает эстетические проблемы, связанные с мобильностью.

Цель исследования — оценить структурные особенности дермы при заживлении кожных ран в условиях использования биodeградируемого кальцийсодержащего имплантата.

Методы. Исследование выполнено на крысах (60 особей). Животным был нанесен ожог IIIa степени, затем животных разделили на 2 группы: опытная и контрольная. На 14-й день после нанесения ожога крысам опытной группы вводили биodeградируемый кальцийсодержащий имплант. В контрольной группе использовали стерильный физиологический раствор. Материал забирали в сроки, соответствующие 2 месяцам (74-й день) и 4 месяцам (134-й день). Для оценки морфологического состояния зоны ожога срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и Ван-Гизону. Для избирательного выявления коллагенов использованы иммуногистохимические тесты с антителами к коллагену I и III типов (Abcam, Англия). Для характеристики клеток дермы использовали антитела к виментину (LabVision, США), а также рецепторам CD-68 (cluster of differentiation 68), α -SMA (alpha-smooth muscle actin), CD-105 (cluster of differentiation 105), VEGF (vascular endothelial growth factor) (Abcam, Англия). Обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 6 (StatSoft, США).

Результаты. Установлено, что введение биodeградируемого кальцийсодержащего филлера в срок, соответствующий процессу заживления ожога, обеспечивает локальную активацию фибробластов с образованием коллагена I и III типов. При пролонгировании времени пребывания имплантата до 4-х месяцев происходит увеличение числа макрофагов, экспрессирующих CD-68 рецепторы, причем клетки не меняют своей локализации, в то время как клетки, экспрессирующие α -SMA, локализуются на участке как поверхностного, так и глубокого компартментов дермы. Число клеток, экспрессирующих CD-105 и VEGF, также увеличивается.

Заклучение. Полученные данные позволяют считать, что использование биodeградируемого филлера представляется перспективным в аспекте регенерации дермы после ожога и может обеспечить получение экстрацеллюлярного матрикса дермы, имеющего состав и сборку коллагеновой сети, приближенной к исходной. Макрофаги выступают в роли главных регулировщиков синтеза экстрацеллюлярного матрикса дермы, стимулируют фибробласты, что обеспечивает реэпителизацию и ангиогенез зоны повреждения.

Ключевые слова: дерма, ожоговая рана, имплант, неоколлагеногенез, гидроксиапатит кальция, филлер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Мелконян К.И. Особенности заживления термической раны в условиях стимуляции неоколлагеногенеза: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 53–66. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-53-66>

Получена: 22.03.2022

Получена после доработки: 29.08.2022

Принята к публикации: 30.09.2022

INTRODUCTION

The healing of skin wounds having various etiologies is known to involve a multistep process characterized by certain intercellular interactions affecting dermal cells, their attachment, migration, and differentiation [1–8]. In this case, the healing process comprises four successive stages: coagulation and homeostasis, inflammation, proliferation, and remodeling [9–12].

The first stage involves wound surface closure followed by the formation of a fibrin plug and extracellular matrix (ECM) by fibroblast cells. Here, recovery is interpreted as the return of dermis to its original state. The fact is, however, that the dermal ECM is structurally impaired, which suppresses the regulatory and repository functions of the dermis, leading to the formation of a scar that inhibits several biological functions in the affected area and causes aesthetic problems associated with mobility [13–18].

Although current advances in biomaterial science and tissue engineering have yielded various skin substitutes, it remains to solve the specified problems associated with the activation of repair rather than regeneration mechanisms [19–22].

The current strategy of tissue engineering advocates the use of the patient's cells in order to create *in vivo* vascularized ECM characterized by the absence of exogenous material, for it can trigger the process of physiological recovery [24–28].

The article aims to evaluate the structural features of dermis during wound healing using a calcium-containing biodegradable implant.

METHODS

Experimental animals

The experiment used 60 male outbred rats weighing 250 ± 30 g that were provided by the Rappolovo Laboratory Animal Breeding Facility of the National Research Center Kurchatov Institute (NRC Kurchatov Institute).

Accommodation and maintenance of animals

The animals were kept under observation at the vivarium laboratory of the Education Department of the Kuban State Medical University (KubSMU) where a standard food ration was provided with free access to food and water¹.

Study design

A randomized controlled study was conducted using male rats inflicted with burn wounds as a model. The experiments were carried out at the Department for Histology and Embryology of the Kuban State Medical University. The design of this study is presented in Fig. 1.

Sample size

The animals were divided into two groups: control ($n = 30$) and experimental ($n = 30$). All of them were inflicted with third-degree burn injuries (partially damaged dermis)². Test subjects from the experimental group were injected with a calcium-containing biodegradable filler (Radiess, Germany), while those from the control group received a sterile 0.9% isotonic sodium chloride solution. The preparations were administered once at 14 days post burn, with

¹ GOST 33044-2014 *Principles of Good Laboratory Practice* approved by Order No. 1700-st (November 20, 2014) of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology

² Pavlenko S.G., Shablin D.V., Khuranov A.A., Zobenko V.Ya., Evglevskii A.A. *A device for modeling an experimental burn injury in animals*. Utility patent No. 151026, registered on Feb. 11, 2015. Patent holders: Pavlenko S.G. and Shablin D.V.

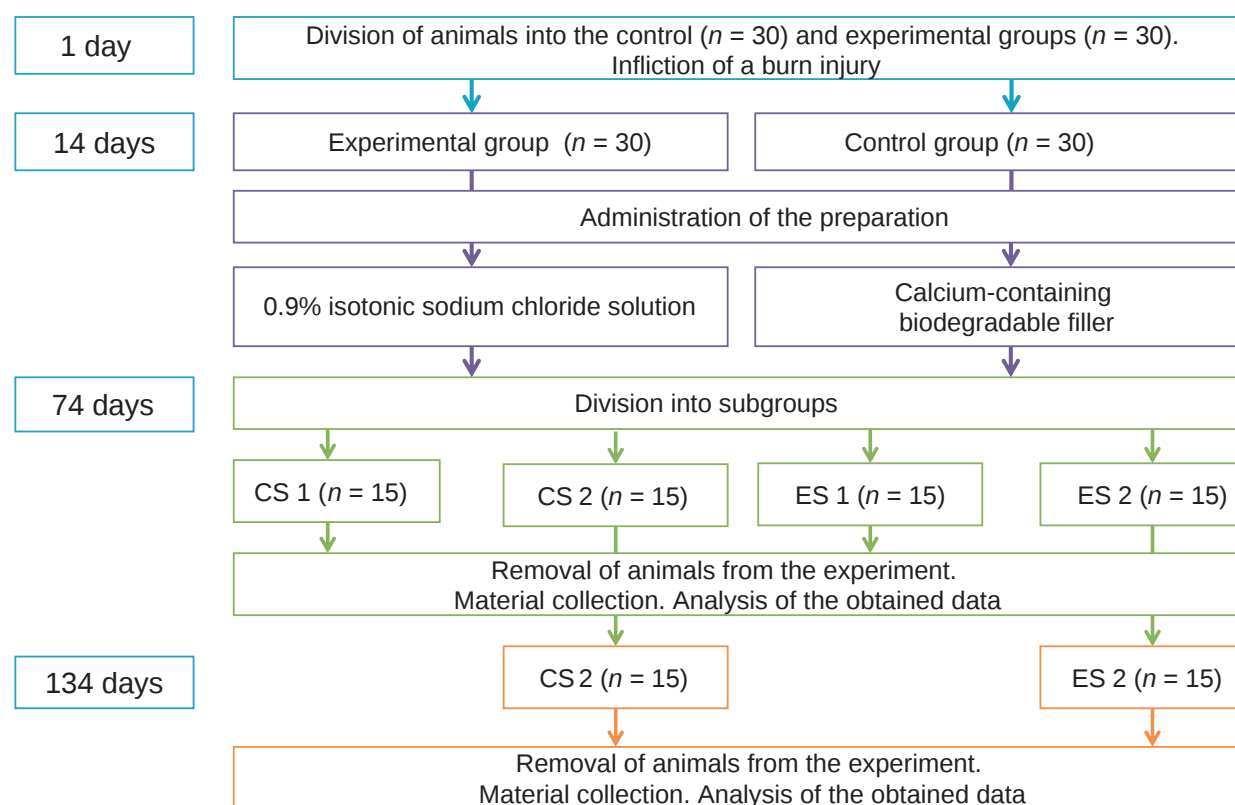


Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: CS1 — control subgroup 1; CS2 — control subgroup 2; ES1 — experimental subgroup 1; ES2 — experimental subgroup 2.

Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: КГ1 — контрольная подгруппа 1; КГ2 — контрольная подгруппа 2; ОГ1 — опытная подгруппа 1; ОГ2 — опытная подгруппа 2.

material sampled at two (74 days) and four months (134 days). Different residence times of the preparation in the dermis were used as a criterion for dividing the animals into subgroups. The subgroups were formed at two months (74 days) following drug administration, with 15 animals randomly allocated to each group (experimental and control).

Eligibility criteria

Inclusion criteria

Male outbred rats exhibiting no external signs of diseases and anatomical abnormalities were selected for this experiment.

Exclusion criteria

No female subjects or subjects whose weight differed by more than 50 g were entered into the experiment.

Removal criteria

If animals were to injure the implantation area at any stage of the study, wound abscess would also prevent them from further participating in the experiment.

Randomization

The randomization was conducted using a closed envelope method. Taking the inclusion criteria into account, 60 rats were selected to be divided into two groups: experimental (30 animals) and control (30 animals).

Data anonymity assurance

We divided the animals into groups and analyzed the results without the input of other individuals.

Resulting indicators (outcomes) of the study

We primarily intend to assess the activation of dermal cells with them entering neocollagenogenesis, as well as the remodeling of dermal ECM in accordance with the original matrix, as the result of using the calcium-containing biodegradable implant.

The criteria for ascertaining dermal activation which involves its cells entering neocollagenogenesis are as follows: presence of dendritic dermal fibroblasts exhibiting high expression of procollagen, type III collagen, and vimentin; emergence of vimentin-positive structures in the connective tissue

matrix; macrophage migration into the burn area; emergence of cells having CD-68 and α -SMA receptors in the superficial layer of the dermis.

Experimental procedures

Burn injuries were modeled by means of a brass cylinder having a surface area of 706 mm² and weighing 300 g, which was heated to 100 degrees in boiling water. The cylinder was applied to the depilated skin of animals at the top of shoulders for 15 s, resulting in the formation of a third-degree burn (partially damaged dermis). In this case, Sevoflurane inhalation anesthetic (Abbott, England) was used for anesthesia. The test subjects were then divided into two groups: experimental (30 animals) and control (30 animals). As part of the experiment protocol, Radiess was administered to rats in the experimental group at 14 days post burn. The filler was injected subdermally at a volume of 0.05 mL per experimental unit [29] at the border of visually defined intact skin. This day was considered the starting point of the experiment. In order to standardize preparation administration in the control group, a sterile saline solution was used; it was injected subdermally at a volume of 0.05 mL per experimental unit.

Skin fragments collected from the center of the wound, as well as from intact skin areas at the wound periphery, were used as the subject matter in the study. The specified biological material was sampled at two and two months. Tissue processing and embedding were performed in Tissue-Tek VIP-5Jr. processors (Japan); the resulting paraffin blocks were used to make 4–5 μ m thick sections using an HM 340 E Rotary Microtome (MICROM Laborgerate GmbH, Germany).

In order to assess the morphological status of the burn area, the sections were stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory, Van-Gieson, and Masson. For the selective detection of collagens, immunohistochemical tests using antibodies to collagen types I and III (Abcam, England) were used. To characterize dermal cells, we used antibodies to vimentin (LabVision, USA), as well as CD-68 (cluster of differentiation 68), α -SMA (alpha-smooth muscle actin), CD-105 (cluster of differentiation 105), VEGF (vascular endothelial growth factor) receptors (Abcam, England). The immunohistochemical tests were performed according to the protocol using positive and negative controls to adjust the staining.

The obtained micropreparations were subjected to visual examination in hematoxylin and eosin stains according to Mallory, Van-Gieson, and Masson.

Care and monitoring of the animals

The animals were kept under observation while receiving a standard food ration with free access to food and water. No adverse effects were noted during the study. The test subjects were removed from the experiment using the most humane method according to World Animal Protection, i.e., by administering an anesthetic overdose (a dose three times the usual amount of the drug).

Statistical procedures

Principles behind sample size determination

The sample size was not determined in advance.

Statistical methods

A descriptive medical study was conducted for a series of cases, i.e., we used the calcium-containing biodegradable implant for several rats, achieving the activation of dermal cells with them entering neocollagenogenesis, which resulted in the remodeling of the dermal ECM in accordance with the original matrix. The sample size was determined according to the number of animals required for an adequate immunohistochemical study. In order to assess the statistical significance of the difference between experimental parameters factoring in the effect produced by the calcium-containing biodegradable implant on the connective tissue in the context of thermal injury healing, we used the fourfold contingency table method. In this case, the difference was considered significant at $p < 0.05$. The obtained results were processed using the Statistica 6 software (StatSoft, USA).

RESULTS

The study of micropreparations sampled from the control group of animals at the first day of eschar detachment, i.e., at 14 days post burn, indicates that the inflicted area is epithelialized; the epidermis has from three to five cellular lines (even though poorly contoured); cell nuclei are vacuolated. The dermis comprises short, irregularly arranged collagen bundles.

When stained using a standard set of conventional histochemical reactions according to Mallory and Van-Gieson, the burn area of experimental animals containing filler in the dermis is typable as an implant with microspheres surrounded by a capsule at two months of the filler residence. In the area above and below the implant, the dermis is organized as dense connective tissue. In the immunohistochemical detection of collagen type I (Fig. 2), the reaction reveals dermal fibroblasts in the form of dendritic cells exhibiting a high level of procollagen expression (indicated by the arrow in

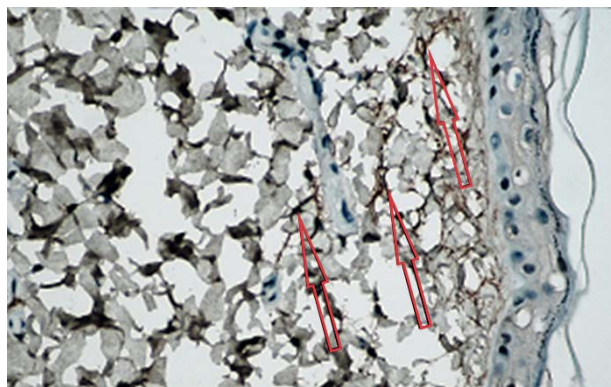


Fig 2. Dermis in the burn area two months following the filler administration. Immunohistochemical staining for type I collagen ($\times 400$ magnification).

Рис. 2. Участок дермы в зоне ожога через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген I типа. Увеличение $\times 400$.

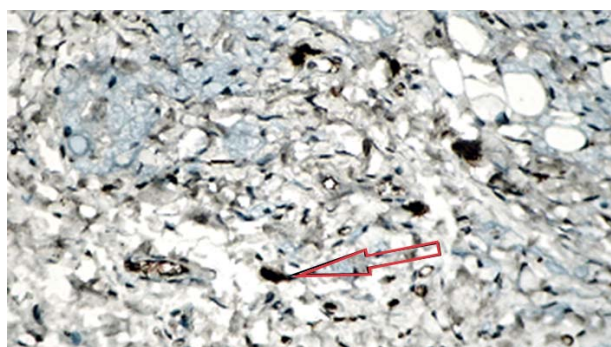


Fig 3. Dermis in the burn area two months following the filler administration. Immunohistochemical staining for type III collagen ($\times 400$ magnification).

Рис. 3. Участок дермы в зоне ожога через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая окраска на коллаген III типа. Увеличение $\times 400$.

the figure). These cells are localized in the deep dermal compartment.

When detecting type III collagen, a thin fibrillar network is typable in ECM with predominant localization in the superficial compartment. Fibroblasts showing high expression of type III collagen are also observed here (Fig. 3, indicated by the arrow).

An analysis of the cellular composition of dermis in experimental animals as affected by the use of a biodegradable scaffold revealed that its residence in the dermis at two and four months can be interpreted as the most active period of fibroblast stimulation in collagen synthesis. By this time, the proliferative stage is induced in the burn area involving the migration of macrophages that produce cytokines stimulating fibroblast proliferation. This phase occurring in the context of contact between macrophages and

fibroblasts can be regarded as a transduction signal between these cells.

At two months, immunohistochemical detection of vimentin revealed that the implant area is surrounded by a well-defined connective tissue capsule. Structures exhibiting a high level of vimentin expression are as follows: the wall of microspheres formed by thin vimentin-positive fibrils; large fibroblasts exhibiting a high level of vimentin expression, as well as groups of cells located between microspheres; some of these cells (possibly macrophages) have a moderately active vacuolated cytoplasm (Fig. 4).

Cells exhibiting high vimentin expression can also be detected in the dermis outside the implant area (papillary layer, i.e., the superficial compartment of the dermis); these cells are small in size and spindle-shaped.

The vimentin level increases at four months of the scaffold residing in the dermis; this phenomenon is observed for cells localized in the superficial compartment of the dermis, i.e., in the papillary layer, with some of these cells migrating to the epidermis. Typable cells grow in size, specifically cells bordering the epidermis, while the level of vimentin expression remains high.

A distribution study of cells expressing CD-68 receptors revealed that two months following Radiesse administration, CD-68-positive cells accumulate in large numbers in the superficial layer of the dermis. These cells are small and dendritic, exhibiting a moderate or even high level of CD-68 expression. In the implant area, a small number of CD-68-positive cells are detected, while a homogeneous mass exhibiting a high level of CD-68 expression can be observed inside the microspheres (Fig. 5).

When the implant residence time is prolonged up to four months, the migration of macrophages expressing CD-68 receptors is observed. However, the cells retain their localization, colonizing an area of the superficial dermal compartment. The appearance of CD-68-positive macrophages may be associated with an increase in the height of dermal papillae. In the deep compartment, they are organized individually, retaining a high level of CD-68 expression.

When identifying α -SMA two months following Radiesse administration, α -SMA-positive cells are detected in the area of the preserved implant: between the microspheres and in the area of the capsule surrounding the implant (Fig. 6).

When the filler residence is prolonged up to four months, the implant is no longer present, with the cells expressing α -SMA localized in both the superficial and deep dermal compartments. Stress fibers

exhibiting high α -SMA levels can also be observed (Fig. 7).

A distribution analysis of the CD-105 marker, which acts as a cell proliferation regulator, revealed that a small number of CD-105-positive cells emerge in the superficial compartment of the dermis two months following Radiesse administration. CD-105-positive cells are small and dendritic, exhibiting low-to-medium levels of expression. With the prolonged residence of the filler in the dermis, an increase is observed in the density of this receptor on the membrane of some cells located in the deep dermal compartment. It is possible that these large cells exhibiting a high level of CD-105 expression can regulate the functional activity of tissue macrophages.

When identifying cells expressing VEGF receptors during the first two months of implant residence, the number of these cells rises in all areas of the deep and superficial compartments. In some cases, such cells are primarily localized in the superficial compartment. At four months, the number of VEGF-expressing cells increases dramatically in both the superficial and deep dermal layers. In the papillary layer, the cells are small, whereas in the deep compartment area, the cells are large and dendritic. The level of VEGF expression is moderate in the cells of the superficial compartment and intensive in the deep compartment.

Tables 1 and 2 present the results of analyzing the primary outcomes of the experiment at two and four months in terms of how the calcium-containing biodegradable implant affects the connective tissue in the context of thermal injury healing.

DISCUSSION

Interpretation/scientific merit

The current strategy of tissue engineering using the patient's endogenous cells to create an *in vivo* ECM similar to the original matrix could provide an alternative to skin repair in the post-burn healing process. This approach can reduce the difference between reparative and healthy tissue.

Research limitations

Not identified.

Generalizability/extrapolation

Thus, the obtained data indicate that the administration of a biodegradable filler during the burn healing process, i.e., at 14 days following the wound infliction, ensures local fibroblast activation. This phenomenon is related to the well-known neocollagenogenesis-inducing properties of a calcium-containing filler. The filler is characterized by biodeg-

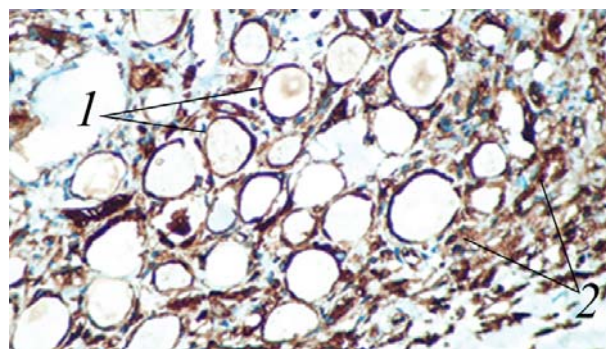


Fig. 4. Dermis in the burn area two months following the filler administration. 1 — microsphere wall formed by thin vimentin-positive fibrils; 2 — vimentin-positive cells. Immunohistochemical reaction (x400 magnification).

Рис. 4. Участок дермы в зоне ожога через 2 месяца после введения филлера. 1 — стенка микросфер, сформированная тонкими виментин-положительными фибриллами; 2 — виментин-положительные клетки. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

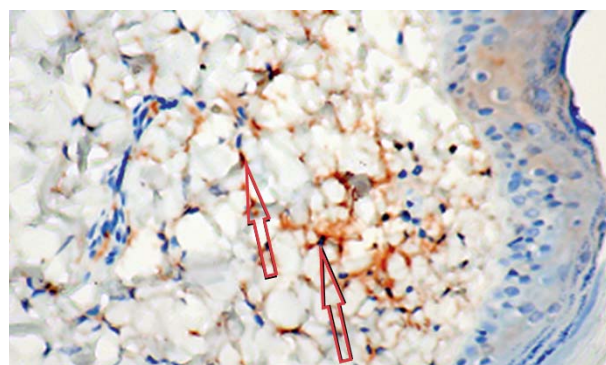


Fig. 5. Dermis in the burn area. CD-68+ macrophages (indicated by the arrows) in dermal cells two months following the filler administration. Immunohistochemical reaction (x400 magnification).

Рис. 5. Участок дермы в зоне ожога. CD-68+ макрофаги (обозначено стрелками) в клетках дермы через 2 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

radation involving the formation of calcium and phosphorus ions followed by the utilization of these substances; of note is that the prolonged effect of neocollagenogenesis for dermal cells (specifically for fibroblasts) is maintained with the formation of both collagen type I and III. The synthesized collagen serves as the foundation for dermal cells recreating the effect of a stiff and porous frame, which ensures an assembly of the *de novo* synthesized ECM.

In the burn wound healing process, macrophages are considered to act as the primary regulators that activate fibroblasts, keratinocytes, and endothelial cells. They serve as grafts, regulators of dermal ECM synthesis, as well as se-

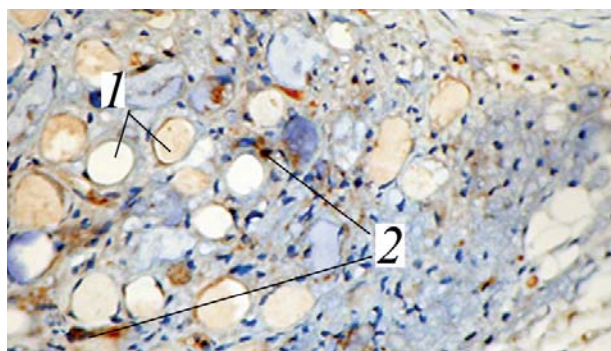


Рис. 6. Участок дермы в зоне ожога. α -SMA+ клетки через 2 месяца после введения филлера. 1 — микросферы 2 — α -SMA+ клетки. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

Fig. 6. Dermis in the burn area. α -SMA+ cells two months following the filler administration. 1 — microspheres 2 — α -SMA+ cells. Immunohistochemical reaction ($\times 400$ magnification).

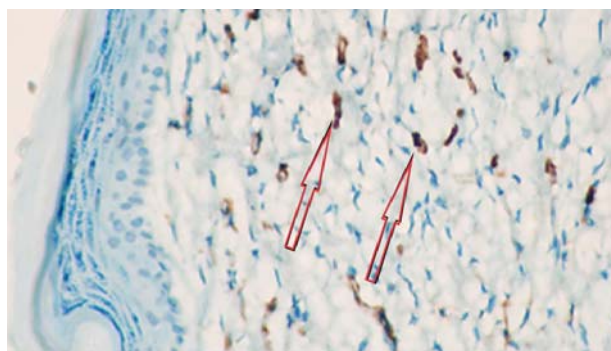


Рис. 7. Участок дермы в зоне ожога. α -SMA+ клетки (обозначено стрелками) через 4 месяца после введения филлера. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 400$.

Fig. 7. Dermis in the burn area. α -SMA+ cells (indicated by the arrows) four months following the filler administration. Immunohistochemical reaction ($\times 400$ magnification).

creting various growth factors that promote the proliferation and migration of fibroblasts, thus ensuring the re-epithelization and angiogenesis of the inflicted area.

The revealed dynamics of fibroblasts in the inflicted area can yield a dermis having collagen network composition and assembly characteristic of that *in vivo*. In this context, the normalization of intercellular communication in the dermis can also be expected.

The final stage of burn wound healing involves dermal remodeling, with the formation of a fibrous capsule. The granulation tissue fibroblasts are activated and acquire α -SMA expression, which indicates the transition of these cells into myofibroblasts. The contractile activity of cells leads

to an increase in the stiffness and mechanical stress of the ECM. The relatively low density of this marker in dermal cells found in the studied areas suggests that the transition of fibroblasts into myofibroblasts occurs gradually here, which may indicate dermal remodeling without rough scar formation.

The current strategy of tissue engineering using the patient's endogenous cells to create an *in vivo* ECM similar to the original matrix may provide an alternative to skin repair in the post-burn healing process. At any rate, this approach would probably reduce the distinction between reparative and healthy tissue. The use of endogenous fibroblasts for ECM synthesis in the lesion area can yield dermis having collagen network composition and assembly characteristic of the *in vivo* dermis. In this case, it can be expected that communications between such cells as fibroblasts, macrophages, and keratinocytes will also be properly regulated.

In the process of dermal regeneration, the most promising approach involves activating the synthesis of collagen, which serves as a frame for dermal cells. By creating a stiff or porous frame effect, it is possible to control the assembly of the *de novo* synthesized EMC. This factor can bring the properties of the synthesized dermis into compliance with those of the patient's skin, minimizing, or at least decreasing, the structural differences between the restored dermis and the surrounding skin.

When using various skin substitutes in the treatment of thermal injuries, the regulatory role of endogenous cell-derived ECM is compromised since growth factors synthesized by fibroblasts are not provided to other cell types (such as keratinocytes and endothelial cells) as usual, with a disruption of intercellular signal transduction. This fact primarily affects the formation of the boundary between the dermis and the epidermis.

Tissue-engineered skin is known to form a flat dermal-epidermal border. When fibroblasts are used to synthesize endogenous ECM, a profile of the ridge is formed, having epithelial invaginations and follicular structures, which are typical for the physiological dermal-epidermal border.

CONCLUSION

Thus, the innovative idea consists in allowing old fibroblasts to partially restore their functions, while modifying molecular indicators of biological age in a group of cells newly emerged in the process of mitosis. This approach may well ensure ECM modulation yielding a dermis similar to that available.

Table 1. Number of animals providing primary outcomes in groups and their percentage depending on the group (observation period of two months)

Таблица 1. Количество животных с основными исходами в группах и их доли в зависимости от группы (срок наблюдения 2 месяца)

Groups of test animals	Animals providing the primary outcome		Significance level, <i>p</i>
	abs.	percentage	
Experimental (<i>n</i> = 15)	12	80	0.026
Control (<i>n</i> = 15)	6	40	

Note: The difference is significant at $p < 0.05$.

Примечание: различие значимо при $p < 0,05$.

Table 2. Number of animals providing primary outcomes in groups and their percentage depending on the group (observation period of four months)

Таблица 2. Количество животных с основными исходами в группах и их доли в зависимости от группы (срок наблюдения 4 месяца)

Groups of test animals	Animals providing the primary outcome		Significance level, <i>p</i>
	abs.	percentage	
Experimental (<i>n</i> = 15)	14	93	0.031
Control (<i>n</i> = 15)	9	60	

Note: The difference is significant at $p < 0.05$.

Примечание: различие значимо при $p < 0,05$.

FURTHER INFORMATION

Protocol registration

The study protocol (including research topic, key design features, and analysis plan) was prepared prior to the study and approved by the Independent Committee for Ethics of the Kuban State Medical University (Ministry of Healthcare of the Russian Federation).

Data access

Data on the conducted study can be freely accessed in machine-readable form to be used and republished without copyright and patent restrictions, as well as other control mechanisms.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study content and design were approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 54 as of October 11, 2017) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia). The maintenance and handling of animals were consistent with the principles of the Declaration of Helsinki on Humane Treatment of Animals and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22,

2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Содержание и дизайн исследований согласованы с Независимым Этическим Комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4) протокол № 54 от 11.10.2017 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 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

FUNDING

The authors received no financial support for the research.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

REFERENCES

1. Zhang X., Kang X., Jin L., Bai J., Liu W., Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int. J. Nanomedicine*. 2018;13:3897-3906. DOI: 10.2147/IJN.S168998
2. Velnar T., Bunc G., Klobucar R., Gradisnik L. Biomaterials and host versus graft response: a short review. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2016;16(2):82-90. DOI: 10.17305/bjbm.s.2016.525
3. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019;8(12):2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
4. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(7):1545. DOI: 10.3390/ijms18071545
5. Zavgorodniaia M.I., Makeieva L.V., Slavcheva O.S., Sulaieva O.N. Cellular and molecular basics of the wound healing. *Morphologia*. 2016; 10(3): 19–23 (In Russ., English abstract). DOI:10.26641/1997-9665.2016.3.19-23
6. Gorokhova V.S., Chernovol P.A., Chernovol V.P., Sulaieva O.N. The variability of response of thrombocytes to ADP: from theory of thrombogenesis to practical application of plasma rich in thrombocytes. *Klin. Lab. Diagn.* 2016;61(6):363-367 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-6-363-367
7. Gilroy D., De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 2015;27(3):161-168. DOI: 10.1016/j.smim.2015.05.003
8. Donati G., Watt F.M. Stem cell heterogeneity and plasticity in epithelia. *Cell Stem. Cell.* 2015;16(5):465-476. DOI: 10.1016/j.stem.2015.04.014
9. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J. Cell Commun. Signal.* 2016;10(2):103-120. DOI: 10.1007/s12079-016-0330-1
10. Motwani M.P., Flint J.D., De Maeyer R.P., Fullerton J.N., Smith A.M., Marks D.J., Gilroy D.W. Novel translational model of resolving inflammation triggered by UV-killed *E. coli*. *J. Pathol. Clin. Res.* 2016;2(3):154-165. DOI: 10.1002/cjp.2.43
11. Schlader Z.J., Vargas N.T. Regulation of Body Temperature by Autonomic and Behavioral Thermoeffectors. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2019;47(2):116-126. DOI: 10.1249/JES.0000000000000180
12. Lombardi B., Casale C., Imparato G., Urciuolo F., Netti P.A. Spatiotemporal Evolution of the Wound Repairing Process in a 3D Human Dermis Equivalent. *Adv. Healthc. Mater.* 2017;6(13). DOI: 10.1002/adhm.201601422
13. Martorina F., Casale C., Urciuolo F., Netti P.A., Imparato G. In vitro activation of the neuro-transduction mechanism in sensitive organotypic human skin model. *Biomaterials*. 2017;113:217-229. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.051
14. Boyce S.T., Lalley A.L. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns. Trauma*. 2018;6:4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y
15. Fetah K., Tebon P., Goudie M.J., Eichenbaum J., Ren L., Barros N., Nasiri R., Ahadian S., Asham-makhi N., Dokmeci M.R., Khademhossein A. The emergence of 3D bioprinting in organ-on-chip systems. *Progress in Biomedical Engineering*. 2019; 1(1): 012001. DOI:10.1088/2516-1091/ab23df
16. Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., Whitaker I.S. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018;71(5):615-623. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
17. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24(1):56-62. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000441
18. Roy B., Yuan L., Lee Y., Bharti A., Mitra A., Shivashankar G.V. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(19):10131-10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
19. Putlyaev V.I., Yevdokimov P.V., Klimashina E.S., Rodin I.A., Safronova T.V., Garshev A.V., Mamonov S.A., Zorin V.N. Stereolithographic 3D printing of bioceramic scaffolds of a given shape and architecture for bone tissue regeneration. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2019; 10(5): 1101-1108 (In Russ., English abstract). DOI: 10.1134/S2075113319050277
20. Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2017;5(2):145-152. DOI: 10.1007/s40139-017-0132-z
21. Wahlsten A., Rüttsche D., Nanni M., Giampietro C., Biedermann T., Reichmann E., Mazza E. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials*. 2021;273:120779. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120779
22. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vortelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin tissue-engineering constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017; 9(1): 198-220. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24

23. Lorenc Z.P., Bass L.M., Fitzgerald R., Goldberg D.J., Graivier M.H. Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(suppl_1): S8-S12. DOI: 10.1093/asj/sjy011
24. Michalek I.M., Lelen-Kaminska K., Caetano Dos Santos F.L. Peptides stimulating synthesis of extracellular matrix used in anti-ageing cosmetics: Are they clinically tested? A systematic review of the literature. *Australas J. Dermatol.* 2019; 60(4): e267-e271. DOI: 10.1111/ajd.13036
25. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3
26. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
27. Zhang Y., Liang H., Luo Q., Chen J., Zhao N., Gao W., Pu Y., He B., Xie J. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen. Biomater.* 2021;8(5):rbab042. DOI: 10.1093/rb/rbab042
28. Akinbiyi T., Othman S., Familusi O., Calvert C., Card E.B., Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast.Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020;8(10):e2763. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002763
29. Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V. Dermal response to combined double filler administration. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(4): 72-81(In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang X., Kang X., Jin L., Bai J., Liu W., Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int. J. Nanomedicine.* 2018; 13: 3897–3906. DOI: 10.2147/IJN.S168998
2. Velnar T., Bunc G., Klobucar R., Gradisnik L. Biomaterials and host versus graft response: a short review. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2016; 16(2): 82–90. DOI: 10.17305/bjbms.2016.525
3. Urciuolo F., Casale C., Imparato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
4. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): 1545. DOI: 10.3390/ijms18071545
5. Завгородняя М.И., Макеева Л.В., Славчева О.С., Сулаева О.Н. Клеточные и молекулярные основы заживления ран. *Morphologia.* 2016; 10(3): 19–23. DOI: 10.26641/1997-9665.2016.3.19-23
6. Горохова В.С., Черновол П.А., Черновол В.П., Сулаева О.Н. Вариативность ответа тромбоцитов на АДФ: от теории тромбогенеза к практическому применению богатой тромбоцитами плазмы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(6): 363–367. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-6-363-367
7. Gilroy D., De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 2015; 27(3): 161–168. DOI: 10.1016/j.smim.2015.05.003
8. Donati G., Watt F.M. Stem cell heterogeneity and plasticity in epithelia. *Cell Stem.Cell.* 2015; 16(5): 465–476. DOI: 10.1016/j.stem.2015.04.014
9. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J. Cell Commun. Signal.* 2016; 10(2): 103–120. DOI: 10.1007/s12079-016-0330-1
10. Motwani M.P., Flint J.D., De Maeyer R.P., Fullerton J.N., Smith A.M., Marks D.J., Gilroy D.W. Novel translational model of resolving inflammation triggered by UV-killed *E. coli*. *J. Pathol. Clin. Res.* 2016; 2(3): 154–165. DOI: 10.1002/cjp.243
11. Schlader Z.J., Vargas N.T. Regulation of Body Temperature by Autonomic and Behavioral Thermo effectors. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2019; 47(2): 116–126. DOI: 10.1249/JES.0000000000000180
12. Lombardi B., Casale C., Imparato G., Urciuolo F., Netti P.A. Spatiotemporal Evolution of the Wound Repairing Process in a 3D Human Dermis Equivalent. *Adv. Healthc. Mater.* 2017; 6(13). DOI: 10.1002/adhm.201601422
13. Martorina F., Casale C., Urciuolo F., Netti P.A., Imparato G. In vitro activation of the neuro-transduction mechanism in sensitive organotypic human skin model. *Biomaterials.* 2017; 113: 217–229. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.051
14. Boyce S.T., Lalley A.L. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns. Trauma.* 2018; 6: 4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y
15. Fetah K., Tebon P., Goudie M.J., Eichenbaum J., Ren L., Barros N., Nasiri R., Ahadian S., Ashammakhi N., Dokmeci M.R., Khademhossein A. The emergence of 3D bioprinting in organ-on-chip systems. *Progress in Biomedical Engineering.* 2019; 1(1): 012001. DOI: 10.1088/2516-1091/ab23df
16. Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., Whitaker I.S. Skin tissue en-

- gineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018; 71(5): 615–623. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
17. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 56–62. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000441
 18. Roy B., Yuan L., Lee Y., Bharti A., Mitra A., Shivashankar G.V. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(19): 10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
 19. Путляев В.И., Евдокимов П.В., Мамонов С.А., Зорин В.Н., Климашина Е.С., Родин И.А., Сафронова Т.В., Гаршев А.В. Стереолитографическая 3D-печать биокерамических матриц заданной формы и архитектуры для регенерации костной ткани. *Перспективные материалы.* 2019; 5: 28–40. DOI: 10.30791/1028-978X-2019-5-28-40
 20. Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2017; 5(2): 145–152. DOI: 10.1007/s40139-017-0132-z
 21. Wahlsten A., Rüttsche D., Nanni M., Giampietro C., Biedermann T., Reichmann E., Mazza E. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials.* 2021; 273: 120779. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120779
 22. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin tissue-engineering constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (review). *Modern Technologies in Medicine.* 2017; 9(1): 198–220. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24
 23. Lorenc Z.P., Bass L.M., Fitzgerald R., Goldberg D.J., Graivier M.H. Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet. Surg. J.* 2018; 38(suppl_1): S8–S12. DOI: 10.1093/asj/sjy011
 24. Michalek I.M., Lelen-Kaminska K., Caetano Dos Santos F.L. Peptides stimulating synthesis of extracellular matrix used in anti-ageing cosmetics: Are they clinically tested? A systematic review of the literature. *Australas J. Dermatol.* 2019; 60(4): e267–e271. DOI: 10.1111/ajd.13036
 25. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3
 26. Urciuolo F., Casale C., Imperato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J. Clin. Med.* 2019; 8(12): 2083. DOI: 10.3390/jcm8122083
 27. Zhang Y., Liang H., Luo Q., Chen J., Zhao N., Gao W., Pu Y., He B., Xie J. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regen. Biomater.* 2021; 8(5): rbab042. DOI: 10.1093/rb/rbab042
 28. Akinbiyi T., Othman S., Familusi O., Calvert C., Card E.B., Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(10): e2763. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002763
 29. Могильная Г.М., Фомичева Е.В. Характер ответной реакции дермы на сочетанное введение двух филлеров. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(4): 72–81. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mogilnaya G. M.

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

Conducting research — conducting research; analysis and interpretation of the obtained data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision for valuable intellectual content;

Approval of the final version of the paper — agreement to be accountable for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper, and its final version.

Fomicheva E.V.

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

Conducting research — conducting research; analysis and interpretation of the obtained data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision for valuable intellectual content;

Approval of the final version of the paper — agreement to be accountable for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper, and its final version.

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

Melkonian K.I.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research; analysis and interpretation of the obtained data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision for valuable intellectual content;

Approval of the final version of the paper — agreement to be accountable for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper, and its final version.

Resource support — provision of instruments.

ВКЛАД АВТОРОВ

Могильная Г.М.

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

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

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

Фомичева Е.В.

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

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр 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 методов для анализа и синтеза данных исследования.

Мелконян К.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр 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 инструментария.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Galina M. Mogilnaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department for Histology and Embryology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Evgeniya V. Fomicheva* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Department for Histology and Embryology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Contact information: e-mail: fomevg@mail.ru; tel.: +7 (918) 151-44-48;

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

Могильная Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Фомичева Евгения Васильевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Контактная информация: e-mail: fomevg@mail.ru; тел.: +7 (918) 151-44-48;

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

Karina I. Melkonian — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БИЛИАРНЫХ ЦИСТАДЕНОМ И ЦИСТАДЕНОКАРЦИНОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Х. А. Айвазян*, Е. Д. Кузьминых, Т. В. Шевченко, Ю. А. Степанова,
О. И. Жаворонкова, Д. А. Ионкин, В. С. Широков, А. В. Глотов,
Б. Н. Гурмиков, А. В. Чжао

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 115093, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Билиарные цистаденомы и цистаденокарциномы — это редкие кистозные опухоли печени. Сложная дифференциальная диагностика с простыми кистами нередко приводит к ошибочной тактике ведения больных с подобными опухолями. Цистаденому и цистаденокарциному следует заподозрить при выявлении одиночного или многокамерного кистозного образования в печени с наличием перегородок и локусами кровотока в стенке кистозного образования, особенно у женщин среднего возраста. Очень большое значение имеет локализация опухоли. При этом наиболее типичной локализацией является четвертый сегмент печени. Необходима срочная интраоперационная биопсия для определения объема оперативного лечения.

Описание клинических случаев. Представлены клинические наблюдения с анализом данных обследования и лечения двух пациенток 38 и 56 лет. Оба клинических наблюдения иллюстрируют недооценку данных предоперационного обследования, в соответствии с которым был поставлен диагноз «киста печени» с неадекватным объемом операции. В первом случае оперативное вмешательство было выполнено в недостаточном объеме и в зоне резекции рецидивировала билиарная цистаденома, состоялся надрыв капсулы образования с формированием осумкованного жидкостного скопления. Во втором случае невыполнение гистологического исследования удаленного образования вследствие уверенности в его морфологической верификации в качестве кисты привело к рецидиву цистаденом в зоне резекции с метастазированием в контрлатеральную долю печени.

Заключение. Цистаденомы и цистаденокарциномы печени часто ошибочно диагностируют как простые кисты. Данные опухоли следует заподозрить при центральной локализации опухоли в печени, особенно у молодых женщин. Необходима тщательная оценка клинико-инструментальной и лучевой семиотики заболевания. Дополнительным фактором в пользу выявления билиарной цистаденомы является рецидив кистозного образования в зоне резекции у пациента, оперированного ранее по поводу кистозного образования печени. Рациональная тактика хирургического лечения кистозных опухолей печени должна включать резекцию печени в пределах здоровых тканей (как анатомическую, так и атипичную) с обязательным выполнением интраоперационного ультразвукового и срочного гистологического исследований.

Ключевые слова: кисты печени, билиарная цистаденома, билиарная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденома, диагностика, лечение, резекция печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Айвазян Х.А., Кузьминых Е.Д., Шевченко Т.В., Степанова Ю.А., Жаворонкова О.И., Ионкин Д.А., Широков В.С., Глотов А.В., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В. Ошибки в диагностике и лечении билиарных цистаденом и цистаденокарцином: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 67–83. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-67-83>

Получена: 01.03.2022

Получена после доработки: 25.08.2022

Принята к публикации: 05.10.2022

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ERRORS IN BILIARY CYSTADENOMAS AND CYSTADENOCARCINOMAS: CLINICAL CASES

Khachik A. Ayvazyan*, Ekaterina D. Kuzminikh, Tatyana V. Shevchenko, Yulia A. Stepanova, Olga I. Zhavoronkova, Dmitry A. Ionkin, Vadim S. Shirokov, Andrey V. Glotov, Beslan N. Gurmikov, Aleksey V. Zhao

*Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery,
Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 115093, Russia*

ABSTRACT

Background. Biliary cystadenomas and cystadenocarcinomas are rare cystic tumors of the liver. Complicated differential diagnostics for simple cysts often leads to errors in surveillance of patients with these tumors. Cystadenoma and cystadenocarcinoma should be suspected upon detection of single or multilocular cystic neoplasms of the liver with septa and blood flow loci in the cyst wall, especially in middle-aged women. The localization of the tumor is critical. The most common localization is segment IV of the liver. Urgent intraoperative biopsy is required to determine the extent of surgery.

Case description. Clinical observations with analysis of the examination and treatment data of two female patients aged 38 and 56 were presented. Both clinical observations illustrate the underestimation of the preoperative examination data that served as a ground for diagnosis of liver cysts with inadequate extent of surgery. In the first case, the resection was incomplete, and, as such, the biliary cystadenoma recurred in the resection area, the capsule of the neoplasm was ruptured and an encysted fluid collection was formed. In the second case, lack of histological examination of the excised neoplasm, due to confidence in its morphological verification as a cyst, resulted in cystadenoma recurrence in the resection zone with metastasis to the contralateral lobe of the liver.

Conclusion. Hepatic cystadenomas and cystadenocarcinomas are often misdiagnosed as simple cysts. These tumors should be suspected in central localization of the tumor in the liver, especially in young women. The clinical and instrumental symptomatology and radiological semiotics of the disease require careful evaluation. The recurrence of a cystic lesion in the resection zone in a patient previously operated for a hepatic cyst serves as an additional signal for detecting biliary cystadenoma. Rational strategy for surgical management of cystic liver lesions should include hepatectomy within healthy tissues (both anatomical and atypical) with mandatory intraoperative ultrasound and urgent histological examinations.

Keywords: hepatic cysts, biliary cystadenoma, biliary cystadenocarcinoma, mucinous cystadenoma, diagnosis, treatment, hepatectomy

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

For citation: Ayvazyan Kh.A., Kuzminikh E.D., Shevchenko T.V., Stepanova Yu.A., Zhavoronkova O.I., Ionkin D.A., Shirokov V.S., Glotov A.V., Gurmikov B.N., Zhao A.V. Diagnostic and Treatment

Errors in Biliary Cystadenomas and Cystadenocarcinomas: Clinical Cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 67–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-67-83>

Received: 01.03.2022

Received after revision: 25.08.2022

Accepted: 05.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Первичные кистозные опухоли печени относятся к редким заболеваниям и составляют менее 5% всех кистозных новообразований [1, 2]. Цистаденома и ее злокачественный вариант цистаденокарцинома печени впервые были описаны W. Keen и соавт. в 1892 г., а в 1977 г. патологоанатом из США K. Ishak впервые отметил, что эти заболевания могут вызвать жизнеугрожающие последствия, в связи с чем их необходимо лечить (приведено по В. А. Вишневскому и соавт. [3]).

Диагностика кистозных образований гепатобилиарной системы достаточно трудна, несмотря на современные возможности методов визуализации. У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно и образование выявляют случайно при инструментальном обследовании (ультразвуковой диагностике (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости). При больших размерах образования и сдавлении близлежащих органов вследствие развития осложнений заболевания могут наблюдаться лишь неспецифические симптомы.

Анализ данных литературы свидетельствует о необходимости хирургического лечения при всех типах кистозных опухолей печени, что подтверждается высокой частотой рецидивов и высоким риском злокачественной трансформации образований при неадекватной тактике лечения [4, 5]. В настоящее время благодаря широкому использованию методов инструментальной диагностики у бессимптомных пациентов возможна постановка диагноза на ранней стадии заболевания с благоприятным прогнозом после дальнейшего радикального хирургического лечения.

Таким образом, современный комплекс методов лабораторной и лучевой диагностики не позволяет точно подтвердить диагноз до операции и до проведения морфологического или иммуногистохимического исследования. Это объясняется редкой встречаемостью, отсутствием характерных клинических проявлений, схожестью инструментальной картины с другими заболеваниями печени и органов брюшной полости. Результатом таких ошибок является неправильная тактика лечения, примененная к данной

категории больных. В связи с этим считаем целесообразным привести подобные клинические наблюдения с анализом данных обследования и лечения пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациентка Л., 38 лет, в январе 2021 г. с жалобами на постоянные боли в правом подреберье поступила в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России) в плановом порядке по направлению из поликлиники по месту жительства (Брянская область).

Анамнез заболевания. В 2014 г. по данным УЗИ органов брюшной полости впервые было выявлено кистозное образование II–III сегментов печени размером 5 см. В динамике через 6 лет наблюдалось увеличение размеров кисты до 11 см. В феврале 2020 г. при плановой госпитализации в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России была выполнена резекция III–IV сегментов печени в блоке с кистой. Спустя 10 месяцев после операции по данным амбулаторной компьютерной томографии в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России в зоне резекции определяется рецидив заболевания.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациентки не отягощен.

Физикальная диагностика

Общее состояние удовлетворительное. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Живот не вздут, правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. При пальпации в верхнем этаже брюшной полости определяется объемное образование округлой формы, мягко-эластической консистенции, не смещаемое, размерами около 9×10 см. Перитонеальных симптомов нет.

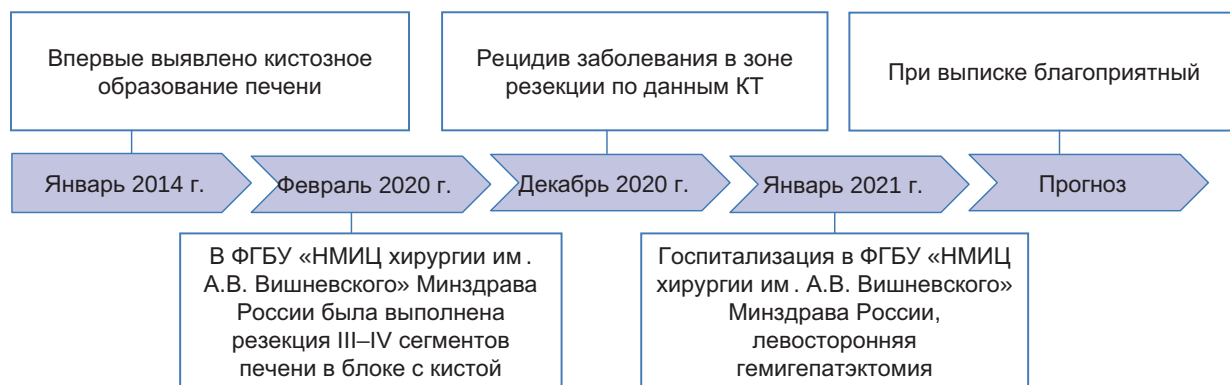


Рис. 1. Хронология развития заболевания у пациентки Л.

Fig. 1. Course of the disease in patient L.

Грыжевых выпячиваний не выявлено. Физиологические отправления не нарушены.

Предварительный диагноз

Рецидив цистаденомы левой доли печени.

Временная шкала

Хронология развития заболевания у пациентки Л. представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены в первые сутки после поступления (14.01.2021 г.) в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Общий и биохимический анализ крови в пределах нормальных значений.

Анализ на онкомаркеры (карциноэмбриональный антиген (CEA), альфа-фетопротеин

(AFP), cancer antigen 19–9 (CA19–9)) в пределах нормальных значений.

Инструментальные исследования (выполнены в первые сутки (15.01.2021 г.) в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с контрастным усилением. В зоне резекции печени определяется кистозное образование размерами 111×94×155 мм с четкими и ровными контурами, с тонкими стенками и множественными тонкими перегородками в структуре, с экстраорганным ростом. Образование тесно прилежит к левой воротной вене на протяжении 23 мм без признаков инвазии (рис. 2 А). Определяется частичный состоявшийся надрыв капсулы образования на уровне привратника желудка с образованием осумкованного жидкостного скопления размерами 22×50 мм (рис. 2 Б).

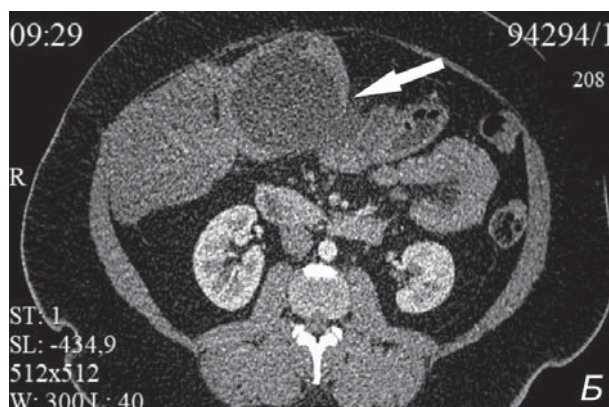
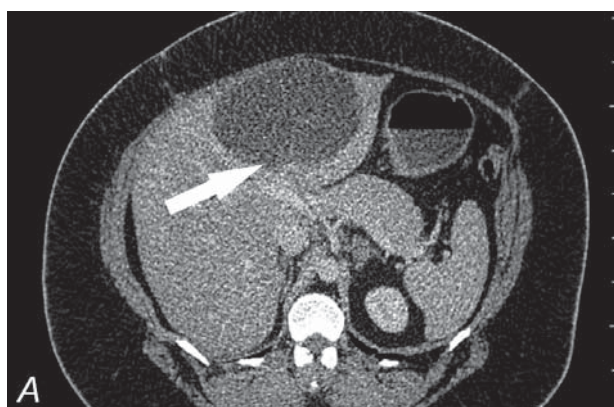


Рис. 2. МСКТ-изображения кистозного образования в левой доле печени: А — образование тесно прилежит к левой ветви воротной вены без признаков инвазии (обозначено стрелкой); Б — определяется частичный состоявшийся надрыв капсулы образования на уровне привратника желудка с образованием осумкованного жидкостного скопления (обозначено стрелкой).

Fig. 2. MSCT images of cystic lesion in left hepatic lobe: А — lesion closely rests on the left branch of the portal vein, no signs of invasion (arrow); Б — partial rupture of the neoplasm's capsule is detected at the pyloric level with formation of encysted fluid collection (arrow).

Консультация специалистов

Проконсультирована терапевтом — противопоказаний к операции нет.

Клинический диагноз

По данным жалоб, анамнеза, физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования был поставлен диагноз: цистаденома (ЦА) левой доли печени (рецидив?).

Дифференциальная диагностика

При обследовании данного пациента проводилась дифференциальная диагностика между билиарной кистой печени, гепатоцеллюлярной аденомы (ГЦА), эхинококкозом печени. Проведенная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием позволила исключить вышеуказанные диагнозы.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует недооценку данных предоперационного обследования, в соответствии с которым был поставлен диагноз «киста печени» и выполнена резекция III–IV сегментов печени с «кистой». В результате оперативное вмешательство было выполнено в недостаточном объеме и в зоне резекции рецидивировала билиарная ЦА, состоялся надрыв капсулы образования с формированием осумкованного жидкостного скопления. Таким образом, при выявлении солитарного кистозного образования печени необходима тщательная оценка клинико-инструментальной и лучевой семиотики заболевания. Дополнительным фактором в пользу выявления билиарной ЦА является рецидив кистозного образования в зоне резекции у пациента, оперированного ранее по поводу кистозного обра-

зования печени. Рациональная тактика хирургического лечения кистозных опухолей печени должна включать резекцию печени в пределах здоровых тканей (как анатомическую, так и атипичную) с использованием интраоперационного УЗИ и срочного гистологического исследования [3, 6].

Медицинские вмешательства

Было выполнено оперативное вмешательство в объеме: левосторонняя гемигепатэктомия.

Интраоперационно: В II–IV сегментах печени имеется больших размеров мягкоэластичная опухоль белесоватого цвета с множеством сосудов, размерами 10×9 см. Желчный пузырь отсутствует (в анамнезе холецистэктомия). Имеются расширенные лимфатические протоки в области гепатодуоденальной связки, малого сальника. Выполнена пункция кисты, получено 300 мл серозной жидкости, взят посев. Стенка кисты иссечена и отправлена на срочное гистологическое исследование: муцинозная ЦА.

В воротах печени ЦА была отделена от элементов гепатодуоденальной связки. Мобилизована левая доля печени. Раздельно выделены, перевязаны и пересечены основная и дополнительная артерии левой доли печени и левая ветвь воротной вены, а также левый долевого проток, после чего отмечена демаркация левой доли печени. На подпеченочный и надпеченочный отделы нижней полой вены проведены турникеты. Тупым и острым путём выделен латеральный край ретропеченочного отдела нижней полой вены. По демаркационной линии после надсечения глиссоновой капсулы с помощью биполярного пинцета поэтапно, малыми порциями, с проши-

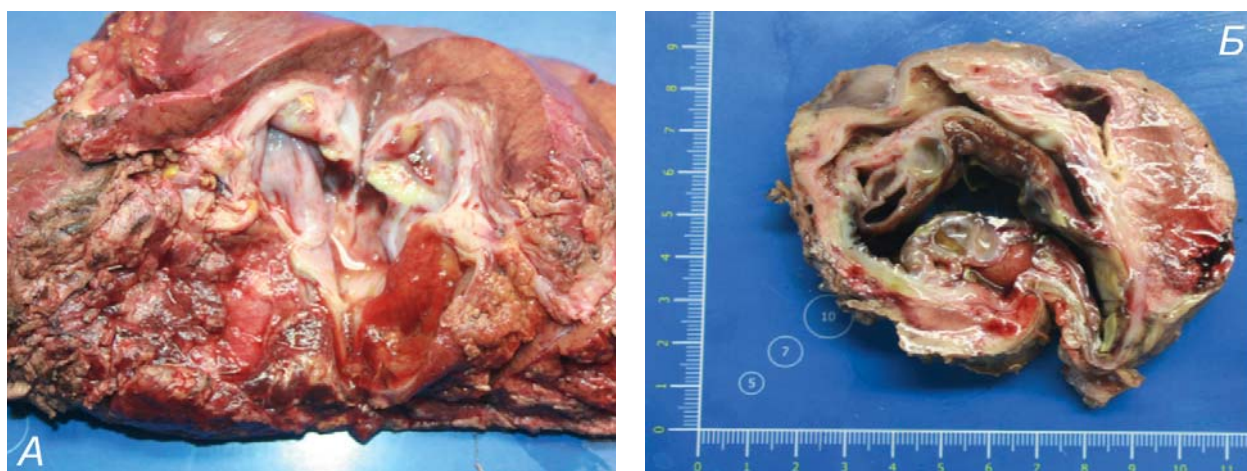


Рис. 3. Макропрепарат кистозного образования печени: А — удаленная часть печени на разрезе; Б — макропрепарат образования.

Fig. 3. Gross specimen from cystic liver lesion: А — removed part of the liver in the section; Б — gross specimen from the lesion.

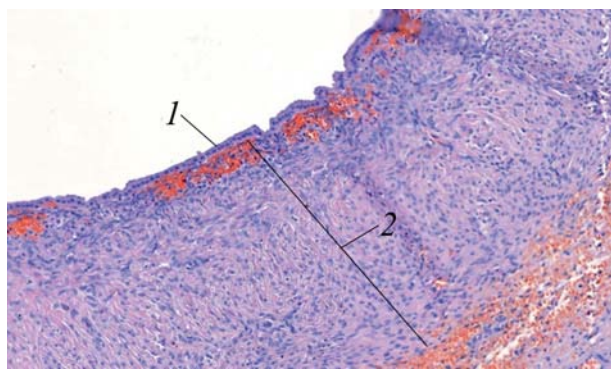


Рис. 4. Муцинозная кистозная опухоль печени, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Выстилка из однослойного эпителия со слабовыраженной атипией (1) (low-grade). Под эпителием плотноклеточная овариоподобная строма (2).

Fig. 4. Mucinous cystic liver lesion ($\times 200$), hematoxylin-eosin staining. Lining of simple epithelium with low-grade atypia (1). Under epithelium — dense cell ovarian-like stroma.

ванием, перевязкой и клипированием сосудисто-секреторных элементов печени выполнена левосторонняя гемигепатэктомия (рис. 3). У места впадения средней и левой печеночных вен устье пересечено и прошито.

По данным гистологического исследования: муцинозная кистозная опухоль печени с интраэпителиальной неоплазией низкой степени (low-grade) (рис. 4), M8470/0, R0.

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 8-е сутки.

В динамике через 6 месяцев: признаков рецидива заболевания по данным МСКТ не выявлено. Онкомаркеры СЕА, AFP, СА 19–9 в пределах нормальных значений.

Прогноз

При выписке расценен как благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациентка М., 56 лет, в ноябре 2021 г. поступила в плановом порядке по направлению из поликлиники по месту жительства (г. Волгоград) в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с жалобами на потерю веса до 10 кг за 4 месяца, чувство дискомфорта в правом боку.

Анамнез заболевания: в 2013 г. по поводу ЦА пациентке выполнена робот-ассистированная резекция II–III сегментов печени в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Через 8 лет после операции появились вышеуказанные жалобы. Амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России были выполнены МРТ и МСКТ органов брюшной полости — объемное образование VII сегмента печени, дилатированные внутрипеченочные желчные протоки левой доли печени. Обратилась для определения тактики лечения.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациентки не отягощен.

Физикальная диагностика

Общее состояние удовлетворительное. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Живот не вздут, правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перитонеальных симптомов нет. Грыжевых выпячиваний не вы-



Рис. 5. Хронология развития заболевания у пациентки М.

Fig. 5. Course of the disease in patient M.

явлено. Физиологические отправления не нарушены.

Предварительный диагноз

Рецидив цистаденомы II, III и VII сегментов печени.

Временная шкала

Хронология развития заболевания у пациентки М. представлена на рисунке 5.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены в первые сутки (09.11.2021 г.) после поступления в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Общий и биохимический анализ крови в пределах нормальных значений.

Анализ на онкомаркеры при поступлении не проводился.

Инструментальные исследования (выполнены в первые сутки (10–12.11.2021 г.) в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

MPT органов брюшной полости. В VII сегменте печени выявлено образование округлой формы с четкими неровными контурами размерами 24×29×35 мм. Со слабоинтенсивным, несколько неоднородным сигналом в T2 ВИ (рис. 6 А). В T1 ВИ сигнал пониженный, контуры несколько размыты (рис. 6 Б). Отмечается накопление контрастного вещества преимущественно капсулой образования, преимущественно по периферии. В режиме DWI отмечается рестрикция диффузии по периферии образования. В левой доле печени отмечается дилатация желчных протоков II–III сегментов до 13 мм, на фоне расширенных протоков складывается впечатление о наличии участка с размытыми контурами, без четких размеров, со слабым накоплением

МСКТ органов брюшной полости. В VII сегменте печени определяется гиподенсная структура с нечеткими, несколько неровными контурами, овоидной формы, размерами 24×29×35 мм. При контрастировании центральная часть образования не накапливает контрастное вещество (жидкостная плотность 3–9 ед. Н), по периферии образования отмечается активное накопление контрастного вещества, преимущественно в венозную фазу сканирования, до 80–90 ед. Н (рис. 7 А, Б). В левой доле печени отмечается дилатация желчных протоков II–III сегментов. На фоне расширенных протоков убедительных признаков новообразований не определяется (рис. 7 В).

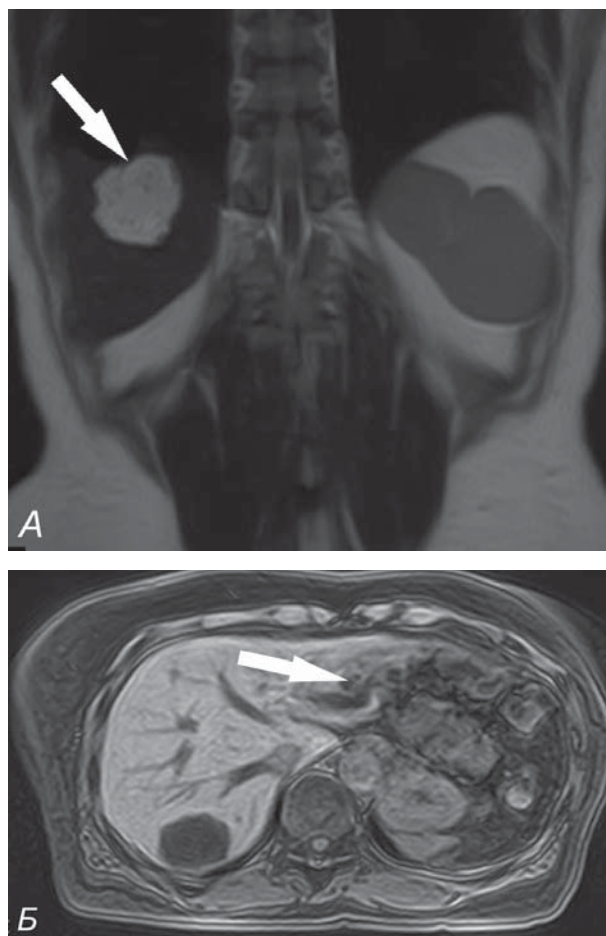


Рис. 6. МРТ-изображения органов брюшной полости, в VII сегменте печени: А — выявлено образование округлой формы с четкими неровными контурами размерами 2,4×2,9×3,5 см (обозначено стрелкой) (T2 ВИ); Б — T1 ВИ, стрелкой указаны расширенные протоки левой доли печени.

Fig. 6. MRI images of abdominal organs in segment VII of the liver: A — a round-shaped mass with clear irregular contours, 2.4x2.9x3.5 cm (arrow) (T2-WI); B — T1-WI, dilated ducts of left hepatic lobe (arrow).

Консультация специалистов

Проконсультирована кардиологом и анестезиологом — противопоказания к оперативному вмешательству не выявлены.

Клинический диагноз

По данным жалоб, анамнеза, физикального осмотра, а также результатам лабораторного и инструментального обследования был поставлен **диагноз:** рецидив цистаденокарциномы (ЦАК) II–III сегментов печени, метастаз VII сегмента печени.

Дифференциальная диагностика

При обследовании данного пациента проводилась дифференциальная диагностика между билиарной кистой печени, ГЦА, гепатоцеллюляр-



Рис. 7. МСКТ-изображения образований правой доли печени: плотное образование VII сегмента печени (А, Б — артериальная фаза исследования, В — отсроченная фаза исследования), А, Б, В — стрелкой указаны дилатированные внутрипеченочные желчные протоки левой доли печени.

Fig. 7. MSCT images of cystic lesion in right hepatic lobe: a dense lesion in segment VII of the liver (A, B — arterial phase, C — delayed phase), A, B, C — arrow indicates dilated intrahepatic bile ducts of the left hepatic lobe (arrow).

ным и холангиоцеллюлярным раком. Проведенная компьютерная томография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости позволили исключить вышеуказанные заболевания.

Представленное наблюдение также демонстрирует недооценку дооперационной картины образования, в результате чего была выполнена робот-ассистированная резекция кисты левой доли печени. Неправильный дооперационный диагноз и невыполнение гистологического исследования удаленного образования вследствие уверенности в его морфологической верификации в качестве кисты привели к рецидиву ЦА в зоне резекции с метастазированием в контрлатеральную долю печени. Как уже отмечалось выше, рациональная тактика хирургического лечения кистозных опухолей печени должна включать резекцию печени в пределах здоровых тканей (как анатомическую, так и атипичную) с использованием интраоперационного УЗИ и срочного гистологического исследования. Если радикальное удаление опухоли невозможно, проводится удаление максимально возможной части образования, обработка остаточной полости 96% этанолом, биполярной и/или аргоно-плазменной электрокоагуляцией (с криодеструкцией) [7].

Медицинские вмешательства

Было выполнено оперативное вмешательство: *атипичная резекция II–III и VII сегментов печени.*

Интраоперационно: в правом поддиафрагмальном пространстве определяется образование в VII сегменте печени белесоватого цвета, при пальпации плотноэластической консистенции. На границе II–III сегментов печени определяется образование белесоватого цвета, при пальпации плотноэластической консистенции. В других отделах печени патологических изменений не выявлено. ИОУЗИ: При исследовании в левой доле печени подкапсульно в зоне резекции определяется образование неоднородной (кистозно-солидной) структуры с четкими/нечеткими контурами размерами 24,9×19,7 мм. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) по контуру, а также в структуре образования лоцируются локусы кровотока (рис. 8 А). В паренхиме правой доли, на границе VII–VIII сегментов, определяется солидное образование с четкими неровными контурами размерами 46,9×48,8 мм, с наличием жидкостной полости в центре (зона некроза?) с неровным внутренним контуром, периферический солидный компонент повышенной эхогенности. В режиме ЦДК по контуру образования регистрируется кровоток (рис. 8 Б).

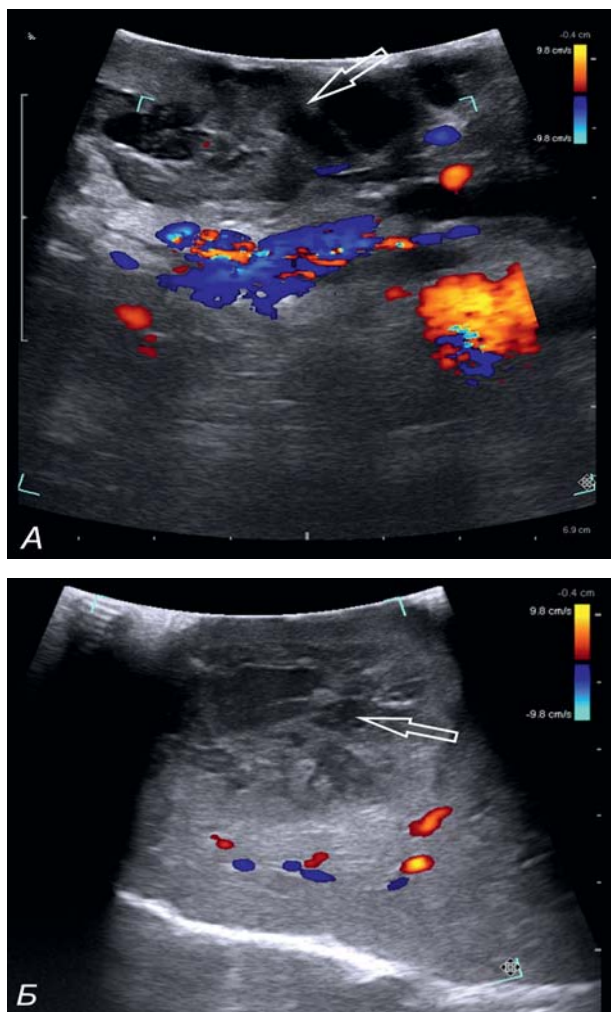


Рис. 8. Интраоперационные УЗ-изображения: А — продолженный рост кистозной опухоли II–III сегментов печени (обозначено стрелкой); Б — очаговое образование кистозной структуры VII сегмента печени (метастаз) (обозначено стрелкой).
Fig. 8. Intraoperative US-images: А — continued growth of cystic tumor of liver segments II–III (arrow); Б — focal cystic lesion in liver segment VII (metastasis) (arrow).

С помощью УЗИ размечены места прохождения правой печеночной вены. Наложен турникет на гепатодуоденальную связку. После надсечения глиссоновой капсулы по намеченным границам с помощью биполярного пинцета выполнена атипичная резекция VII (рис. 9) и II–III сегментов (рис. 10) печени. Трубчатые структуры в плоскости резекции частично коагулированы, перевязаны или клипированы. Дополнительный гемостаз прошиванием. Маневр Прингла не выполнялся.

Результаты гистологического исследования: инвазивная муцинозная аденокарцинома с метастазом. Во фрагменте резецированной ткани VII сегмента печени опухолевый узел имеет строение слизистой карциномы, пред-

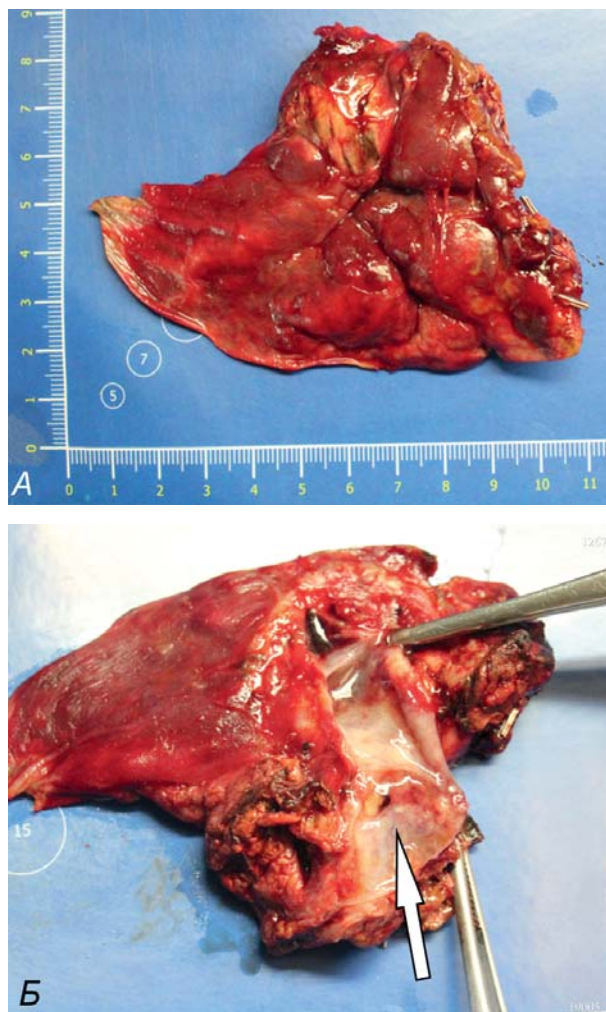


Рис. 9. Макропрепарат опухоли левой доли печени (продолженный рост первичной опухоли): А — общий вид; Б — на разрезе в печени определяется кистозное образование (обозначено стрелкой).
Fig. 9. Gross specimen from lesion in left hepatic lobe (continued growth of primary tumor): А — general view; Б — cystic liver lesion is detected in the section (arrow).

ставленной сливающимися полями внеклеточной слизи, содержащими участки атипичного опухолевого эпителия, образующего сосочки. По периферии узла определяются единичные очаги распространения опухоли по мелким желчным протокам (рис. 11). Опухоль подрастает под собственную капсулу печени без ее прорастания. Некоторые структуры слизистой карциномы располагаются на расстоянии менее 1 мм от края резекции фрагмента печени, единичные структуры обнаруживаются непосредственно в крае, без видимых участков паренхимы печени (R1).

В ткани резецированных II–III сегментов печени определяются многочисленные мелкие и крупные расширенные протоки с утолщенными

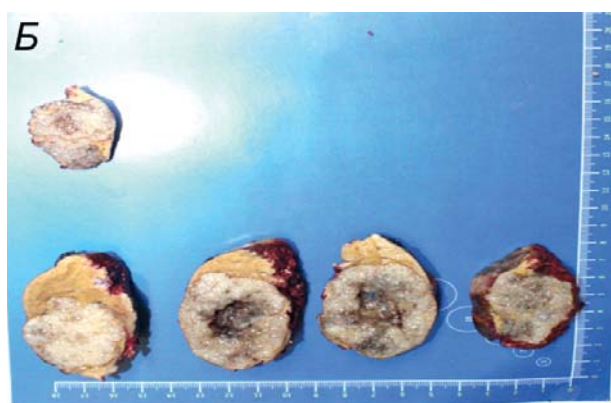


Рис. 10. Макропрепарат очага в VII сегменте печени (метастаза опухоли): А — общий вид; Б — вид на разрезе.

Fig. 10. Gross specimen of the focus in segment VII of the liver (tumor metastasis): А — general view; Б — in the section.

ми фиброзированными стенками и с сосочковыми разрастаниями внутрипротоковой опухоли. Эпителий опухоли панкреато-билиарного и кишечного типов, с внутриклеточным и внеклеточным слизиобразованием, интраэпителиальной неоплазией high-grade (рис. 12). Определяются немногочисленные очаги инвазии в утолщенных стенках протоков в виде очагов слизи, содержащих сосочковые структуры и мелкие группы клеток атипичного эпителия. Структура инвазивного компонента соответствует слизистой карциноме. В крае фрагмента печени устье кистозно расширенного протока, в слизистой оболочке которого мелкие очаги эпителия с муцинозными изменениями и слабой дисплазией (R0).

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал гладко, пациентка выписана на 11-е сутки. Анализ на онкомаркеры при выписке не проводился.

На основании данных послеоперационного гистологического исследования у пациентки

имел место рецидив внутрипротоковой муцинозной опухоли панкреато-билиарного типа после R1-резекции.

Консультирована онкологом, рекомендовано повторное лабораторное исследование, анализ на онкомаркеры СА 19–9, СА 72–4, в сроки 6–8 недель после операции адъювантной полихимиотерапией (АПХТ) по схеме GEMCIS (GEMOX). При удовлетворительной переносимости и отсутствия признаков прогрессирования — 6 курсов. Контрольное обследование после 3 и 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ).

Прогноз

При выписке благоприятный прогноз.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЦА обычно развиваются из внутрипеченочных желчных протоков, хотя в 10–20% случаев отмечают ЦА внепеченочных желчных путей и желчного пузыря. В зависимости от гистологического строения и клинического течения выделяют три ее типа [8]: гепатобилиарная ЦА с мезенхимальной стромой (поражает практически только женщин); гепатобилиарная ЦА без мезенхимальной стромы (поражает практически только мужчин); внутрипротоковая полиповидная гепатобилиарная ЦА (рассматривается как вариант первого типа, так как наблюдается только у женщин и в стенке кисты имеется мезенхимальная строма).

В настоящее время считают, что причиной развития цистаденомы является либо аномалия развития плода в эмбриогенезе [9], либо ответ на приобретенный воспалительный процесс, который приводит к комплексному повреждению генома клетки на молекулярном уровне, что, в свою очередь, ведет к нарушению механизмов образования онкогенов (к примеру, *k-ras*), к повреждению и угнетению функции генов-супрессоров онкогенеза (к примеру, *p14*, *p16*, *p53*, *DPC4*, *ppENK*, *CDKN2A*), а также генов, отвечающих за нестабильность генетического аппарата клетки (к примеру, *BRCA2*) [10].

Заболеваемость ЦА составляет 1–5 на 100 000 человек, чаще наблюдается у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 9:1), средний возраст — 45 лет [11]. Частота злокачественной трансформации образования в ЦАК может достигать 30% [12]. У пациентов с данной патологией симптомы обычно неспецифические или вовсе отсутствуют. Также из-за широкого спектра кистозных поражений печени, включая простые, эхинококковые кисты, распадающиеся метастатические опухоли, муцин-продуцирующие метастатические опухоли и врожденную ки-

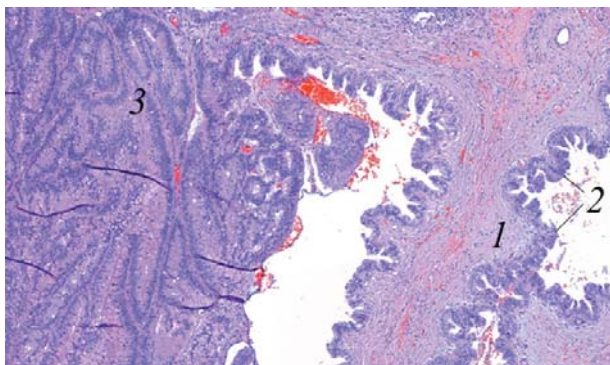


Рис. 11. Микропрепараты, увеличение $\times 100$. Во фрагменте ткани печени опухолевый узел имеет строение слизистой карциномы, представленной сливающимися полями внеклеточной слизи (1), содержащими участки атипичного опухолевого эпителия, образующего сосочки (2). По периферии узла определяются единичные очаги распространения опухоли по мелким желчным протокам (3).

Fig. 11. Gross specimens ($\times 100$): In a fragment of liver tissue, the tumor node has a structure of mucous carcinoma represented by confluent fields of extracellular mucus (1), with areas of atypical tumor epithelium forming the papillae (2). Single foci of tumor spread along small bile ducts are observed at the periphery of the node (3).

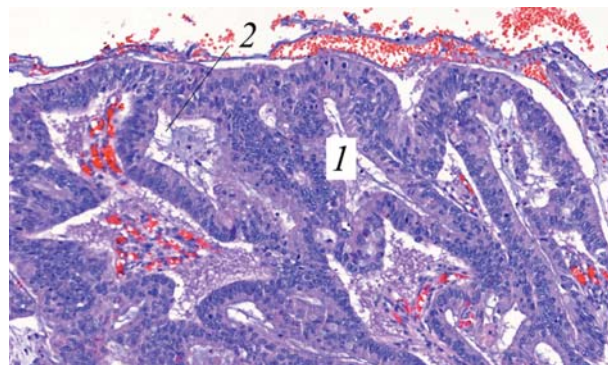


Рис. 12. Микропрепараты, увеличение $\times 200$. В ткани печени определяются многочисленные мелкие и крупные расширенные протоки с утолщенными фиброзированными стенками и с сосочковыми разрастаниями внутрипротоковой опухоли (1). Эпителий опухоли панкреато-билиарного и кишечного типов, с внутриклеточным и внеклеточным слизиобразованием, интраэпителиальной неоплазией high-grade (2).

Fig. 12. Gross specimens ($\times 200$): Numerous small and large dilated ducts with thickened fibrotic walls and papillary outgrowths of intraductal neoplasm are detected in liver tissue (1). Tumor epithelium is of pancreatobiliary and intestinal types, with intracellular and extracellular mucus formation, high-grade intraepithelial neoplasia (2).

стозную дилатацию, диагностика исследуемых образований остается достаточно сложной. Затрудняет ситуацию и отсутствие установленных критериев для предоперационной диагностики однокамерной ЦА [5]. В предоперационном периоде в качестве методов инструментальной диагностики обычно используются УЗИ, МСКТ, МРТ с МР-холангиопанкреатографией (МРХПГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и интраоперационная холангиография. ЦА выявляется в виде однокамерного либо многокамерного жидкостного образования. Возможно наличие тонких пленчатых перегородок при ЦА либо более плотных перегородок при цистаденокарциномах (ЦАК), в которых часто выявляется кровоток. Также при ЦАК возможно наличие солидного компонента опухоли различной степени выраженности, в котором также может определяться кровоток. При УЗИ образование имеет в целом эконегативную структуру с эффектом дистального псевдоусиления. В более плотных перегородках и солидном компоненте опухоли возможна регистрация артериального низкорезистентного кровотока [13]. При МСКТ это, как правило, гиподенсное образование с контрастируемой капсулой и перегородками, в которых возможно наличие кальцинатов [14].

Таким образом, ЦА и ЦАК следует заподозрить, когда диагностировано одиночное

или многокамерное кистозное поражение печени, и всегда следует рассматривать это поражение для резекции [7]. Ценным инструментом для дифференциальной диагностики ЦА от других кистозных поражений печени является МРТ в сочетании с МРХПГ [15]. МРТ в T1-режиме показывает жидкостное многокамерное гомогенное образование слабой интенсивности с накоплением контраста в стенке и перегородках кисты. Тонкоигольная аспирация не рекомендуется в диагностических целях из-за риска диссеминации опухолевых клеток. Лабораторно иногда отмечается повышение уровней СА 19-9 и СЕА в сыворотке крови (уровень онкомаркеров в пределах нормы не исключает наличие билиарной ЦА, в то время как простые кисты печени могут ассоциироваться с повышенным уровнем СА 19-9 или СЕА в сыворотке крови или содержимого кисты). Из-за значительных трудностей предоперационной визуализации и невозможности тонкоигольной биопсии все образования с подозрением на ЦАК должны быть удалены при помощи радикальной резекции в объеме R0. Известно об орган-сохраняющей резекции с возможной абляцией остаточной кисты с использованием электрокоагуляции [16]. Также возможно альтернативное оперативное вмешательство в объеме энуклеации кисты при невозможности радикальной резекции или риске развития значительных периоперационных осложнений [17].

После радикального лечения в объеме R0 отмечается хороший прогноз.

Билиарные ЦАК, в отличие от ЦА, чаще встречаются у пожилых пациентов мужского пола с менее продолжительной клинической картиной. Хотя симптомы билиарной ЦА и ЦАК похожи, значительная разница отмечается с точки зрения возраста, пола, уровня билирубина, АЛТ, размера опухоли и наличия пристеночных узлов [17]. Более высокие уровни ферментов у пациентов с ЦАК наблюдаются из-за инвазии опухоли в соседние желчные протоки, в то время как ЦА является медленно растущим образованием и вызывает позднее сдавление желчевыводящих путей. Уровни СЕА и СА 19–9 в сыворотке крови являются умеренными предикторами развития ЦАК [18].

T. Nakajima et al. выделили два типа роста ЦАК: инвазивный (прорастающий паренхиму печени или соседние органы) и неинвазивный (только кистозное поражение) [19]. Неинвазивные образования редко рецидивируют и показывают хорошие долгосрочные результаты. 5-летняя выживаемость пациентов с инвазивными образованиями была аналогична таковой у пациентов с холангиокарциномой и составляла около 22% [18]. Целью хирургического лечения таких новообразований должна быть радикальная резекция с широким (>2 см) хирургическим краем. Хороший прогноз отмечается у пациентов с билиарной ЦАК по сравнению с другими злокачественными новообразованиями печени, поскольку клиническая картина ЦА менее агрессивная, с более медленным ростом и менее частым появлением метастазов [20]. Ретроспективное исследование E. K. Jwa et al., проведенное в Южной Корее, показало, что 1-, 3- и 5-летняя

безрецидивная и общая выживаемость пациентов с ЦА и ЦАК после радикальной резекции составила 100, 85,7, 57,1% и 100, 100, 75,0% соответственно [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цистаденомы — это редкие опухоли, которые часто ошибочно диагностируют как простые кисты. ЦА и ЦАК следует заподозрить, когда диагностировано одиночное или многокамерное кистозное поражение печени, особенно у женщин среднего возраста. Широкий спектр диагностических мероприятий с целью верификации образования и дальнейший оптимальный объем оперативного вмешательства позволяют достичь благоприятного прогноза и безрецидивного течения отдаленного послеоперационного периода. Необходима интраоперационная биопсия. ЦА требуют полного иссечения, чтобы предотвратить рецидив и возможность злокачественной трансформации.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: клинический пример № 1—05.09.2022 г.; клинический пример № 2—08.09.2022 г.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

FUNDING

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bertino G., Arditi A., Demma S., Giuseppe Calvagno S., Toro A., Basile E., Campagna D., Ferraro G., Frazzetto E., Proiti M., Malaguarnera G., Bertino N., Malaguarnera M., Malaguarnera M., Amaradio M.D., Pricoco G., Di Carlo I. Rare benign tumors of the liver: still rare? *J. Gastrointest. Cancer*. 2014; 45(2): 202–217. DOI: 10.1007/s12029-014-9580-4
- Adam Y.G., Nonas C.J. Hepatobiliary cystadenoma. *South Med. J.* 1995; 88(11): 1140–1143. DOI: 10.1097/00007611-199511000-00011
- Reid-Lombardo K.M., Khan S., Sclabas G. Hepatic cysts and liver abscess. *Surg. Clin. North Am.* 2010; 90(4): 679–697. DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.004
- Lantinga M.A., Gevers T.J., Drenth J.P. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3543–3554. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3543
- Emre A., Serin K.R., Ozden I., Tekant Y., Bilge O., Alper A., Güllüoğlu M., Güven K. Intrahepatic biliary cystic neoplasms: Surgical results of 9 patients and literature review. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(3): 361–365. DOI: 10.3748/wjg.v17.i3.361
- Vogt D.P., Henderson J.M., Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: a single center experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200(5): 727–733. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.01.005
- Fragulidis G.P., Vezakis A.I., Konstantinidis C.G., Chondrogiannis K.K., Primetis E.S., Kondi-Pafiti A., Polydorou A.A. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Intrahepatic Biliary Cystadenoma and Cystadenocarcinoma: A Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Int. Surg.* 2015; 100(7–8): 1212–1219. DOI: 10.9738/INTSURG-D-15-00025.1

8. van Aerts R.M.M., van de Laarschot L.F.M., Banales J.M., Drenth J.P.H. Clinical management of polycystic liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 68(4): 827–837. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.024
9. Lantinga M.A., Gevers T.J., Drenth J.P. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3543–3554. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3543
10. Nguyen H., Nguyen N.C., Thieu T.T.M., Luong T.H., Tran N.M., Nguyen D.H., Nguyen A.K. Complete resection for a giant recurrent biliary cystadenoma: A surgical case report and review of literature. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022; 78: 103785. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103785
11. Soares K.C., Arnaoutakis D.J., Kamel I., Anders R., Adams R.B., Bauer T.W., Pawlik T.M. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218(1): 119–128. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.014
12. Mavilia M.G., Pakala T., Molina M., Wu G.Y. Differentiating Cystic Liver Lesions: A Review of Imaging Modalities, Diagnosis and Management. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018; 6(2): 208–216. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00069
13. Cnossen W.R., Drenth J.P. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2014; 9: 69. DOI: 10.1186/1750-1172-9-69
14. Li X., Zhang J.L., Wang Y.H., Song S.W., Wang F.S., Shi R., Liu Y.F. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: a single center experience. *Tumori.* 2013; 99(2): 261–265. DOI: 10.1177/030089161309900223
15. Lewin M., Mourra N., Honigman I., Fléjou J.F., Parc R., Arrivé L., Tubiana J.M. Assessment of MRI and MRCP in diagnosis of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Eur. Radiol.* 2006; 16(2): 407–413. DOI: 10.1007/s00330-005-2822-x
16. Koffron A., Rao S., Ferrario M., Abecassis M. Intrahepatic biliary cystadenoma: role of cyst fluid analysis and surgical management in the laparoscopic era. *Surgery.* 2004; 136(4): 926–936. DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.031
17. Halefoglu A.M., Oz A. Primary undifferentiated embryonal sarcoma of the liver misdiagnosed as hydatid cyst in a child: a case report and review of the literature. *JBR-BTR.* 2014; 97(4): 248–250. DOI: 10.5334/jbr-btr.91
18. Xu M.Y., Shi X.J., Wan T., Liang Y.R., Wang H.G., Zhang W.Z., He L., Chen M.Y., Lyu S.C., Zhang W.W., Li H.X. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of intrahepatic biliary cystadenocarcinoma. *Chin. Med. J. (Engl).* 2015; 128(9): 1177–1183. DOI: 10.4103/0366-6999.156108
19. Nakajima T., Sugano I., Matsuzaki O., Nagao K., Kondo Y., Miyazaki M., Wada K. Biliary cystadenocarcinoma of the liver. A clinicopathologic and histochemical evaluation of nine cases. *Cancer.* 1992; 69(10): 2426–2432. DOI: 10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2426::aid-cnrcr2820691007>3.0.co;2-3
20. Vogt D.P., Henderson J.M., Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: a single center experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200(5): 727–733. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.01.005
21. Jwa E.K., Hwang S. Clinicopathological features and post-resection outcomes of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver. *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2017; 21(3): 107–113. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.3.107

ВКЛАД АВТОРОВ

Айвазян Х.А.

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

Проведение исследования — наблюдение за пациентами, интерпретация и 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.

Кузьминых Е.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — наблюдение за пациентами, интерпретация и 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.

Шевченко Т.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Степанова Ю.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — наблюдение за пациентами, интерпретация и 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.

Жаворонкова О.И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Ионкин Д.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Широков В.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Глотов А.В.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Гурмиков Б.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Чжао А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ayvazyan K.A.

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

Conducting research — patient follow-up, data analysis and interpretation.

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.

Kuzminikh E.D.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — patient follow-up, data analysis and interpretation.

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.

Shevchenko T.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — research work.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

Stepanova Yu.A.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — patient follow-up, data analysis and interpretation.

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.

Zhavoronkova O.I.

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

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.

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.

Ionkin D.A.

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

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.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

Shirokov V.S.

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

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.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

Glotov A.V.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

Gurmikov B.N.

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

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.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

Zhao A.V.

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

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.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Айвазян Хачик Акопович* — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Контактная информация: e-mail: ayvazyanxachik@mail.ru; тел.: +7 (915) 267-91-22;

ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 115093, Россия.

Кузьминых Екатерина Дмитриевна — клинический ординатор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8582-3249>

Шевченко Татьяна Валентиновна — кандидат медицинских наук, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0865-006X>

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор; ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Жаворонкова Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>

Ионкин Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>

Khachik A. Ayvazyan* — Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Contact information: e-mail: ayvazyanxachik@mail.ru; tel.: +7 (915) 267-91-22;

Bolshaya Serpuhovskaya str., 27, Moscow, 115093, Russia.

Ekaterina D. Kuzminikh — Resident Medical Practitioner, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-8582-3249>

Tatyana V. Shevchenko — Cand. Sci. (Med.), Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0003-0865-006X>

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Secretary, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Olga I. Zhavoronkova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>

Dmitry A. Ionkin — Cand. Sci. (Med.), Head of Operating Unit, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>

Широков Вадим Сергеевич — врач отдела лучевых методов диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>

Глотов Андрей Вячеславович — врач-патологоанатом отдела патологической анатомии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6904-9318>

Гурмиков Беслан Нуралиевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Vadim S. Shirokov — Doctor, Department of Diagnostic Radiology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>

Andrey V. Glotov — Doctor, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-6904-9318>

Beslan N. Gurmikov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>

Aleksey V. Zhao — M.D., Prof., Head of Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

СЛУЧАЙ АУТОДЕСТРУКТИВНОГО ДЕРМАТОЗА, ИМИТИРУЮЩЕГО ГАНГРЕНОЗНУЮ ПИОДЕРМИЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М. М. Тлиш¹, М. И. Глузмин¹, Н. Л. Сычева¹, М. Е. Шавилова¹, В. В. Лазарев¹,
А. Г. Шевченко²

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
«Клинический кожно-венерологический диспансер»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Рахпилевская, д. 179, г. Краснодар, 350020, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Полиморфизм клинических проявлений психической патологии в дерматологии зачастую приводит к диагностическим ошибкам и тяжелой социальной дезадаптации пациентов.

Описание клинического случая. Представленный клинический случай демонстрирует сходство клинической картины аутодеструктивного дерматоза с симптомами гангренозной пиодермии, в связи чем мы провели дифференциально-диагностический поиск. Язвенные дефекты у пациента локализовались в доступных для аутодеструкции местах и не имели выраженной болезненности, характерной для гангренозной пиодермии. Кроме того, отсутствие ассоциации с системными заболеваниями, безуспешное длительное дерматологическое лечение, однотипность поражений кожи и быстрое заживление кожных проявлений с исходом в рубец в большей степени было характерно для аутодеструктивного дерматоза. Патоморфологическое исследование кожи показало наличие у пациента морфологических данных, характерных для искусственного дерматита в сочетании со склеротическими изменениями, и исключило наличие гранулематозных заболеваний, васкулита и глубокого гнойного воспаления дермы (нейтрофильных дермальных абсцессов). Таким образом, гистологические изменения в биопсийном материале не соответствовали клиническим проявлениям кожного процесса. Постоянные аутодеструктивные действия пациента привели к появлению экскориаций, изъязвлений с последующим присоединением вторичной инфекции и выраженными рубцовыми изменениями кожи.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска при психодерматологическом расстройстве из-за сходства клинической картины аутодеструктивного дерматоза с симптомами гангренозной пиодермии, что привело к отсроченной постановке диагноза.

Ключевые слова: аутодеструктивные дерматозы, гангренозная пиодермия, ошибки диагностики, патогистологическое исследование

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тлиш М.М., Глузмин М.И., Сычева Н.Л., Шавилова М.Е., Лазарев В.В., Шевченко А.Г. Случай аутодеструктивного дерматоза, имитирующего гангренозную пиодермию: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 84–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-84-95>

Получена: 21.03.2022

Получена после доработки: 01.09.2022

Принята к публикации: 14.10.2022

SELF-DESTRUCTIVE DERMATOSIS MIMICKING PYODERMA GANGRENOSUM: A CLINICAL CASE

Marina M. Tlish, Mihail I. Gluzmin, Natal'ja L. Sycheva, Marina E. Shavilova, Veniamin V. Lazarev, Aleksey G. Shevchenko

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

² *Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar Krai
Rashpilevskaya str., 179, Krasnodar, 350020, Russia*

ABSTRACT

Background. Polymorphism of clinical manifestations of mental pathology in dermatology often leads to diagnostic errors and severe social exclusion of patients.

Clinical case description. The presented clinical case demonstrated the similarity of the clinical picture of self-destructive dermatosis with the symptoms of pyoderma gangrenosum, which determined our differential diagnostic search. Ulcerous defects in the patient were localized in places accessible for self-destruction and did not cause severe pain characteristic of pyoderma gangrenosum. In addition, lack of association with systemic diseases, unsuccessful long-term dermatological treatment, uniformity of skin lesions, and rapid healing of skin manifestations resulting in a scar were more characteristic of self-destructive dermatosis. A pathomorphological examination of the skin revealed morphological data typical of artificial dermatitis in combination with sclerotic changes, and excluded the presence of granulomatous diseases, vasculitis, and deep purulent inflammation of the dermis (neutrophilic dermal abscesses). Thus, histological changes in the biopsy material did not correspond to the clinical skin manifestations. The constant self-destructive actions of the patient resulted in excoriations, ulcerations, with the subsequent secondary infection and conspicuous cicatricial skin changes.

Conclusion. The presented clinical case demonstrated the complexity of the diagnostic search for a psychodermatological disorder due to the similarity of the clinical picture of self-destructive dermatosis with the symptoms of pyoderma gangrenosum, which led to a delayed diagnosis.

Keywords: self-destructive dermatosis, pyoderma gangrenosum, diagnostic errors, histopathological examination.

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

For citation: Tlish M.M., Gluzmin M.I., Sycheva N.L., Shavilova M.E., Lazarev V.V., Shevchenko A.G. Self-Destructive Dermatoses Mimicking Pyoderma Gangrenosum: A Clinical Case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 84–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-84-95>

Received: 21.03.2022

Received after revision: 01.09.2022

Accepted: 14.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства нередко впервые диагностируют у пациентов дерматологических клиник [1]. Полиморфизм клинических проявлений психической патологии в дерматологии зачастую приводит к диагностическим ошибкам и, как следствие, вызывает постепенно нарастающую тяжелую социальную дезадаптацию пациентов [2].

К числу наиболее сложных для диагностики относятся психические расстройства, сопровождающиеся самоповреждением кожных покровов.

Аутодеструктивные дерматозы могут наблюдаться в разных возрастных категориях.

Как правило, первично пациенты с психогенными дерматозами обращаются к врачу-дерматологу. К психиатру же такие больные попадают, когда самоповреждение кожи протекает на фоне выраженных психических расстройств [3].

В подавляющем большинстве случаев больные скрывают факт своих аутодеструктивных действий или дают ложную информацию о происхождении кожных высыпаний, что создает значительные

диагностические проблемы для дерматологов. Кроме того, отмечается возникновение конфликтных ситуаций между врачом и пациентом или его родственниками в связи с тем, что последние бывают не согласны с заключением об отсутствии дерматологической патологии [4, 5].

Больные с психогенными дерматозами чаще всего имеют длительный анамнез заболевания с почти полной имитацией симптомов сложных дерматозов и безуспешным дерматологическим лечением. При этом клиническая картина характеризуется наличием эрозий и язв причудливых форм, располагающихся на доступных самостоятельному повреждению участках тела. После прекращения искусственной травматизации наступает быстрый регресс кожных проявлений (за исключением рубцов) [2, 6, 7]. В клинической практике нередко ситуации, когда правильный диагноз выставляется дерматологом не сразу, что может быть связано со сходством клинической картины с другими дерматозами (пчесухой, пиодермией, васкулитом, акне и т.д.), а также недостаточно полно собранным анамнезом, скрытностью больных.

Грамотно выстроенная беседа является основным подходом для исследования природы повреждений кожи. В терапии для уменьшения навязчивого желания наносить самоповреждения дополнительно используются нейрорепаранты, психотропные препараты и антидепрессанты [6]. В случае, если самоповреждения не являются симптомами тяжелых психических расстройств, довольно действенной является когнитивно-поведенческая психотерапия.

Учитывая разнообразие клинических проявлений и сложности диагностики аутодеструктивных дерматозов, приводим собственное клиническое наблюдение пациента с данной патологией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Информация о пациенте

Пациент Д., 65 лет, в сентябре 2021 г. поступил на консультативный прием в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККВД) с жалобами на наличие высыпаний в области верхних и нижних конечностей.

Анамнез заболевания: Со слов больного, заболевание началось около 13 лет назад, когда на фоне выраженного эмоционального стресса после травмирования когтями собаки стали появляться высыпания на коже рук, сопровождающиеся болью и отеками в мышцах и покраснением кистей и стоп, в связи с чем ему была сделана прививка от столбняка. Использовал самостоя-

тельно гормональные и антибактериальные мази, «выжигал» чистотелом, делал внутримышечные инъекции алоэ. Отмечал временное улучшение. Впервые в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ейский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ЕКВД) обратился в 2016 г. При осмотре: на коже верхних конечностей визуализировались язвенные элементы, келоидный рубец в области верхней трети левого предплечья, множественные атрофические рубчики, геморрагические корки, эскориации. Был выставлен диагноз: «Микробная экзема. Контактный дерматит», назначены: тиосульфат натрия 30% 10,0 мл внутривенно 1 раз в сутки № 10, антибиотикотерапия, фукоцин, суспензия цинка оксида. На очередной прием пациент не явился.

В связи с распространением высыпаний повторно обратился в ГБУЗ ЕКВД в 2021 г. Объективно: на коже верхних конечностей визуализировались гипертрофические рубцы и очаги атрофии. На коже левого бедра — две язвы, на коже внутренней поверхности стоп — инфильтрированные очаги ярко-красного цвета с эрозиями.

Был направлен на консультацию в ГБУЗ ККВД с диагнозом «Глубокая пиодермия».

Анамнез жизни: рос и развивался в соответствии с возрастом. Из детских болезней — ветряная оспа, корь. В 2003 г. поставлен диагноз: гипертоническая болезнь I стадии. Степень АГ 1. Риск 3 (высокий).

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: у матери сахарный диабет 2-го типа, у отца — гипертоническая болезнь, ИБС: стенокардия напряжения. В семье дерматологических и психиатрических заболеваний не было.

Физикальная диагностика

Данные осмотра: Кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. На коже в области верхней трети левого предплечья визуализировался инфильтрированный гиперемизированный очаг размером около 6 см с участками атрофии, гипертрофическими рубцами, язвами овальной формы, покрытыми гнойно-геморрагическими корками (рис. 1 А). На коже в области тыла кистей у основания большого пальца определялись рубцы и округлой формы язвы, покрытые гнойно-геморрагическими корками (рис. 1 Б, В). На коже наружной поверхности верхней трети левого бедра располагалась язва размером до 1,5 см, с гнойным отделяемым на поверхности и гиперемизированным венчиком по периферии (рис. 1 Г), на коже тыльной и внутренней поверхности правой стопы —

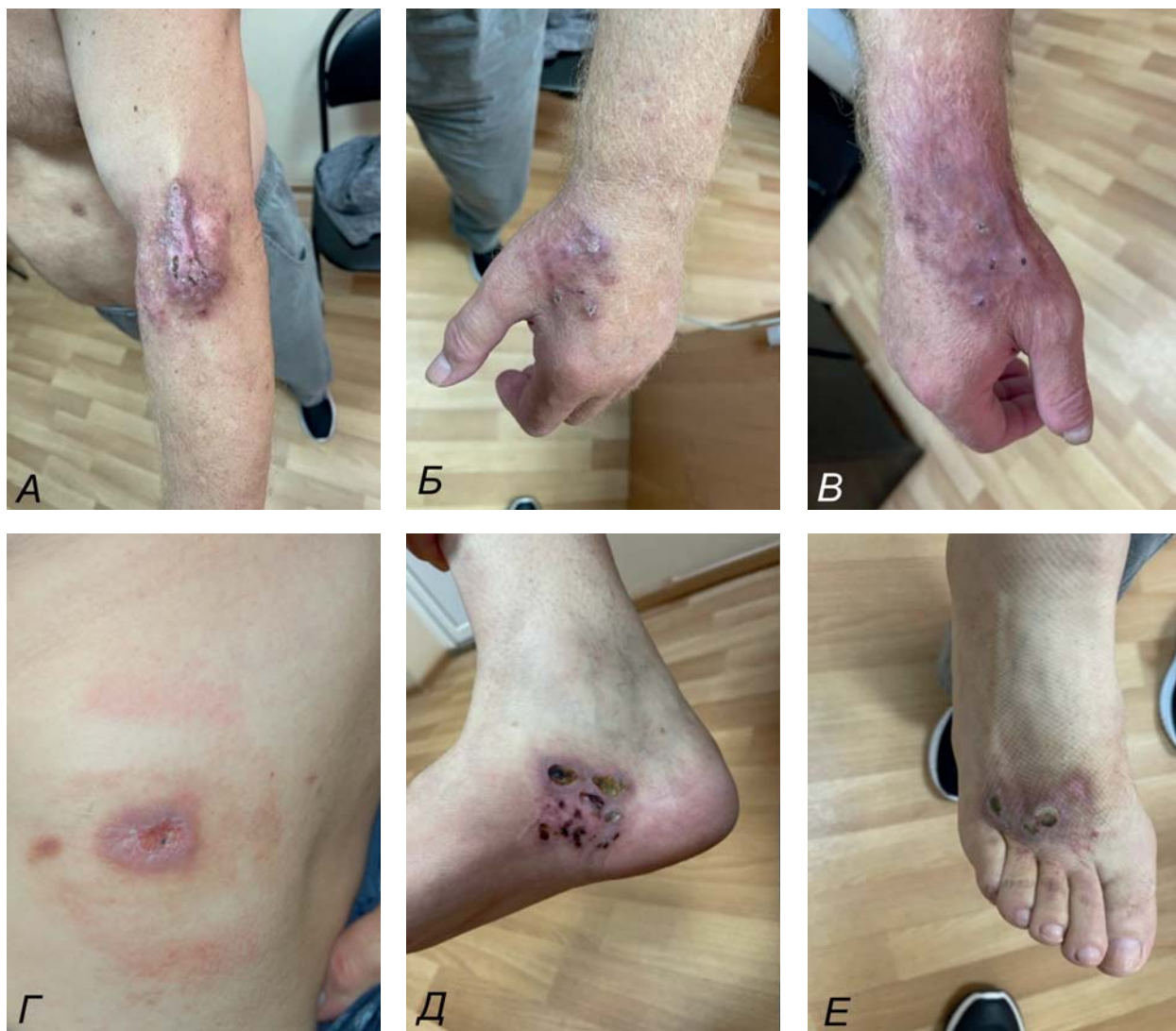


Рис. 1. Больной Д. Клинические проявления аутодеструктивного дерматоза, имитирующего язвенно-вегетирующую форму гангренозной пиодермии: А, Б, В — на коже верхних конечностей язвенные и рубцовые изменения; Г — на коже правого бедра язва с приподнятым гиперемизированным краем; Д, Е — на коже стопы язвенные дефекты, покрытые гнойно-некротическими массами и рубцовые изменения.
Fig. 1. Patient D. Clinical manifestations of self-destructive dermatosis mimicking the ulcerative-vegetative form of pyoderma gangrenosum: A, Б, В — ulcerative and cicatricial changes on the skin of the arms; Г — an ulcer with a raised, hyperemic edge on the skin of the right thigh; Д, Е — ulcerative defects covered with purulent-necrotic masses and cicatricial changes on the skin of the foot

инфильтрированные очаги ярко-красного цвета, с язвами на поверхности, покрытыми гнойно-некротическими массами (рис. 1 Д, Е).

Субъективно: неярко выраженная болезненность в очагах изъязвления.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза и клинической картины заболевания поставлен диагноз: «Гангренозная пиодермия».

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента Д. представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (при обращении в ГБУЗ ККВД в сентябре 2021 г.).

Общий анализ крови: патологии не выявлено.

Общий анализ мочи: патологии не выявлено.

Иммунологические и серологические исследования: антитела к ВИЧ (Anti-HIV) — отрицательно, Anti-HCV (антитела к вирусу гепатита С) — отрицательно, реакция микропреципитации (РМП) на сифилис — отрицательно.

Микроскопическое исследование на грибы: отрицательно.

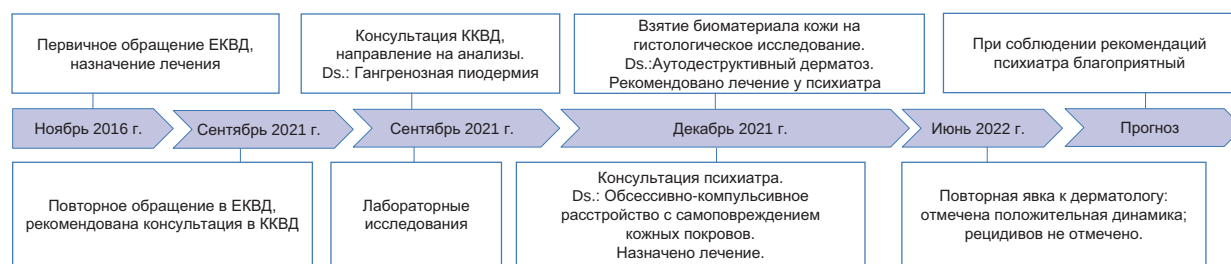


Рис. 2. Хронология развития болезни у пациента Д.: ключевые события.

Примечание: ЕКВД — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ейский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ККВД — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Fig. 2. Course of the disease in patient D.: key events.

Note: ЕКВД (EKVD) — Yeysk Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar Krai; ККВД (KKVD) — Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar Krai.

Культуральное исследование: выделена культура *Staphylococcus aureus*.

Биохимическое исследование крови: С-реактивный белок — 6,76 мг/л (0,0–5,0 мг/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 62,8 МЕ/л (до 45 Ед/л), гликозилированный гемоглобин — 7,5% (4–6%), глюкоза — 15,5 ммоль/л (4,6–6,4 ммоль/л).

Инструментальные исследования (сентябрь 2021 г., в клинике CityClinic, г. Краснодар)

Флюорография: патологии не выявлено.

Консультация специалистов (ноябрь 2021 г., в клинике CityClinic, г. Краснодар)

Эндокринолог: Сахарный диабет 2-го типа.

Гистологическое исследование (декабрь 2021 г., в лаборатории CL LAB г. Краснодара)

С предварительным диагнозом: «Гангренозная пиодермия» направлен на диагностическую биопсию кожи. Биоптат с кожи левого предплечья (рис. 3, 4).

Гиперкератоз с участками паракератоза. Фолликулярный гиперкератоз. Дефект эпидермиса,

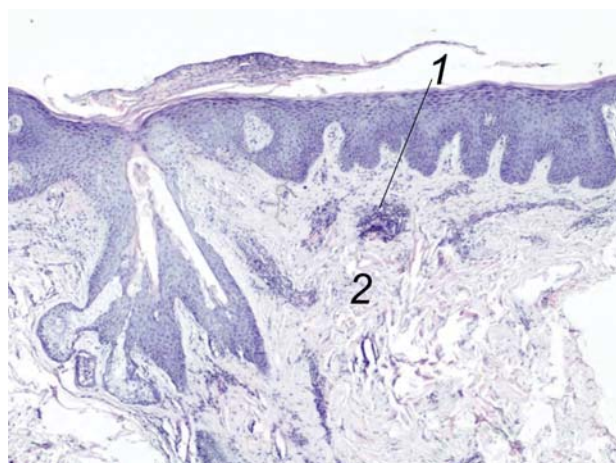


Рис. 3. Больной Д. Патоморфологические проявления аутодеструктивного дерматоза, край эрозии. Неравномерный акантоз. В дерме скудные и умеренные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты (1), склеротические изменения (2). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$.

Fig. 3. Patient D. Pathomorphological manifestations of self-destructive dermatosis, erosion edge. Uneven acanthosis. Scanty to moderate perivascular histiolympocytic infiltrates in the dermis (1), sclerotic changes (2). Hematoxylin-eosin staining. ($\times 40$).

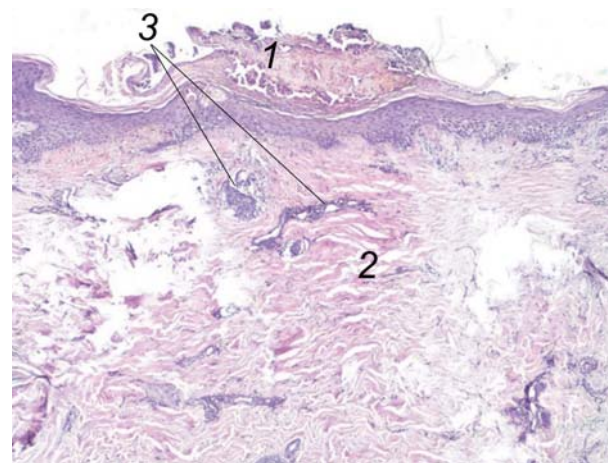


Рис. 4. Больной Д. Патоморфологические проявления аутодеструктивного дерматоза, край эрозии. Дефект эпидермиса, покрытый массами фибрина и клеточным детритом (1). В дерме умеренно выраженные склеротические изменения (2), скудные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$.

Fig. 4. Patient D. Pathomorphological manifestations of self-destructive dermatosis, erosion edge. Epidermis defect covered with fibrin masses and cellular detritus (1). Moderate sclerotic changes in the dermis (2), Scanty perivascular histiolympocytic infiltrates (3). Hematoxylin-eosin staining. ($\times 40$).

покрытый массами фибрина и клеточным детритом. Зернистый слой неравномерный. Слабовыраженный акантоз. Под эпидермисом отек. Стенки сосудов утолщены, просветы полнокровны. В верхних отделах дермы наблюдается разрастание тонких коллагеновых волокон, среди которых выявляются тонкостенные сосуды и фибробласты. В дерме скудные и умеренные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и фибробластов. В средних отделах дермы умеренно выраженные склеротические изменения. Придатки кожи сохранены.

Биоптат с кожи левого предплечья — инфильтрированный участок (рис. 5, 6).

Гиперкератоз с участками паракератоза. Умеренно выраженный акантоз. Зернистый слой неравномерный. Под эпидермисом отек. Ниже, во всей толще дермы, наблюдается разрастание коллагеновых волокон, среди которых выявляются фибробласты и тонкостенные сосуды, располагающиеся перпендикулярно поверхности кожи (окраска по Ван-Гизону). В дерме скудные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты.

Заключение: В биопсийном материале выявляется морфологическая картина, характерная для искусственных повреждений и эксориаций (возможно, психогенного аутодеструктивного характера) и поствоспалительные рубцовые изменения.

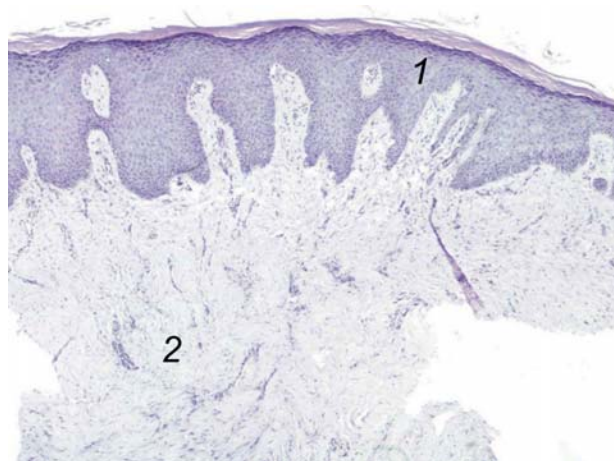


Рис. 5. Больной Д. Патоморфологические проявления аутодеструктивного дерматоза, инфильтрированный участок. Разрастание соединительной ткани (2), покрытое акантотически утолщенным эпидермисом (1). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$.

Fig. 5. Patient D. Pathomorphological manifestations of self-destructive dermatosis, infiltrated area. Connective tissue growth (2), covered with acanthotically thickened epidermis (1). Hematoxylin-eosin staining. ($\times 100$).

Клинический диагноз

На основании жалоб пациента, анамнеза заболевания (впервые высыпания возникли на фоне выраженного эмоционального стресса, безуспешное длительное дерматологическое лечение), клинической картины (язвенные дефекты с локализацией в доступных для самоповреждения местах, однотипность поражений кожи), результатов лабораторно-инструментальных исследований (отсутствие ассоциации с системными заболеваниями и гистологических данных, характерных для искусственного дерматита в сочетании со склеротическими изменениями) был выставлен диагноз: «Аутодеструктивный дерматоз».

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциального диагноза включены: глубокая пиодермия, васкулит, гранулематозные заболевания. В отличие от перечисленных заболеваний для аутодеструктивного дерматоза характерны однотипность элементов и эволюционный полиморфизм. Высыпания представлены множественными эксориациями, длительно незаживающими глубокими язвами с четкими границами. Они нередко располагаются линейно и имеют причудливые, геометрически неправильные очертания. При этом поражения кожи локализируются на доступных для рук пациента местах. У большинства больных обострению заболевания предшествует стресс. Также отмечаются быстрое

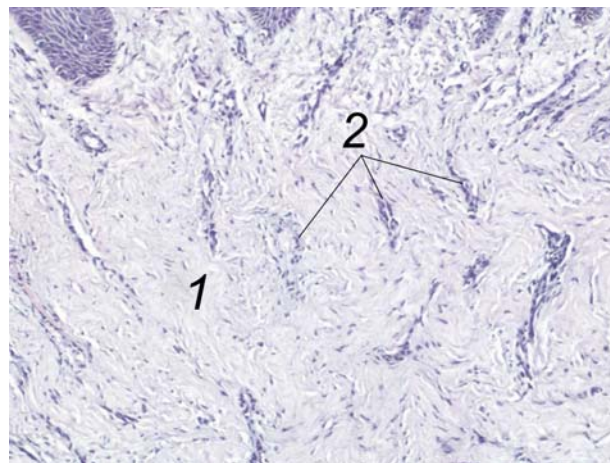


Рис. 6. Больной Д. Патоморфологические проявления аутодеструктивного дерматоза, край эрозии. В отечной дерме наблюдается разрастание коллагеновых волокон, фибробластов (1) и тонкостенных сосудов (2), располагающихся перпендикулярно поверхности кожи. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$.

Fig. 6. Patient D. Pathomorphological manifestations of self-destructive dermatosis, erosion edge. In an edematous dermis, proliferation of collagen fibers, fibroblasts (1), and thin-walled vessels (2) perpendicular to the skin surface is observed. Hematoxylin-eosin staining. ($\times 200$).

разрешение очагов без специфической дерматологической терапии, отсутствие нейтрофильных дермальных абсцессов при гистологическом исследовании и признаков воспалительного процесса в лабораторных показателях крови.

Медицинские вмешательства

На основании клинического диагноза пациент был направлен на консультацию к психиатру, которым был выставлен диагноз: «Обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов». Психиатром были назначены антидепрессант миртазапин перорально 30 мг в день в течение 6 месяцев, анксиолитик феназепам перорально 3 мг 2 раза в день в течение двух недель. Дерматологом были назначены для обработки повреждений метиленовый синий водный раствор 2 раза в день и мазь, содержащая бацирацин и неомицин, тонким слоем на пораженные участки 2–3 раза в день. Наружную терапию проводили до исчезновения клинических симптомов.

Динамика и исходы

На фоне проведенной терапии у пациента была отмечена положительная динамика кожного патологического процесса: перестали появляться новые элементы сыпи, эпителизовались эрозии, на месте язв сформировались рубцы. Больной отмечал улучшение психоэмоционального состояния: снижение тревожности и раздражительности, восстановление продолжительности сна. Побочных эффектов лечения не наблюдалось. Пациенту было рекомендовано продолжить наблюдение у психиатра по месту жительства. Исход заболевания определяется первопричиной психического расстройства, своевременностью диагностики, готовностью пациента и его близких сотрудничать с врачами. Требуется длительного и персонализированного лечения, под действием провоцирующих факторов возможны рецидивы психического расстройства.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при соблюдении рекомендаций психиатра.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сходство клинической картины аутодеструктивного дерматоза с симптомами гангренозной пиодермии (ГП), в связи чем мы провели дифференциально-диагностический поиск.

Гангренозная пиодермия представляет собой редкий нейтрофильный деструктивный дерматоз из группы аутовоспалительных заболеваний, с генетической предрасположенностью и частой ассоциацией с патологией внутренних органов

(воспалительными заболеваниями кишечника, артритами и гематологическими расстройствами) [8, 9]. Встречается у людей в возрасте 25–45 лет или старше 60 лет, страдающих различными системными заболеваниями [10]. В 25–50% случаев заболевание оказывается идиопатическим или ассоциируется с различными по природе нозологиями. Считается, что в основе патогенеза лежит дефект хемотаксиса нейтрофилов и нарушение их реактивности либо нарушение иммунного ответа и перекрестная реакция аутоантител, направленных на антигены, общие для кожи, кишечника или суставов. Изъязвления при ГП примерно у 30% больных развиваются после травмы или повреждения кожи — процесс называют патергией. Актуальность проблемы связана с серьезными трофическими нарушениями, которые существенно снижают качество жизни пациентов. Пациенты с ГП предъявляют жалобы на сильные болевые ощущения в месте поражения кожи, интенсивность которых не зависит от размера очага [10]. В течение нескольких дней наблюдается быстрое прогрессирование высыпаний и деструкция ткани.

Выделяют несколько типов ГП: язвенную, буллезную, пустулезную, вегетирующую [11].

К основному диагностическому критерию относится возникновение болезненных язвенных дефектов кожи после незначительной травматизации. Очаги увеличиваются за счет периферического роста. В центре язв происходит формирование зоны некроза. Язвы имеют полициклические очертания с возвышающимися красно-пурпурными подрывными краями, поверхность покрыта гнойно-некротическими массами. Вокруг очагов наблюдается зона эритемы застойно-фиолетового цвета [8, 11, 12].

К дополнительным критериям относятся: характерные патоморфологические изменения в краевой зоне очага (обильная нейтрофильная инфильтрация с явлениями васкулита); ассоциация с системными заболеваниями (болезнь Крона, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и др.); отсутствие или слабо выраженный эффект от стандартного лечения язв; положительная динамика на фоне иммуносупрессивной терапии [11–13].

Несмотря на существующие критерии диагностики ГП, дифференциальная диагностика и постановка окончательного диагноза часто затруднены. Наличие сопутствующей патологии у пациента «маскирует» типичные клинические проявления основного заболевания. Основным гистологическим признаком ГП является наличие нейтрофильных дермальных абсцессов в сочетании с другими морфологическими из-

менениями, зависящими от клинического типа заболевания: изъязвлением эпидермиса, лимфоцитарным васкулитом в периферических отделах при язвенной форме; субкорнеальными пустулами и субэпидермальным отеком дермы при пустулезной форме; подэпидермальным пузырем при буллезной форме; псевдоэпителиоматозной гиперплазией и гранулематозной реакцией при вегетирующей форме [11, 14, 15].

В проведенном нами диагностическом поиске важную роль сыграло патоморфологическое исследование кожи, которое показало наличие у пациента морфологических данных, характерных для искусственного дерматита в сочетании со склеротическими изменениями и исключило наличие гранулематозных заболеваний, васкулита и глубокого гнойного воспаления дермы (нейтрофильных дермальных абсцессов). То есть гистологические изменения в биопсийном материале не соответствовали кажущейся «тяжести» клинической картины. При этом язвенные дефекты локализовались в доступных для аутодеструкции местах и не имели выраженной болезненности, которая характерна для ГП. Кроме того, отсутствие ассоциации с системными заболеваниями, безуспешное длительное дерматологическое лечение, однотипность поражений кожи и быстрое заживление кожных проявлений с исходом в рубец в большей степени было характерно для аутодеструктивного дерматоза.

Таким образом, постоянные аутодеструктивные действия пациента привели к появлению эксориаций, изъязвлений, с последующим присоединением вторичной инфекции и выраженными рубцовыми изменениями кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностического поиска при психодерматологическом расстройстве из-за сходства клинической картины аутодеструктивного дерматоза с симптомами гангренозной пиодермии, что привело к отсроченной постановке диагноза. Позднее направление пациентов к психиатру может способствовать нарастанию тяжести аутодеструктивных повреждений и социальной дезадаптации пациентов. Правильной верификации заболевания помогает тщательно собранный анамнез, анализ течения кожного патологического процесса и гистологическое исследование биоптатов кожи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотографий в медицинском журнале, включая его электронную версию (от 02.12.2021 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 (02.12.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FUNDING

The author declares that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tohid H., Shenefelt P.D., Burney W.A., Aqeel N. Psychodermatology: An Association of Primary Psychiatric Disorders With Skin. *Rev. Colomb. Psiquiatr. (Engl Ed)*. 2019; 48(1): 50–57. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.07.002
2. Тлиш М., Карташевская М. Аутодеструктивные дерматозы как актуальная междисциплинарная проблема. *Врач*. 2018; 29 (4): 32–35. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-05
3. Tran A., Desir A.K., Okafor L.C., Jafferany M., Copes L.E. Psychodermatology in clinical practice: An examination of physician attitudes, beliefs, and interventions toward psychocutaneous disease. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(4): e13612. DOI: 10.1111/dth.13612
4. Torales J., Díaz N.R., Barrios I., Navarro R., García O., O'Higgins M., Castaldelli-Maia J.M., Ventriglio A., Jafferany M. Psychodermatology of skin picking (excoriation disorder): A comprehensive review. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(4): e13661. DOI: 10.1111/dth.13661
5. Lochner C., Roos A., Stein D.J. Excoriation (skin-picking) disorder: a systematic review of treatment options. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2017; 13: 1867–1872. DOI: 10.2147/NDT.S121138
6. Jafferany M., Mkhoyan R., Arora G., Sadoughifar R., Jorgaqi E., Goldust M. Treatment of skin picking disorder: Interdisciplinary role of dermatologist and psychiatrist. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(6): e13837. DOI: 10.1111/dth.13837
7. Jafferany M., Patel A. Skin-Picking Disorder: A Guide to Diagnosis and Management. *CNS Drugs*. 2019; 33(4): 337–346. DOI: 10.1007/s40263-019-00621-7
8. Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М., Чернядьев С.А., Гурковская Е.П., Жунисова Д.С. Гангренозная пиодермия — междисциплинарная проблема. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020; 179(3): 95–99. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-95-99

9. Alavi A., French L.E., Davis M.D., Brassard A., Kirsner R.S. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18(3): 355–372. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7.
10. Flora A., Kozera E., Frew J.W. Pyoderma gangrenosum: A systematic review of the molecular characteristics of disease. *Exp. Dermatol.* 2022; 31(4): 498–515. DOI: 10.1111/exd.14534
11. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum — a guide to diagnosis and management. *Clin. Med. (Lond)*. 2019; 19(3): 224–228. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
12. Maverakis E., Ma C., Shinkai K., Fiorentino D., Callen J.P., Wollina U., Marzano A.V., Wallach D., Kim K., Schadt C., Ormerod A., Fung M.A., Steel A., Patel F., Qin R., Craig F., Williams H.C., Powell F., Merleev A., Cheng M.Y. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(4): 461–466. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
13. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T., Callen J.P., Brüggemann M.C., Guenova E., Dissemond J., Shinkai K., Langan S.M. Pyoderma gangrenosum. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x
14. Janowska A., Oranges T., Fissi A., Davini G., Romanelli M., Dini V. PG-TIME: A practical approach to the clinical management of pyoderma gangrenosum. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(3): e13412. DOI: 10.1111/dth.13412
15. Skopis M., Bag-Ozbek A. PyodermaGangrenosum: A Review of Updates in Diagnosis, Pathophysiology and Management. *Multidisciplinary scientific journal.* 2021; 4(3): 367–375. DOI: 10.3390/j4030028

REFERENCES

1. Tohid H., Shenefelt P.D., Burney W.A., Aqeel N. Psychodermatology: An Association of Primary Psychiatric Disorders With Skin. *Rev. Colomb. Psiquiatr. (Engl Ed)*. 2019; 48(1): 50–57. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.07.002
2. Tlish M., Kartashevskaya M. Self-destructive dermatosis as an urgent interdisciplinary problem. *Vrach.* 2018; 29(4): 32–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29296/25877305-2018-04-05
3. Tran A., Desir A.K., Okafor L.C., Jafferany M., Copes L.E. Psychodermatology in clinical practice: An examination of physician attitudes, beliefs, and interventions toward psychocutaneous disease. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(4): e13612. DOI: 10.1111/dth.13612
4. Torales J., Díaz N.R., Barrios I., Navarro R., García O., O'Higgins M., Castaldelli-Maia J.M., Ventriglio A., Jafferany M. Psychodermatology of skin picking (excoriation disorder): A comprehensive review. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(4): e13661. DOI: 10.1111/dth.13661
5. Lochner C., Roos A., Stein D.J. Excoriation (skin-picking) disorder: a systematic review of treatment options. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2017; 13: 1867–1872. DOI: 10.2147/NDT.S121138
6. Jafferany M., Mkhoyan R., Arora G., Sadoughifar R., Jorgaqi E., Goldust M. Treatment of skin picking disorder: Interdisciplinary role of dermatologist and psychiatrist. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(6): e13837. DOI: 10.1111/dth.13837
7. Jafferany M., Patel A. Skin-Picking Disorder: A Guide to Diagnosis and Management. *CNS Drugs.* 2019; 33(4): 337–346. DOI: 10.1007/s40263-019-00621-7
8. Ufimtseva M.A., Bochkarev Yu.M., Chernyadev S.A., Gurkovskaya E.P., Zhunisova D.S. Pyoderma gangrenosum — interdisciplinary problem. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020; 179(3): 95–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-95-99
9. Alavi A., French L.E., Davis M.D., Brassard A., Kirsner R.S. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18(3): 355–372. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7. PMID: 28224502
10. Flora A., Kozera E., Frew J.W. Pyoderma gangrenosum: A systematic review of the molecular characteristics of disease. *Exp. Dermatol.* 2022; 31(4): 498–515. DOI: 10.1111/exd.14534
11. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum — a guide to diagnosis and management. *Clin. Med. (Lond)*. 2019; 19(3): 224–228. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
12. Maverakis E., Ma C., Shinkai K., Fiorentino D., Callen J.P., Wollina U., Marzano A.V., Wallach D., Kim K., Schadt C., Ormerod A., Fung M.A., Steel A., Patel F., Qin R., Craig F., Williams H.C., Powell F., Merleev A., Cheng M.Y. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(4): 461–466. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
13. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T., Callen J.P., Brüggemann M.C., Guenova E., Dissemond J., Shinkai K., Langan S.M. Pyoderma gangrenosum. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x
14. Janowska A., Oranges T., Fissi A., Davini G., Romanelli M., Dini V. PG-TIME: A practical approach to the clinical management of pyoderma gangrenosum. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(3): e13412. DOI: 10.1111/dth.13412
15. Skopis M., Bag-Ozbek A. Pyoderma Gangrenosum: A Review of Updates in Diagnosis, Pathophysiology and Management. *Multidisciplinary scientific journal.* 2021; 4(3): 367–375. DOI: 10.3390/j4030028

ВКЛАД АВТОРОВ

Тлиш М.М.

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.

Глузмин М.И.

Разработка концепции — 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.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов, и иных инструментов для проведения анализа.

Сычева Н.Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, 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 лабораторных образцов для анализа.

Шавилова М.Е.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных 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.

Лазарев В.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных 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 пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Шевченко А.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности 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 вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tlish M.M.

Conceptualization — 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.

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

Gluzmin M.I.

Conceptualization — 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.

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

Paper resourcing — providing reagents, measuring devices and other tools for analysis.

Sycheva N.L.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

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

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

Research resourcing — providing laboratory samples for analysis.

Shavilova M.E.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

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

Lazarev V.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, collection and interpretation of the data obtained.

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

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

Research resourcing — providing patients and laboratory samples for analysis.

Shevchenko A.S.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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.

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Глузмин Михаил Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3049-8984>

Сычева Наталья Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Mihail I. Gluzmin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3049-8984>

Natal'ja L. Sycheva — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>

Шавилова Марина Евгеньевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>

Контактная информация: e-mail: marina@netzkom.ru;

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

Лазарев Вениамин Викторович — клинический ординатор кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8047-2707>

Шевченко Алексей Григорьевич — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-0031-4977>

Marina E. Shavilova* — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>

Contact information: e-mail: marina@netzkom.ru;

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

Veniamin V. Lazarev — Resident Medical Practitioner, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8047-2707>

Aleksey G. Shevchenko — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0003-0031-4977>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY: A CLINICAL CASE

Katsiaryna M. Surmach*, Tatsiana I. Balabanovich, Michail R. Malkin

Grodno State Medical University

M. Gorky str., 80, Grodno 230009, Belarus

ABSTRACT

Background. Comorbid patients with a new coronavirus disease (COVID-19) often have thrombosis or bleeding in different periods of the disease. Early diagnosis of these complications and adequate therapy of these patients are complicated due to the peculiarities of the disease in comorbidity. Anticoagulation regimens in patients with COVID-19 are still unclear. The protocol of efficacy and safety the intermediate or therapeutic dose of low-molecular-weight heparins is not clear and complete. It is very important to organize an individual approach for correction of the anticoagulants doses, taking into account the coagulation tests and the activity of inflammatory markers.

Clinical case description. We report a 71-year-old white male with COVID-19 pneumonia. Acute respiratory distress syndrome and atrial fibrillation were diagnosed in ten days of the disease. Therapeutic anticoagulation was started upon the admission. As early as in the 20th day of the disease a gluteal hematoma developed. Hence, prophylactic regimen of anticoagulation was started, but the worsening of dyspnea at rest, decreasing in SpO₂ values to 82% according to pulse oximetry, and thrombelastographic hypercoagulability were observed after two days of such anticoagulation treatment. The patient has been receiving daily low-molecular-weight heparins injections in therapeutic doses for the following two weeks, and then the doctors have switched him to new oral anticoagulants. Patient was discharged to continue ambulatory anti-coagulant's treatment.

Conclusion. It is clear that the optimal choice of anticoagulation strategy in comorbid patients with concomitant COVID-19 remains challenging and requires randomized trials. Until the guidelines develop the effective anticoagulation strategy for various phenotypes of COVID-19 patients, the clinicians' knowledge, experience and creative thinking will be apply to choose effective anticoagulant's treatment on individual basis.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, thrombosis, hematoma, comorbid patient

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

For citation: Surmach K.M., Balabanovich T.I., Malkin M.R. COVID-19-Associated Coagulopathy: a Clinical Case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 96–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-96-106>

Received: 12.04.2022

Received after revision: 15.08.2022

Accepted: 26.09.2022

COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е. М. Сурмач*, Т. И. Балабанович, М. Г. Малкин

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»
ул. Максима Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Течение новой коронавирусной болезни (COVID-19) у пациентов с сопутствующей патологией часто осложняется как тромбозами, так и кровотечениями в разные периоды заболевания. Ранняя диагностика этих осложнений и своевременная адекватная терапия у таких пациентов затруднена в условиях коморбидности. Схемы антикоагулянтной терапии у пациентов с инфекцией, вызванной коронавирусом, до сих пор не до конца ясны. Недостаточно данных о возможности применения профилактических и лечебных доз низкомолекулярных гепаринов. Очень важно рассмотреть принципы индивидуального подхода к коррекции доз антикоагулянтов с учетом результатов коагулограммы и активности маркеров воспаления.

Описание клинического случая. Пациент М., 71 года, поступил в инфекционный стационар с пневмонией, ассоциированной с новым коронавирусом SARS-CoV-2. Через десять дней от начала заболевания развились острый респираторный дистресс-синдром и фибрилляция предсердий. При поступлении в стационар была начата терапия лечебными дозами антикоагулянтов. На 20-й день заболевания развилась межмышечная спонтанная гематома правой ягодичной области. Пациент был переведен на профилактический режим дозирования антикоагулянта, однако через двое суток возникли одышка в покое и снижение значений SpO₂ до 82% по данным пульсоксиметрии, была выявлена гиперкоагуляция по данным тромбоэластограммы. Пациент продолжил лечение низкомолекулярными гепаринами в терапевтических дозах в течение следующих двух недель, а затем был выписан для продолжения амбулаторного лечения, продолжил прием новых пероральных антикоагулянтов.

Заключение. Очевидно, что оптимальный выбор стратегии антикоагулянтной терапии у коморбидных пациентов с сопутствующей коронавирусной инфекцией остается сложной задачей и требует рандомизированных исследований. До тех пор пока не будет разработана эффективная стратегия антикоагулянтной терапии для различных фенотипов пациентов с COVID-19, знания, опыт и творческое мышление врача будут применяться для выбора эффективного лечения антикоагулянтами с учетом персонифицированного подхода.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, тромбоз, гематома, коморбидный пациент

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сурмач Е.М., Балабанович Т.И., Малкин М.Г. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 96–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-96-106>

Получена: 12.04.2022

Получена после доработки: 15.08.2022

Принята к публикации: 26.09.2022

INTRODUCTION

Studies suggest that thrombosis and bleeding are complications of the novel coronavirus infection. Changes in coagulation tests are found in approximately 50% of patients with COVID-19. T. Jayakrishnan et al. demonstrated that the incidence

of thrombotic and bleeding complications is higher among critically ill COVID-19 patients [1, 2]. Many publications propose mechanisms of the coagulopathy. Coronavirus infection can cause activation of the coagulation cascade, fibrinolysis and, in some cases, disseminated intravascular coagulation.

Recent studies determined very high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia [3]. Several mechanisms have been considered to cause hypercoagulability in COVID-19 patients including the release of cytokines, causing the production of blood coagulation factors, high levels of fibrinogen, D-dimer, mild thrombocytopenia together with normal values of prothrombin time. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) binds to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptor found in various pulmonary cells like type II alveolar cells, macrophages, endothelial, smooth muscle cells and perivascular pericytes. These changes cause uncontrolled inflammation, micro-thrombosis of small pulmonary vessels, endothelial dysfunction [4, 5]. The cytokines and especially the interleukin family are known to play an important role in inflammation and have direct effect on the plasma molecules, on erythrocytes and platelets. Hypercoagulability and impaired fibrinolysis are usually the trademarks of several inflammatory conditions [6]. M. Levy et al. showed that COVID-19 coagulopathy mimics disseminated intravascular coagulation or thrombotic microangiopathy. The clinical and laboratory characteristics of the coagulation changes in COVID-19 are variable. Severe COVID-19 infection induce systemic inflammation, hypoxia, severe endothelial cell injury with release of von Willebrand factor and plasminogen activators resulted in coagulation abnormality and pulmonary microvascular thrombosis [7].

The indications for antiplatelet and anticoagulant use are guided by COVID-19 severity [8]. Hemorrhage is less common than thrombosis in patients with severe COVID-19, reaching a hospital mortality of 45.7%. The etiology of bleedings is multi-factorial — secondary to multi-system organ failure, iatrogenic use of anti-coagulants [9]. COVID-19 is associated with severe thrombosis in the early stages of the disease, but also with bleeding between the second and third weeks of the disease, especially in patients receiving therapeutic doses of anticoagulants. T. Jayakrishnan et al. demonstrated that half of patients with major bleeding events were either without anticoagulation or only on the thrombo-prophylactic-doses. Meanwhile, two thirds of the major bleeding events occurred in patients receiving therapeutic anticoagulation. Different studies provide evidence that there are no indications for a full dose of anticoagulant in patients without clinical thrombosis, thromboembolism or absence of other standard indications for therapeutic anticoagulation (mechanical valve prosthesis, atrial fibrillation) [2, 10–12].

CASE PRESENTATION

Patient information

The patient M., a 71-year-old white male, was admitted to Grodno Regional Infectious Clinical Hospital on March 5, 2021. He presented to the department with febrile fever, dry cough, and fatigue.

History of present illness. Patient felt chills and dry cough with 5 days before hospitalization. He used paracetamol, 500 mg, 4–6 times during last 5 days, when the temperature was higher than 38 °C. He had one day of mild diarrhea before hospitalization. It was diagnosed COVID-19-associated pneumonia (non-contrast chest CT showed minimal (1–25%) bilateral lung involvement), laboratory-proven by IgG/IgM-based ELISA kit (SARS-CoV-2 “Ig M+”, “IgG-”) on 5 March, 2021.

Due to the fact of persistent febrile fever during 2 days before hospitalization, intensified not productive cough and dyspnea, bad control of blood pressure in spite of quadri-combination hypotensive therapy, admission to Grodno Regional Infectious Clinical Hospital was required in the patient.

The rest of the history: the patient was hypertensive for 30 years with medical treatment (bisoprolol (Concor®, Merck kGaA, Germany), 10 mg/day, perindopril/indapamide (Noliprel® A Bi-forte, Servier, France), 10/2.5 mg/day, amlodipine (Norvasc®, Pfizer, Germany), 10 mg/day). He suffered from diabetes mellitus type 2 and was treated with oral anti-diabetic medication (metformin (Siofor®, Berlin-Chemie Menarini, Germany), 850 mg/day), as well as rosuvastatin (Rosucard®, Zentiva k.s., Czech Republic), 20 mg/day because of dyslipidemia, and acetylsalicylic acid (Polocard®, Polpharma, Poland), 75 mg/day. Patient has hereditary history of arterial hypertension and diabetes mellitus. No bad habits or allergies.

Physical examination

Patient was admitted in moderate state. The color of skin was pink. Body mass index (BMI) was 30.2 kg/m² and waist circumference — 110 cm. Body temperature was 39.2 °C. His respiratory rate was 19 breaths/min, the respiration was effective (SpO₂ 94–96%) on room air. Auscultation revealed diminished vesicular breath sounds with crackles in the lower lung lobes bilaterally, small amount of the high-pitched wheezes in interscapular space; diminished S₁, accentuated S₂ on aortic valve were revealed. Heart rhythm was irregular (single ventricular extrasystoles were revealed on ECG). Pulse was 93/min. Blood pressure was 180/110 mm Hg.

The primary diagnosis

Community acquired SARS-CoV-2 associated interstitial bilateral pneumonia, not severe. Respira-

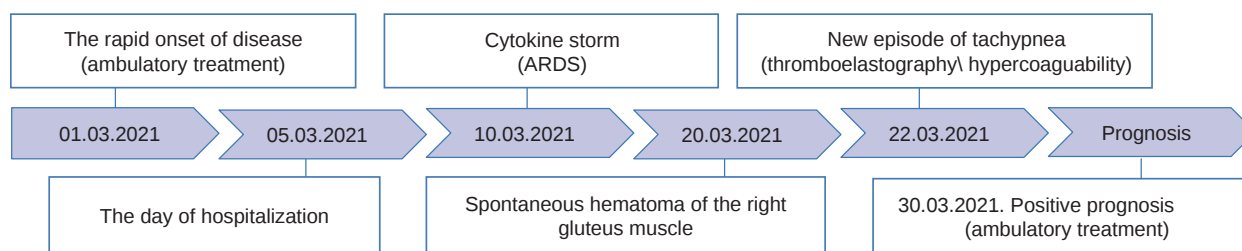


Fig. 1. Sequence of disease in patient M.: key events and prognosis.

Рис. 1. Течение болезни у больного М.: ключевые события и прогноз.

tory failure grade I. Arterial hypertension, grade III, risk 4. Single ventricular extrasystoles. Heart failure: functional class II (NYHA), objective assessment B. Diabetes mellitus type 2, compensation. Obesity grade I (BMI = 30.2 kg/m²).

The time scale

The chronology of disease is on the Fig. 1.

Diagnostic procedures

Laboratory investigations

Infectious disease testing included evaluation for SARS-CoV-2 using IgG/IgM-based ELISA kit: SARS-CoV-2 "IgM+", "IgG-" (05.03.2021).

Arterial blood gas analysis (05.03.2021) revealed a PaO₂ of 65 mm Hg and a SaO₂ of 94%, moderate hypocapnia.

Complete blood count (CBC) on (05.03.2021) showed red blood cells (RBC) count $5.2 \times 10^{12}/L$ (normal range 4.0–5.1 $\times 10^{12}/L$), hemoglobin 153 g/L (normal range 130–160 g/L), hematocrit 44.7% (normal range 34.3–46.6), platelets count $317 \times 10^9/L$ (normal range 180–320 $\times 10^9/L$), white blood cells (WBC) count $3.4 \times 10^9/L$ (normal range 4.0–9.0 $\times 10^9/L$), neutrophils — 63% (normal range 47–72%), lymphocytes — 21% (normal range 18–40%), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 23 mm/h (normal range 1–10 mm/h).

Biochemical test (05.03.2021): total protein 74 g/L (normal range 66–87 g/L), albumin 46 g/L (normal range 38–51 g/L), creatinine 1.14 mg/dL (normal range 0.6–1.1 mg/dL), C-reactive protein (CRP) 24 mg/dL (normal range 0–5 mg/dL), alanine aminotransferase (ALT) 53 U/L (normal range 0–40 U/L), aspartate aminotransferase (AST) 31 U/L (normal range 0–40 U/L), creatine kinase (CK) 116.3 U/L (normal range 24–290 U/L), lactate dehydrogenase (LDH) 386 U/L (normal range 100–250 U/L), glucose 12.9 mmol/L (normal range 3.5–6.2 mmol/L).

Coagulation test (05.03.2022): fibrinogen 616 mg/dL (normal range 200–400 mg/dL), D-dimer 854 ng/mL (normal range less 500 ng/mL).

Instrumental investigations

Non-contrast chest CT (05.03.2022) revealed extensive ground-glass opacification in both lower lobes (minimal (1–25%) bilateral lung involvement).

Electrocardiogram (ECG) (05.03.2021): sinus rhythm, irregular. Heart rate = 93/min. Axis +30°. Single ventricular extrasystoles. Repolarization disturbances in anterior wall of left ventricular.

Electrocardiogram (ECG) (10.03.2021): atrial fibrillation, tachysystolic type. Heart rate = 123/min. Axis +30°. Repolarization disturbances in anterior wall of left ventricle.

Electrocardiogram (ECG) (11.03.2021): sinus rhythm, regular. Heart rate = 88/min. Axis +30°. Repolarization disturbances in anterior wall of left ventricle.

The final clinical diagnosis

Coronavirus infection SARS-CoV-2 IgM "+", IgG "-" (05.03.2021) Community acquired SARS-CoV-2 associated interstitial bilateral pneumonia, not severe. Respiratory failure grade I. Arterial hypertension, grade III, risk 4. Single ventricular extrasystoles. Paroxysmal atrial fibrillation (10.03.2022). Pharmacological cardioversion (11.03.2022). Heart failure: functional class II (NYHA), objective assessment B. Diabetes mellitus type 2, compensation. Obesity grade I (BMI = 30.2 kg/m²).

Differential Diagnosis

Dyspnea is the most common symptom in patients with coronavirus infection both in the acute period of the disease and in long COVID-19. All the mechanisms of this symptom have not been clarified, however, microthrombosis, destruction of the lungs parenchyma may be the causes of impaired perfusion of lung tissue. A number of authors present clinical reports about different mechanisms of pulmonary hypertension in severe COVID-19, observe a disturbances of lung perfusion within a year after infection. It is the sign of the lung damage, the mechanism of which is not clear [13].

Dyspnea in our case requires a differential diagnosis with many conditions such as pulmonary embolism, complications of pneumonia, including bacterial complications, acute coronary syndrome, and myocarditis in a comorbid patient with acute anemia.

Laboratory and instrumental diagnostic methods can be effective to clarify the causes of shortness of breath: the dynamics of the blood test, D-dimer levels, markers of myocardial damage (creatinine kinase MB-fraction (CK-MB), troponin test, myoglobin), B-type natriuretic peptide levels, as well as the results of ECG and Echocardiography. In order to diagnose pulmonary embolism, ventilation-perfusion scanning, duplex ultrasonography, spiral CT can be performed. Today investigators can propose pulmonary dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

We performed laboratory and noninvasive instrumental tests (blood test, levels of procalcitonin, markers of myocardial damage, ECG, echocardiography) and excluded complications such as sepsis, myocarditis and acute coronary syndrome.

Spontaneous gluteus muscle hematoma can be a common symptom of congenital (hemophilia) or acquired coagulation disorders (for example, disseminated intravascular coagulation), may be mistaken for thrombocytopenic purpura or as a manifestation of other cutaneous vasculitis. In addition to these causes anticoagulant or antiplatelet treatment, and also glucocorticosteroids treatment (it may inhibit platelet aggregation and cause spontaneous muscle hematoma) need to be considered by the physicians. It is established, that outside of COVID-19, the incidence of spontaneous hematomas in patients on anticoagulants is 0.6%, but in COVID-19 subjects the frequency of hematomas rise to 2.1% [14].

The spontaneous gluteus muscle hematoma was diagnosed based on ultrasonography (US) appearance: acute bleeds appear as focal areas of high attenuation that, over time, demonstrate decreasing attenuation due to clot lysis. In addition, diffuse parenchymal hemorrhage may present solely as isodense enlargement of the involved gluteus muscle. Our patient had no episodes of hemorrhagic syndrome in the anamnesis and in family history. Also the patient showed normal aPTT, the platelet level was normal essentially excluding hemophilia and thrombocytopenic purpura from the etiology of the spontaneous gluteus muscle hematoma.

Other laboratory tests, including fibrinogen and the D-dimers were found to be abnormal, thereby had possessed a challenge to exclude disseminated intravascular coagulation. The clinical report demonstrates confirmed COVID-19-patient (lab-

oratory-proven by IgG and IgM-based ELISA kit: SARS-CoV-2 "Ig M+", "IgG-"). The patient's bleeding tendency (occurrence of spontaneous hematoma) has pathogenic link with this infection and has been explained as possible consequence of imbalances in platelet production/disruption, endothelial dysfunction, coagulopathy, antithrombotic prophylaxis.

Endotelial injury is the sign of COVID-19. Endotelial injury can cause microvascular angiopathy and thrombosis. For the purpose of differential diagnosis (to exclude pulmonary embolism), it was necessary to perform visualization according to the clinical guidelines, however, there was no computed tomographer in the hospital where the patient was treated. The measurement of the risk/ benefit of patient transportation were performed and it was made decision to refuse of visualization. The patient's dosage of LMWHs was increased, conservative hematoma treatment was continued. The response for treatment was good: we noticed clinical improvement.

Medical interventions

On the day of admission, after the diagnosis was made, the patient was prescribed dexamethasone 8 mg intravenously once daily, subcutaneously prophylactic dose of dalteparinum sodium (Fragmin®, Pfizer, Belgium), 7500 ME, once daily. These were given in addition to the continuation of previous treatment of arterial hypertension and dyslipidemia. Also, initially, the insulin therapy was started. Since at home the patient had febrile temperature for 2 days in spite of high-dose paracetamol therapy, and wheezes were revealed during the auscultation, the decision for dexamethasone prescription was made.

Dynamics and results

Then 4 to 5 days later (the day 9th–10th of disease), the patient developed worsening of respiratory symptoms and laboratory parameters. He became tachypneic (≥ 30 breaths/min) and presented with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 300 mm Hg, the oxygen saturation of 86% despite the escalation in non-invasive ventilation (the O_2 flow rate was increased from 5 l/min (the 9th day of the disease) to 15 l/min (the 10th day of the disease)). Blood tests showed progressive growth of CRP, fibrinogen, ferritin (Table 1).

The patient developed hypotension, onset of atrial fibrillation and ventricular extrasystoles at the ECG. The state of patient was assessed as severe; the doctors suspected acute respiratory distress syndrome (ARDS). It was made a decision to administer 400 mg intravenous tocilizumab (Actemra™, Roche, Switzerland). The patient also received amiodarone (Borimed, Belarus) 1000 mg/daily, subcutaneously therapeutic doses (15000 ME) of low-molecu-

Table 1. Laboratory dynamics throughout hospitalization

Таблица 1. Динамика результатов лабораторных исследований во время госпитализации

Laboratory parameters	Reference range	Day of the disease				
		5 th	9 th	12 th	20 th –24 th	30 th
RBC, 10 ¹² /L	4.0–5.1	5.2	4.6	5.2	2.8	3.0
Hemoglobin, g/L	130–160	153	136	163	85	89
Hematocrit, %	34.3–46.6	44.7	39.2	47.5	24.6	28.5
Platelets, 10 ⁹ /L	180–320	317	210	265	233	279
WBC, 10 ⁹ /L	4.0–9.0	3.4	13.7	16.4	15.9	11.0
Neutrophils, band/segmentonuclears, %	1–6/47–72	4/63	4/87	4/90	-/82	15/53
Lymphocytes, %	18–40	21	8	4	16	17
ESR, mm/h	1–10	23	37	51	52/59	52
Total protein, g/L	66–87	74	58	60	45	44
Albumin, g/L	38–51	46	36	33.8	29.4	22
Creatinine, mg/dL	0.6–1.1	1.14	0.9	1.02	0.75	0.68
GFR, ml/min/1.73 m ² , CKD-EPI	>60	64	85	74	93	97
CRP, mg/L	0–5	24	65	170	35/17	73
ALT/AST, U/L	0–40	53/31	31/29	33/23	21/59	16/28
LDH, U/L	100–250	386	318	651	431	184
Creatine kinase, U/L	24–290	116.3	56.7	25.9	65.9	266
IL-6, pg/mL	0–10	-	103.3	42.7	-	-
Ferritin, ng/mL	30–300	-	817	-	-	-
D-dimer, ng/mL	<500	854	990	-	540	-
Fibrinogen, mg/dL	200–400	616	528	440	1300	600
Procalcitonin, ng/mL	<0.5	-	-	-	-	0.8
Glucose, mmol/L	3.5–6.2	12.9	12.7	9.5	8.3	9.9

Note: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GFR, glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; IL-6, interleukin-6; RBC, red blood cell count; WBC, white blood cell count.

Примечание: ALT — аланин-аминотрансфераза; AST — аспартатаминотрансфераза; CRP — С-реактивный белок; ESR — скорость оседания эритроцитов; GFR — скорость гломерулярной фильтрации; LDH — лактат-дегидрогеназа; IL-6 — интерлейкин-6; RBC — количество эритроцитов; WBC — количество лейкоцитов.

lar-weight heparins (LMWHs). It was prescribed antibacterial treatment. Later, on day 12th of the disease, the patient clinical condition gradually improved with decreasing the O₂ supply to 7 l/min, diminishing of inflammatory biomarkers. ECG showed sinus rhythm. It was noted QTc prolongation (500 msec) requiring canceling of amiodarone and initiation of metoprolol succinate (Betaloc ZOK®, Astrazeneca, Sweden), 200 mg/day orally.

On the 20th day of the disease the patient's oxygen saturation was 97–98% in non-invasive ventilation with a flow rate of O₂ 5 l/min, but the patient presented with sudden acute pain in the gluteal region and loss of movement in his right leg. Blood tests showed a reduction in hemoglobin with a drop of its level from 163 g/L to 85 g/L. A surgeon examined the patient. There was a large ecchymosis on the skin of the gluteus and a hard tender mass was palpated. It was diagnosed spontaneous hematoma of the right gluteus muscle (120×150×46 mm, 270 cm³ confirmed by ultrasound) (Figure 2). The dynamic observation was recommended, and the patient

was transferred to a surgical hospital. The dose of LMWHs was decreased to prophylactic (5000 ME) according to the patient's weight and glomerular filtration rate (GFR).

On the 22^d day of the disease it was noted progression of dyspnea at rest, the level of saturation decreased to 88–90%, the O₂ flow rate was increased to 10 l/min. Thromboelastography (TEG) was done at the 24th day. The hemostatic condition was defined as hypercoagulable as were noted the following parameters: decreased R-time, tendency of decreasing K-time, increased alpha angle, and increased the maximum amplitude. The coagulation profile, including the TEG is shown in the Table 2.

The TEG revealed that anti-Xa activity was 0.075 IU/mL with a prophylactic reference value of 0.1–0.3 IU/mL. Given the hypercoagulability observed in the patient (Figure 3) the doctors switched him to therapeutic doses of dalteparinum sodium — 10 000 ME.

The patient's condition improved gradually. By the 30th day of the disease: the level of SpO₂ was

Table 2. Coagulation profile including TEG data of the patient
Таблица 2. Коагулограмма пациента, включая показатели ТЭГ

Laboratory parameters	Normal range	Patient's hypercoagulable state
INR	0.85–1.35	1.11
aPTT, s	21.1–36.5	31.3
PT, s	11–16	12.8
Antithrombin III, %	66–124	108
Fibrinogen, mg/dL	200–400	1300
anti-Xa activity, IU/mL	0.1–0.3	0.075
R-time, min	5–10	3.7
K-time, min	1–3	1.3
Alpha angle, degree	53–72	71.3
MA, mm	50–70	70.6
LY30, n (%)	0–8	0.4
CI	–3–3	3.4

Note: aPTT, activated partial thromboplastin time; CI, clotting index; INR, international normalized ratio; K-time, time until clot reaches a fixed strength; MA, maximum amplitude; LY30, lysis at 30 minutes; PT, prothrombin time; R-time, reaction time.

Примечание: aPTT — активированное парциальное тромбопластиновое время; CI — индекс свертывания; INR — международный коэффициент нормализации; K-time — время достижения сгустком фиксированной прочности; MA — максимальная амплитуда; LY30 — лизис через 30 минут; PT — время коагуляции; R-time — время реакции.

94%, off oxygen. The patient was discharged home with specific treatment (metoprolol succinate, 200 mg once daily; perindopril, 10 mg once daily; indapamide, 2.5 mg once daily; spironolactone, 25 mg once daily; amlodipine, 5 mg once daily; rosuvastatin, 20 mg once daily; rivaroxaban, 20 mg

once daily; oral iron replacement therapy and folic acid; insulin therapy for diabetes mellitus treatment) with an outpatient follow-up.

Prognosis

Prognosis is positive. Patient M. continues to use all the treatment.

Patient's opinion

Patient thinks that complication of the disease (hematoma) was iatrogenic because of high doses of anticoagulants for treatment.

DISCUSSION

COVID-19 poses a clinical challenge due to the lack of a reliable protocol of anticoagulation therapy. The clinical course of the patient's disease is characterized by stages, which are confirmed by both clinical and laboratory data. Early at the disease course the patient had typical symptoms of viral infection. Symptoms of ARDS, cytokine storm appeared on the 10th day of the disease and were associated with progressive elevation in CRP (up to 170 mg/L), ferritin (up to 817 ng/mL), LDH (up to 651 U/L), IL-6 (up to 103.3 pg/mL), D-dimer (up to 990 ng/mL). Laboratory changes reflected thromboinflammatory processes and were accompanied by a progression of respiratory failure, hypotension, and onset of atrial fibrillation. Clinical and laboratory improvement was noted after the administration of tocilizumab: dyspnea and oxygen demand decreased, IL-6, CRP, D-dimer values decreased. Pharmacological cardioversion was performed. Spontaneous muscle hematoma on therapeutic LMWH for atrial fibrillation appeared. The use of



Fig. 2. Hematoma of the right gluteus muscle.
Рис.1. Гематома правой ягодичной мышцы.

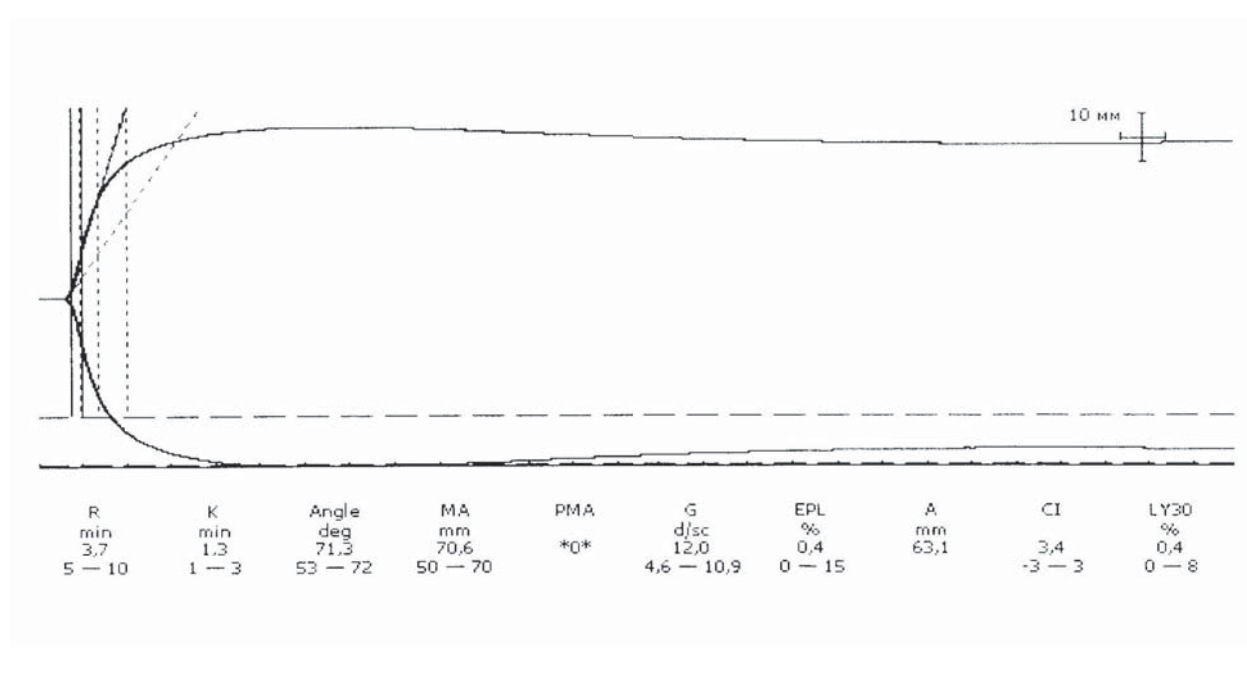


Fig. 3. Thromboelastography (TEG) of the patient: hypercoagulability pattern.

Рис. 3. Показатели тромбоэластографии пациента (TEG): гиперкоагуляция.

therapeutic-dose LMWH manifested as a hematoma of the right gluteus muscle on the 3^d week of the disease. Such bleeding complication seems probable to be influenced by COVID-19 coagulopathy and vasculopathy. To date, none personalized treatment anticoagulant regimes are developed in COVID-19 patients.

N.Musoke et al. investigated the bleeding rates in patients ($n = 355$) with therapeutic, subtherapeutic and prophylactic doses of anticoagulation. Patients who received therapeutic anticoagulation treatment showed significantly higher rates of major bleeding. Meanwhile, subtherapeutic dose of anticoagulation was associated with less bleeding compared to therapeutic regimen but the bleeding risk was higher compared to those without anticoagulation [12]. Analysis of anti-Xa activity may be useful for assessing the risk of unpredictable bleeding in patients receiving anticoagulants. Fibrinogen may be a useful biomarker for early detection of bleeding risk [15–17].

Endothelial injury is the sign of COVID-19. Endothelial injury can cause microvascular angiopathy and thrombosis. For the purpose of differential diagnosis (to exclude pulmonary embolism), it was necessary to perform visualization according to the clinical guidelines, however, there was no computed tomographer in the hospital where the patient was treated. The measurement of the risk/benefit of patient transportation were performed and it was made decision to refuse of visualization. The patient's dosage of LMWHs was increased, conservative hematoma treat-

ment was continued. The response for treatment was good: we noticed clinical improvement.

CONCLUSION

The optimal type, dose, duration and time of anticoagulant use have not yet been determined in literature. In this clinical case assessment of the bleeding risk and the risk of thrombotic events were made to prescribe adequate therapeutic doses of anticoagulants. Of particular importance is the progression of respiratory failure with an increase in oxygen support after the changes of anticoagulants doses. Low anti-factor Xa (anti-Xa) activity was the indication for therapeutic anticoagulation that improved the patient's saturation. Thromboprophylaxis should be adapted to the two-phases of COVID-19 with an individual assessment of the risk of bleeding / thrombosis for each patient (taking into account the dynamics of BMI, GFR; it is advisable to recalculate the dose of anticoagulant). After the inflammatory phase with high prothrombotic risk, the second phase of bleeding risk is coming with diminished levels of D-dimer and fibrinogen. Evidently, the one-size-fits-all approach to anticoagulation will not work for COVID-19 patients. True medical mastery must be forged in the management of such patients.

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version signed (15.05.2022).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания — 15.05.2022).

FUNDING

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020; 26: 1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149
- Jayakrishnan T., Haag A., Mealy S., Minich C., Attah A., Turk M., Alrifai N., Alhuneafat L., Khoury F., Nasrullah A., Wedgeworth P., Mosley M., Vashistha K., Bakalov V., Chaturvedi A., Sangli S. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) Related Thrombotic and Bleeding Complications in Critically Ill Patients: Experience from an Academic Medical Center. *J. Clin. Med.* 2021; 10(23): 5652. DOI: 10.3390/jcm10235652
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* 2020; 191: 148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
- Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95(12): 1578–1589. DOI: 10.1002/ajh.25982
- Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu L., Parent F., Guignabert C., Humbert M. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020
- Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Muhammad J., Khan A., Sule A.A., Tirupathi R., Mutair A.A., Alhumaid S., Al-Omari A., Dhawan M., Tiwari R., Sharun K., Mohapatra R.K., Mitra S., Bilal M., Alyami S.A., Emran T.B., Moni M.A., Dhama K. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(5): 436. DOI: 10.3390/vaccines9050436
- Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.* 2020; 4(12): 2850. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002197
- Godino C., Scotti A., Maugeri N., Mancini N., Forminskiy E., Margonato A., Landoni G. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? Rationale and Evidence. *Int. J. Cardiol.* 2021; 324: 261–266. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.064
- Altschul D.J., Unda S.R., de La Garza Ramos R., Zampolin R., Benton J., Holland R., Fortunel A., Haranhalli N. Hemorrhagic presentations of COVID-19: Risk factors for mortality. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 198: 106112. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106112
- Rogani S., Calsolaro V., Franchi R., Calabrese A.M., Okoye C., Monzani F. Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. *BMC Geriatr.* 2020; 20(1): 539. DOI: 10.1186/s12877-020-01963-4
- Castro R.A., Frishman W.H. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol. Rev.* 2021; 29(1): 43–47. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000347
- Musoke N., Lo K.B., Albano J., Peterson E., Bhargava R., Gul F., DeJoy R. 3rd, Salacup G., Pelayo J., Tipparaju P., Azmaiparashvili Z., Patarroyo-Aponte G., Rangaswami J. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 196: 227–230. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.035
- Yu J.Z., Granberg T., Shams R., Petersson S., Sköld M., Nyrén S., Lundberg J. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea-A magnetic resonance imaging feasibility study. *J. Intern. Med.* 2022; 292(6): 941–956. DOI: 10.1111/joim.13558
- Abate V., Casoria A., Rendina D., Muscarello R., Nuzzo V., Vargas M., Servillo G., Venetucci P., Conca P., Tufano A., Galletti F., Di Minno G. Spontaneous Muscle Hematoma in Patients with COVID-19: A Systematic Literature Review with Description of an Additional Case Series. *Semin. Thromb. Hemost.* 2022; 48(1): 100–108. DOI: 10.1055/s-0041-1732370
- Nadkarni G.N., Lala A., Bagiella E., Chang H.L., Moreno P.R., Pujadas E., Arvind V., Bose S., Charney A.W., Chen M.D., Cordon-Cardo C., Dunn A.S., Farkouh M.E., Glicksberg B.S., Kia A., Kohli-Seth R., Levin M.A., Timsina P., Zhao S., Fayad Z.A., Fuster V. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(16): 1815–1826. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
- Boira I., Esteban V., Vañes S., Castelló C., Celis C., Chiner E. Major Bleeding Complications in COVID-19 Patients. *Cureus.* 2021; 13(8): e16816. DOI: 10.7759/cureus.16816
- Sholzberg M., Tang G.H., Negri E., Rahhal H., Kreuziger L.B., Pompilio C.E., James P., Fralick M., AlHamzah M., Alomran F., Tseng E., Lim G., Lilli-

crap D., Carrier M., Áinle F.N., Beckett A., da Costa B.R., Thorpe K., Middeldorp S., Lee A., Cushman M., Jüni P. Coagulopathy of hospitalised COVID-19: A Pragmatic Randomised Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a

Rapid Response to the COVID-19 Pandemic (RAPID COVID COAG — RAPID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021; 22(1): 202. DOI: 10.1186/s13063-021-05076-0

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Surmach K.M.

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

Conducting research — patient follow-up, data analysis and interpretation.

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.

Balabanovich T.I.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

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.

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.

Malkin M.G.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft 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.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сурмач Е.М.

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

Проведение исследования — наблюдение за пациентом, интерпретация 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.

Балабанович Т.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

Малкин М.Г.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Katsiaryna M. Surmach* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8902-8533>

Contact information: e-mail: esurmach@mail.ru;
Maxim Gorky str., 80, Grodno, 230009, Belarus

Tatsiana I. Balabanovich — Cand. Sci. (Med.), Assistant, 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5552-8764>

Michail R. Malkin — Assistant, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8816-8649>

Сурмач Екатерина Михайловна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0001-8902-8533>

Контактная информация: e-mail: esurmach@mail.ru;
ул. Максима Горького, д.80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

Балабанович Татьяна Игоревна — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-5552-8764>

Малкин Михаил Григорьевич — ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0001-8816-8649>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АНОДНЫЙ БЛОК В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ НЕРВА У НАРКОТИЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. М. Покровский, А. Н. Арделян*, Б. С. Ташу, Н. А. Арутюнян, О. Я. Щербаков,
С. С. Пилипенко, Д. А. Почешхова

*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. На данный момент не существует «золотого стандарта» для функциональной оценки степени регенерации нерва. Разные исследователи в своих работах используют различные методы прямой и непрямой оценки функциональности регенерируемого нерва, имеющие свои преимущества и недостатки. К преимуществам непрямых методов относится их малоинвазивность, а к преимуществам прямых — возможность регистрации сигнала непосредственно в нерве.

Цель исследования — выявить значимые параметры изменения нейрограммы седалищного нерва наркотизированной крысы при наложении анодного блока и оценить возможность использования нейрографии в качестве метода функциональной оценки регенерации нерва.

Методы. Серия экспериментов была выполнена на 10 наркотизированных крысах. На обнаженный седалищный нерв накладывался анод постоянного тока проксимальнее и дистальнее регистрирующих электродов, общий катод в виде иглы вкалывался в одну из передних конечностей. Игольчатые нихромовые электроды при помощи манипулятора вводились в нерв. Регистрировалась исходная нейрограмма и нейрограмма на фоне активации анода посредством замыкания цепи постоянного тока разного напряжения для блокирования афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно.

Результаты. При наложении анодного блока различного напряжения в отношении афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно во всех 10 экспериментах частотно-амплитудные характеристики нейрограммы достоверно изменялись по сравнению с исходной нейрограммой. Причем амплитуда нейрограммы при замыкании цепи значительно увеличивалась, а частота уменьшалась, но не так выражено. Была выявлена зависимость изменения параметров амплитуды и частоты от величины напряжения. В большинстве случаев эта зависимость носила прямо пропорциональный характер в отношении амплитуды и обратно пропорциональный характер в отношении частоты.

Заключение. Учитывая характер динамики нейрограммы при воздействии анодного блока, наиболее значимым параметром ее изменения является амплитуда. Изменения волоконного состава нерва при его регенерации после повреждения вызывают изменения афферентного и эфферентного сигналов, что должно отобразиться на нейрограмме по сравнению с исходным состоянием. Таким образом, в качестве модели повреждения нерва можно использовать анодный блок, а в качестве метода функциональной оценки регенерации нерва — анализ динамики параметров нейрограммы.

Ключевые слова: нейрограмма, анодный блок, частота, амплитуда

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Покровский В.М., Арделян А.Н., Ташу Б.С., Арутюнян Н.А., Щербakov О.Я., Пилипенко С.С., Почешхова Д.А. Анодный блок в оценке изменения проводимости нерва у наркотизированной крысы: доклиническое нерандомизированное экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 107–120. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-107-120>

Получена: 10.02.2022

Получена после доработки: 30.08.2022

Принята к публикации: 14.10.2022

ANODAL BLOCK IN EVALUATION OF NERVE CONDUCTION CHANGES IN ANESTHETIZED RATS: PRECLINICAL NON-RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

Vladimir M. Pokrovskiy, Alexandr N. Ardelyan*, Bela S. Tashu, Nanar A. Arutyunyan, Oleg Y. Sherbakov, Stanislav S. Pilipenko, Darina A. Pocheshkhova

Kuban State Medical University

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

ABSTRACT

Background. There is currently no gold standard for functional assessment of nerve regeneration. Different researchers use various methods to assess the functionality of the regenerated nerve directly and indirectly. Indirect methods have the advantage of being minimally invasive, and the benefit of direct methods is recording the signal directly in the nerve.

Objectives. To identify significant parameters of neurogram changes in the sciatic nerve in an anesthetized rat when the anode block is applied and to evaluate neurography as a method for functional assessment of nerve regeneration.

Methods. A series of experiments was performed on 10 anesthetized rats. A DC anode was placed on the exposed sciatic nerve, more proximal and more distal to the recording electrodes, and a common cathode in the form of a needle was introduced into one of the forelimbs. Needle nichrome electrodes were introduced into the nerve using a manipulator. An original neurogram and a neurogram against anode activation were recorded by closing the DC circuit of different voltages to block the afferent signal, efferent signal and afferent and efferent signals simultaneously.

Results. When the anodal block of different voltages was applied to the afferent signal, efferent signal, and afferent and efferent signals simultaneously in all 10 experiments, the frequency-amplitude characteristics of the neurogram changed significantly as compared to the original neurogram. The amplitude of the neurogram increased considerably, while the frequency decreased, though not so dramatically. The changes in amplitude and frequency parameters were revealed to depend on the voltage value. In most cases, this relationship was directly proportional to the amplitude and inversely proportional to the frequency.

Conclusion. Considering the nature of the dynamics of the neurogram when exposed to the anodal block, the most significant parameter of its change is the amplitude. Changes in nerve fibre composition during its regeneration after damage cause changes in afferent and efferent signals, which is likely to be displayed in the neurogram as compared to the initial state. Thus, the anodal block can be used as a model of nerve damage, and the analysis of the dynamics of neurogram parameters — as a method for functional assessment of nerve regeneration.

Keywords: neurogram, anodal block, frequency, amplitude

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

For citation: Pokrovskiy V.M., Ardelyan A.N., Tashu B.S., Arutyunyan N.A., Sherbakov O.Y., Pilipenko S.S., Pocheshkhova D.A. Anodal Block in Evaluation of Nerve Conduction Changes in Anesthetized Rats: Preclinical Non-Randomized Experimental Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 107–120 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-107-120>

Received: 10.02.2022

Received after revision: 30.08.2022

Accepted: 14.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Существенной клинической проблемой является степень и возможность регенерации нервов, недостаточность которой может привести к значительному неврологическому дефициту. Во всем мире ежегодно не менее 2 миллионов человек страдают от повреждений периферических нервов¹. Пострадавшие пациенты, несмотря на адекватное лечение, могут страдать от хронической боли или постоянного моторного и сенсорного дефицита. Повреждение нервов в первую очередь устраняют посредством сшивания проксимального и дистального концов без его натяжения при условии минимальной потери нервной ткани. При наличии сегментарного повреждения нерва для устранения дефицита используются аутоотрансплантаты. Хотя это считается «золотым стандартом», у аутологичной пересадки нерва есть несколько недостатков, таких как ограниченная доступность донорских нервных волокон, увеличенное время операции, болезненность донорского участка (боль, шрамы, неврома и потеря чувствительности). Исследователи предпринимают усилия по разработке эффективных альтернатив аутологичным трансплантатам для решения этих проблем, особенно в случаях множественных травм нервов. Аллотрансплантаты нервов имеют то преимущество, что они легко доступны и могут служить практически безграничным источником нервной ткани. Тем не менее использование недецеллюляризованных аллотрансплантатов требует длительной системной иммуносупрессии. В этом случае подавление иммунной системы реципиента позволяет нивелировать реакцию в отношении шванновских клеток и экзогенных аксонов аллотрансплантата, но делает пациентов уязвимыми для инфекционных и неопластических рисков. Для реконструкции периферических нервов с повреждением больших нервных промежутков, когда концы поврежденного участка нерва не могут быть приближены друг к другу, используются децеллюляризованные нервные аллотранс-

плантаты [1–11]. Децеллюляризованные нервные аллотрансплантаты являются действенной альтернативой недецеллюляризованным аллотрансплантатам нервов, поскольку они могут поддерживать регенерацию периферических нервов без необходимости иммуносупрессии.

Однако недостатком простых децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов является отсутствие в них шванновских клеток и более низкая тенденция к повторному заселению шванновскими клетками реципиента, что делает их субоптимальным вариантом лечения по сравнению с аутоотрансплантатами. Эта ситуация побудила к проведению исследований в отношении способности улучшать свойства простых децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов для увеличения их нейрорегенеративного потенциала. В современной литературе описано несколько методов усиления децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов, которые можно разделить на следующие 3 категории: клеточные, биохимические/биологические и физические.

Использование усиленных децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов, с одной стороны, повышает качество регенерации нерва, с другой стороны, не может изменить временной интервал, который необходим трансплантату для встраивания в процесс передачи возбуждения по нерву. За это время в разной степени развиваются дегенеративные процессы в нерве и иннервируемом этим нервом органе. С целью уменьшения вероятности возникновения этих процессов сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) предложено использование ионообменной мембраны, покрывающей участок замещенного де-

¹ Журбин Е.А., Гайворонский А.И., Железняк И.С., Декан В.С., Чуриков Л.И., Алексеев Е.Д., Алексеев Д.Е., Сви-стов Д.В. Диагностическая точность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов конечностей. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; 3 (59): 63–68.

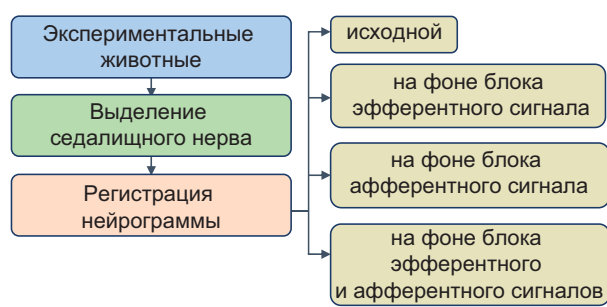


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.
Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

фекта. На ионообменную мембрану возлагаются надежды по проведению возбуждения через дефектный участок, пока аллотрансплантат встраивается в процессы функционирования. В этой связи крайне важным моментом является функциональная оценка регенерации нерва при замещении дефекта биосинтетическим аналогом, которая позволит выявить вероятные ее преимущества. Возможные изменения параметров регистрируемого сигнала в нерве на фоне его регенерации можно выявить посредством использования анодного блока в качестве создания модели повреждения нерва. Основанием послужили работы нашей кафедры в рамках научной школы, в которых применялся анодный блок блуждающего нерва с целью формирования преавтоматической паузы².

Цель исследования — выявить значимые параметры изменения нейрограммы седалищного нерва наркотизированной крысы при наложении анодного блока и оценить возможность использования нейрографии в качестве метода функциональной оценки регенерации нерва.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Серия экспериментов выполнена на 10 аутидных крысах массой 300 ± 50 грамм, полученных в виварии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, без учета гендерной принадлежности.

Размещение и содержание

Содержание животных осуществлялось в соответствии с нормативными документами: приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране жи-

вотных, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

Дизайн исследования

Выполнено экспериментальное исследование, в котором производилось сравнение частотно-амплитудных характеристик нейрограммы седалищного нерва у одного и того же животного до воздействия анодного блока и на фоне его воздействия напряжением разной величины. Все животные дошли до конца эксперимента.

Объем выборки

Для проведения достоверного анализа полученных данных и выявления корреляционных изменений было выбрано 10 экспериментальных животных без деления на группы.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

В эксперимент включались здоровые животные, с активным поведением, без видимых повреждений кожных покровов.

Критерии невключения

Животные, масса которых была меньше 250 г и больше 350 г.

Рандомизация

Поскольку производилось сравнение параметров регистрируемого сигнала в исходном состоянии и на фоне создаваемых условий у одного и того же экспериментального животного, рандомизация отсутствовала.

Обеспечение анонимности данных

Анонимность данных среди участников не обеспечивалась.

Итоговые показатели исследования (исходы исследования)

Сравнительная характеристика частотно-амплитудных показателей нативной нейрограммы и нейрограммы на фоне функционального блока.

Экспериментальные процедуры

Экспериментальное животное вводилось в наркоз при помощи «Золетил 100» в дозе 0,5 мг/кг, выделялся седалищный нерв, под выделенный седалищный нерв подводились лигатуры. Один анод накладывался на проксимальный конец нерва, другой — на дистальный. Общий катод вкалывался в одну из передних конечностей.

² Покровский В. М. Логика создания патогенетически обоснованных моделей некоторых форм нарушения ритма сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2006; 9: 27–29.

Таким образом, для создания функционального блока под каждым из анодов использовались 2 независимые цепи с отдельными источниками постоянного тока напряжением 12V (аккумуляторы DELTA battery DTM 1207 12V 7.2Ah). Производилось введение игольчатых электродов в мышцу для регистрации миограммы с целью выявления возможного артефакта миограммы со стороны мышц. Заземляющий электрод для регистрации миограммы вводился в противоположную заднюю конечность. После этого в нерв под прямым углом вводились игольчатые электроды из нихромовой проволоки, покрытые цапонлаком, для регистрации нейрограммы с помощью манипулятора. Критерием попадания в нерв служило появление активности на экране монитора, сопоставимой с параметрами нейрограммы. Данная активность отличалась от шума, регистрируемого в тот момент, когда электроды не были введены в ткань, и отличалась от сигнала миограммы. Регистрировалась исходная нейрограмма и нейрограмма при наложении анодного блока в отношении афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно [12–14]. Регистрация нейрограммы и миограммы производилась с помощью универсального усилителя биосигналов DL312AM-401 NeuroBioLab. Величина напряжения при наложении анодного блока менялась от 1 до 12 В кратно целым значениям. Эвтаназию осуществляли посредством препарата «Золетил 100» в летальной дозе.

Частотно-амплитудные характеристики нейрограммы анализировались с помощью программы MatLab. В ходе калибровки усилителя было выявлено, что сигнал амплитудой 400 мВ, регистрируемый программой, соответствовал сигналу в 100 мкВ на электродах. Частота сигнала определялась с помощью функции «findpeaks» программы MatLab как количество локальных пиков (выборка данных, которая больше двух соседних выборок) в выбранном промежутке, деленное на длительность выбранного промежутка.

Уход за животными и мониторинг

Уход за животными и мониторинг вследствие острого эксперимента и выведения животного по завершению эксперимента не проводились.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Статистические методы

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием програм-

мы Statistica 12,0 (Statsoft, США). Полученные данные обрабатывали непараметрическими методами статистики. За достоверные различия средних величин в парных сравнениях был взят *W*-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех 10 экспериментах после проведения подготовительных этапов регистрировалась исходная нейрограмма седалищного нерва. Параллельно при помощи второго канала усилителя регистрировалась миограмма. Исходная запись нейрограммы и миограммы представлена на рисунке 2.

Регистрация активности в седалищном нерве на фоне наносимого анодного блока производилась после регистрации исходной нейрограммы [15–18]. Напряжение в области анода изменяли от 1 до 12 В кратно 1 В, время воздействия составляло около 5 сек. При наложении анодного блока в отношении афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно происходило изменение частотно-амплитудных характеристик нейрограммы. Изображение нейрограммы на фоне анодного блока представлено на рисунке 3.

Визуальные изменения частоты нейрограммы при воздействии анодным блоком в отношении афферентного, эфферентного и афферентного и эфферентного сигналов одновременно не были так выражены, как изменения амплитуды. При программном анализе параметров частоты была выявлена динамика ее снижения на фоне блока. Данные по изменению амплитуды сигнала представлены в таблице 1, а по изменению частоты — в таблице 2 [19–24].

Для программного анализа параметров нейрограммы брался трехсекундный ее промежуток через 200 мс после включения блока. Изменение частотно-амплитудных характеристик начиналось при воздействии блоком 3 В. Изменение частоты по сравнению с изменением амплитуды носило менее выраженный характер. Так, при блоке афферентного сигнала напряжением 3 В увеличение амплитуды составило 3%, а при напряжении 6 В — 26%. При блоке эфферентного сигнала напряжением 3 В увеличение амплитуды составило 3%, а при напряжении 6 В — 27%. При блоке афферентного и эфферентного сигналов одновременно напряжением 3 В увеличение амплитуды составило 1%, а при напряжении 6 В — 42%. Уменьшение среднего значения частоты нейрограммы при блоке афферентного сигнала напряжением 3 В практически не наблюдалось (0,1%), а при блоке напряжением 6 В составило 3,5%. При блоке эфферентного сигнала

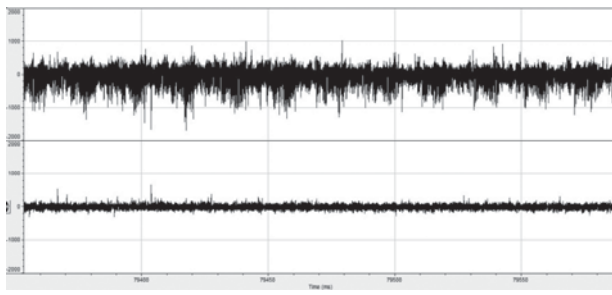


Рис. 2. Миограмма мышц бедра (верхняя запись) и нейрограмма седалищного нерва (нижняя запись).
Fig. 2. Myogram of thigh muscle (upper record) and neurogram of sciatic nerve (lower record).

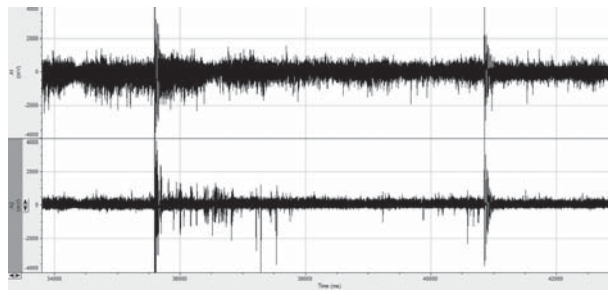


Рис. 3. Изменения нейрограммы (нижняя запись) при воздействии анодным блоком, напряжение 6 В.
Fig. 3. Changes in neurogram (lower record) when exposed to anodal block, voltage 6 V.

Таблица 1. Средние значения амплитуды нейрограммы до и после воздействия анодного блока
Table 1. Average amplitude of neurogram before and after exposure to anodal block

Напря- жение блока	Блок афферентного сигнала		Блок эфферентного сигнала		Блок афферентного и эфферентного сигналов	
	Амплитуда до воздейст- вия, мкВ, M ± SD	Амплитуда после воздей- ствия, мкВ, M ± SD	Амплитуда до воздейст- вия, мкВ, M ± SD	Амплитуда после воздей- ствия, мкВ, M ± SD	Амплитуда до воздейст- вия, мкВ, M ± SD	Амплитуда после воздей- ствия, мкВ, M ± SD
3 В	133,09 ± 94,70	137,31 ± 90,70	95,38 ± 60,90	98,38 ± 61,10	81,32 ± 32,10	81,49 ± 32,10
4 В	154,93 ± 124,90	162,62 ± 128,90	93,38 ± 58,30	111,40 ± 78,70	68,92 ± 25,80	73,15 ± 25,10
5 В	154,81 ± 134,90	164,81 ± 138,70	105,34 ± 74,80	117,77 ± 81,10	70,47 ± 28,90	81,65 ± 26,90
6 В	119,80 ± 88,30	152,83 ± 126,10	80,71 ± 37,10	102,47 ± 39,60	71,76 ± 27,30	102,63 ± 26,40
7 В	85,53 ± 10,9-	138,85 ± 90,70	77,40 ± 31,50	124,96 ± 43,30	70,82 ± 28,20	119,22 ± 10,80
8 В	85,68 ± 16,70	149,89 ± 74,60	84,47 ± 29,20	90,06 ± 30,60	66,60 ± 22,90	Изолиния
9 В	92,10 ± 20,90	147,77 ± 77,50	83,40 ± 28,50	98,21 ± 0,50	71,72 ± 19,70	Изолиния
10 В	100,20 ± 34,70	162,51 ± 66,10	84,62 ± 29,50	115,84 ± 84,40	74,10 ± 20,60	Изолиния
11 В	115,10 ± 36,20	160,90 ± 52,50	84,05 ± 30,30	173,97 ± 10,40	75,84 ± 21,70	Изолиния
12 В	123,07 ± 35,20	226,68 ± 121,70	89,57 ± 43,30	192,84 ± 64,40	76,05 ± 21,90	Изолиния

напряжением 3 В уменьшение среднего значения частоты составило 0,3%, а при напряжении 6 В — 2,7%. При блоке афферентного и эфферентного сигналов одновременно напряжением

3 В уменьшение частоты практически не наблюдалось (0,1%), а при напряжении 6 В составило 6,6%. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о различной динамике амплитуды и частоты сигнала в нерве в зависимости от величины напряжения анодного блока и места его приложения. Увеличение амплитуды и уменьшение частоты на фоне блока можно объяснить большей синхронизацией сигнала по типу изменения регистрируемой активности в ходе электроэнцефалографии при смене β-ритма на α-ритм [25].

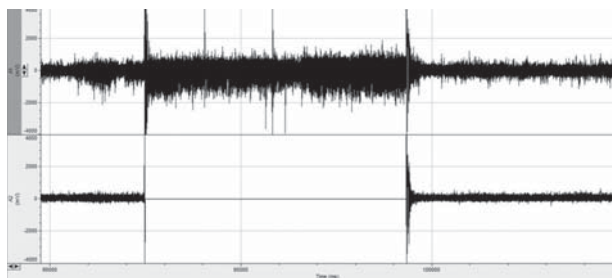


Рис. 4. Полный блок в виде изолинии при напряжении 8 В. Нейрограмма внизу, миограмма сверху, момент замыкания и размыкания цепи постоянного тока в виде всплесков до и после изолинии.
Fig. 4. Full block as an isoline at 9 V. Neurogram (upper record), myogram (lower record), moment of closing and opening of DC circuit as bursts before and after the isoline.

При одномоментном блокировании афферентного и эфферентного сигналов напряжением 7 В и выше возникала изолиния, которая свидетельствовала о наличии полного блока. Данный факт был воспроизведен во всех экспериментах и изображен на рисунке 4. В экспериментах 2, 5 и 8 при воздействии анодным блоком напряжением 12 В в отношении только эфферентного сигнала также возникал полный

Таблица 2. Средние значения частоты нейрограммы до и после воздействия анодного блока
Table 2. Average frequency of neurogram before and after exposure to anodal block

Напря- жение блока	Блок афферентного сигнала		Блок эфферентного сигнала		Блок афферентного и эфферентного сигналов	
	Частота до воздейст- вия, Гц, М ± SD	Частота по- сле воздейст- вия, Гц, М ± SD	Частота до воздейст- вия, Гц, М ± SD	Частота по- сле воздейст- вия, Гц, М ± SD	Частота до воздейст- вия, Гц, М ± SD	Частота по- сле воздейст- вия, Гц, М ± SD
3 В	32757,72 ± 369,20	32272,53 ± 374,90	33086,66 ± 406,40	33025,92 ± 649,10	32691,33 ± 96,70	32719,37 ± 348,10
4 В	32644,69 ± 675,10	32460,73 ± 197,10	33006,738 ± 634,20	32970,73 ± 682,10	32531,62 ± 287,20	32894,63 ± 135,70
5 В	32844,62 ± 309,90	32873,61 ± 176,50	32918,55 ± 347,10	32691,57 ± 654,40	32536,856 ± 265,70	32440,69 ± 720,50
6 В	32720,14 ± 150,70	32505,81 ± 705,10	32728,79 ± 376,40	31572,83 ± 205,10	32701,26 ± 620,60	30518,59 ± 298,80
7 В	32549,59 ± 15,40	29822,31 ± 471,90	32558,81 ± 485,70	30652,25 ± 329,40	32593,05 ± 137,60	28996,26 ± 423,10
8 В	32685,08 ± 261,10	30549,84 ± 435,80	31758,46 ± 282,70	28729,52 ± 602,60	32691,33 ± 96,70	Изолиния
9 В	32718,38 ± 182,10	31286,94 ± 258,70	32741,15 ± 396,3	27273,04 ± 662,6	32531,62 ± 287,20	Изолиния
10 В	33059,82 ± 427,80	31027,29 ± 315,10	32682,13 ± 513,90	26832,77 ± 721,80	32536,86 ± 265,70	Изолиния
11 В	32775,44 ± 42,10	31181,73 ± 176,40	32309,67 ± 497,50	25192,03 ± 532,70	32701,26 ± 620,60	Изолиния
12 В	32680,57 ± 229,80	30546,09 ± 357,9	32309,67 ± 497,50	25192,03 ± 532,70	32593,05 ± 137,60	Изолиния

блок. Ни в одном из экспериментов при воздействии анодного блока разного напряжения в отношении только афферентного сигнала изолиния не возникала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Статистическая обработка параметров нейрограммы на фоне наносимого анодного блока выявила, что ее амплитуда и частота до воздействия не отличались от аналогичных параметров через 0,5–3 секунды после размыкания блока в зависимости от величины напряжения. Этот промежуток был обозначен как время, необходимое для восстановления возбудимости ткани. Исходя из этого повторное воздействие анодным блоком производилось не ранее 5 секунд после предыдущего с целью возвращения параметров возбудимости седалищного нерва к исходным значениям.

Независимый характер изменения нейрограммы и миограммы во всех экспериментах позволяет говорить об отсутствии влияния артефакта миограммы на нейрограмму. Артефакт стимула на нейрограмме регистрируется в виде всплеска во время замыкания цепи, после артефакта

стимула исходный сигнал изменяется. Примерно в течение одной секунды после воздействия блоком на нейрограмме наблюдаются видимые отличия частотно-амплитудных характеристик сигнала по сравнению с исходным состоянием, на миограмме таких изменений нет. Примерно через 1 секунду после начала воздействия блоком амплитуда нейрограммы начинает снижаться, ее параметры становятся ближе к исходному состоянию. При размыкании цепи и прекращении действия анодного блока, как видно из рисунка 2, параметры нейрограммы возвращаются к исходным. Момент размыкания цепи, как и замыкания, сопровождался возникновением артефакта стимула в виде всплеска активности на нейрограмме и миограмме.

Во всех экспериментах выявлена корреляционная зависимость изменения амплитуды и частоты нейрограммы при воздействии анодным блоком по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$). И это несмотря на то что в некоторых случаях полученные средние значения частоты практически не отличались от исходных. На фоне анодного блока наблюдалось увеличение амплитуды и уменьшение частоты нейрограммы по сравнению с исходными параметрами, при-

чем амплитудные характеристики сигнала изменялись значительно, чем частотные.

Ограничения исследования

Не установлены.

Обобщаемость/экстраполяция

Разработка перспективных методов регенерации периферических нервов при их травматическом повреждении диктует необходимость поиска методик функциональной оценки степени регенерации поврежденного нерва. От использования конкретной методики функциональной оценки регенерации нерва зависит точность выявления потенциальных положительных изменений, полученных в ходе применения определенного метода регенерации нервов. В этой связи для функциональной оценки предлагаемого метода регенерации нерва с использованием ионообменной мембраны предложено использовать сочетание инвазивного метода регистрации нейрограммы и малоинвазивного метода регистрации нейромيوграфических проб. Для приближения к пониманию характеристик нейрограммы в нерве на фоне его регенерации было предложено использование модели повреждения нерва в виде анодного блока в отношении афферентного, эфферентного и афферентного и эфферентного сигналов одновременно. Используемая в работе методика изменения проводимости нерва различных по природе сигналов (афферентного и эфферентного) выявила изменение частотно-амплитудных характеристик нейрограммы (увеличение амплитуды и уменьшение частоты). Учитывая общебиологический характер процессов, происходящих в нервной ткани, выявленные изменения применимы ко всем живым организмам, в том числе и человеку. Модель изменения проводимости в нерве позволила предположить возникающие изменения невральности активности на фоне регенерации нерва при его функциональной оценке, выявить наиболее значимые изменения нейрограммы, на анализе которых надо сделать акцент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изменения параметров нейрограммы при воздействии на седалищный нерв анодным блоком выявил наиболее значимые изменения амплитуды нервного сигнала и менее значимые частотные его изменения. Следовательно, при оценке нейрограммы в условиях изменения проводимости нерва прежде всего необходимо учитывать его амплитудные значения.

Учитывая частотно-амплитудные изменения нейрограммы, которые были получены при ис-

пользовании анода постоянного тока, и изменения волоконного состава нерва при его повреждении, которые неминуемо повлекут изменения частотно-амплитудных характеристик его нейрограммы, анодный блок можно использовать в качестве модели повреждения нерва.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Регистрация протокола

Протокол исследований был подготовлен до начала проведения исследований и одобрен Независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доступ к данным

Данные, полученные в результате проведенного исследования, имеют свободный доступ, возможна их дальнейшая републикация.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия) протокол № 109 от 28.04.2022 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 compliance of the study with ethical principles was confirmed by the Independent Ethics Committee of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina st., Krasnodar, Russia), Minutes No. 109 dated 28.04.2022. The laboratory animal care has been organized 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

Данная серия экспериментов выполнялась в рамках научного проекта № Н-21.1/30 «Совершенствование методов функциональной оценки регенерации нерва после травматического повреждения при замещении дефекта биосинтетическим аналогом», поддержанного Кубанским Научным Фондом.

FUNDING

This series of experiments was carried out as part of scientific project No. H-21.1/30 «Improvement of methods for functional assessment of nerve regeneration after traumatic injury when replacing a defect with a biosynthetic analogue», supported by the Kuban Science Foundation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pedrini F.A., Boriani F., Bolognesi F., Fazio N., Marchetti C., Baldini N. Cell-Enhanced Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *Neurosurgery*. 2019; 85(5): 575–604. DOI: 10.1093/neuros/nyy374
2. Zhou L.N., Zhang J.W., Liu X.L., Zhou L.H. Co-Graft of Bone Marrow Stromal Cells and Schwann Cells Into Acellular Nerve Scaffold for Sciatic Nerve Regeneration in Rats. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 73(8): 1651–1660. DOI: 10.1016/j.joms.2015.02.013
3. Ronchi G., Morano M., Fregnan F., Pugliese P., Crosio A., Tos P., Geuna S., Haastert-Talini K., Gambarotta G. The Median Nerve Injury Model in Pre-clinical Research — A Critical Review on Benefits and Limitations. *Front. Cell Neurosci.* 2019; 13: 288. DOI: 10.3389/fncel.2019.00288
4. Zhang Y.R., Ka K., Zhang G.C., Zhang H., Shang Y., Zhao G.Q., Huang W.H. Repair of peripheral nerve defects with chemically extracted acellular nerve allografts loaded with neurotrophic factors-transfected bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10(9): 1498–1506. DOI: 10.4103/1673-5374.165523
5. Li Y.J., Zhao B.L., Lv H.Z., Qin Z.G., Luo M. Acellular allogeneic nerve grafting combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for the repair of long-segment sciatic nerve defects: biomechanics and validation of mathematical models. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11(8): 1322–1326. DOI: 10.4103/1673-5374.189198
6. Kaizawa Y., Kakinoki R., Ikeguchi R., Ohta S., Noguchi T., Takeuchi H., Oda H., Yurie H., Matsuda S. A Nerve Conduit Containing a Vascular Bundle and Implanted With Bone Marrow Stromal Cells and Decellularized Allogeneic Nerve Matrix. *Cell Transplant.* 2017; 26(2): 215–228. DOI: 10.3727/096368916X692951
7. Meder T., Prest T., Skillen C., Marchal L., Ypanqui V.T., Soletti L., Gardner P., Cheetham J., Brown B.N. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen. Med.* 2021; 6(1): 69. DOI: 10.1038/s41536-021-00174-8
8. Karimi Khezri M., Turkkan A., Koc C., Salman B., Levent P., Cakir A., Kafa I.M., Cansev M., Bekar A. Uridine treatment improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Turk. Neurosurg.* 2021. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.36142-21.2
9. Wang Y., Li W.Y., Jia H., Zhai F.G., Qu W.R., Cheng Y.X., Liu Y.C., Deng L.X., Guo S.F., Jin Z.S. KLF7-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration. *Neuroscience*. 2017; 340: 319–332. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.069
10. Xiang F., Wei D., Yang Y., Chi H., Yang K., Sun Y. Tissue-engineered nerve graft with tetramethylpyrazine for repair of sciatic nerve defects in rats. *Neurosci. Lett.* 2017; 638: 114–120. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.
11. Wang H., Wu J., Zhang X., Ding L., Zeng Q. Study of synergistic role of allogeneic skin-derived precursor differentiated Schwann cells and heregulin-1 β in nerve regeneration with an acellular nerve allograft. *Neurochem. Int.* 2016; 97: 146–153. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.04.003
12. Nicolai E.N., Settell M.L., Knudsen B.E., McConico A.L., Gosink B.A., Trevathan J.K., Baumgart I.W., Ross E.K., Pelot N.A., Grill W.M., Gustafson K.J., Shoffstall A.J., Williams J.C., Ludwig K.A. Sources of off-target effects of vagus nerve stimulation using the helical clinical lead in domestic pigs. *J. Neural. Eng.* 2020; 17(4): 046017. DOI: 10.1088/1741-2552/ab9db8
13. Silveira C., Brunton E., Spendiff S., Nazarpour K. Influence of nerve cuff channel count and implantation site on the separability of afferent ENG. *J. Neural. Eng.* 2018; 15(4): 046004. DOI: 10.1088/1741-2552/aabca0
14. Werdin F., Grüssinger H., Jaminet P., Kraus A., Manoli T., Danker T., Guenther E., Haerle M., Schaller H.E., Sinis N. An improved electrophysiological method to study peripheral nerve regeneration in rats. *J. Neurosci. Methods*. 2009; 182(1): 71–77. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.05.017
15. Kent A.R., Grill W.M. Model-based analysis and design of nerve cuff electrodes for restoring bladder function by selective stimulation of the pudendal nerve. *J. Neural. Eng.* 2013; 10(3): 036010. DOI: 10.1088/1741-2560/10/3/036010
16. Chu J.U., Song K.I., Han S., Lee S.H., Kim J., Kang J.Y., Hwang D., Suh J.K., Choi K., Youn I. Improvement of signal-to-interference ratio and signal-to-noise ratio in nerve cuff electrode systems. *Physiol. Meas.* 2012; 33(6): 943–967. DOI: 10.1088/0967-3334/33/6/943
17. Sabetian P., Popovic M.R., Yoo P.B. Optimizing the design of bipolar nerve cuff electrodes for improved recording of peripheral nerve activity. *J. Neural. Eng.* 2017; 14(3): 036015. DOI: 10.1088/1741-2552/aa6407

18. Davis T.T., Day T.F., Bae H.W., Rasouli A. Femoral Neurogram Before Transposas Spinal Access at L4-5 Intervertebral Disk Space: A Proposed Screening Tool. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2015; 28(7): E400–E404. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31829cc16c
19. Koh R.G.L., Zariffa J., Jabban L., Yen S.C., Donaldson N, Metcalfe BW. Tutorial: a guide to techniques for analysing recordings from the peripheral nervous system. *J. Neural. Eng.* 2022; 19(4). DOI: 10.1088/1741-2552/ac7d74
20. van Neck J.W., de Kool B.S., Hekking-Weijma J., Walbeehm E.T., Visser G.H., Blok J.H. Histological validation of ultrasound-guided neurography in early nerve regeneration. *Muscle. Nerve.* 2009; 40(6): 967–975. DOI: 10.1002/mus.21405
21. Tan D.W., Schiefer M.A., Keith M.W., Anderson J.R., Tyler J., Tyler D.J. A neural interface provides long-term stable natural touch perception. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(257): 257ra138. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008669
22. Horcholle-Bossavit G., Quenet B. Methods for frequency and correlation analyses of neurograms. *MethodsX.* 2021; 8: 101258. DOI: 10.1016/j.mex.2021.101258
23. Provitera V., Piscosquito G., Manganelli F., Mozzillo S., Caporaso G., Stancanelli A., Borreca I., Di Caprio G., Santoro L., Nolano M. A Model to Study Myelinated Fiber Degeneration and Regeneration in Human Skin. *Ann. Neurol.* 2020; 87(3): 456–465. DOI: 10.1002/ana.25662
24. Silverman H.A., Stiegler A., Tsaava T., Newman J., Steinberg B.E., Masi E.B., Robbiati S., Bouton C., Huerta P.T., Chavan S.S., Tracey K.J. Standardization of methods to record Vagus nerve activity in mice. *Bioelectr. Med.* 2018; 4: 3. DOI: 10.1186/s42234-018-0002-y
25. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. Анализ выживаемости и частотно-пространственного распределения электроэнцефалографических показателей крыс при глобальной ишемии головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 1(2): 43–49. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-43-49

REFERENCES

1. Pedrini F.A., Boriani F., Bolognesi F., Fazio N., Marchetti C., Baldini N. Cell-Enhanced Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *Neurosurgery.* 2019; 85(5): 575–604. DOI: 10.1093/neuros/nyy374
2. Zhou L.N., Zhang J.W., Liu X.L., Zhou L.H. Co-Graft of Bone Marrow Stromal Cells and Schwann Cells Into Acellular Nerve Scaffold for Sciatic Nerve Regeneration in Rats. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 73(8): 1651–1660. DOI: 10.1016/j.joms.2015.02.013
3. Ronchi G., Morano M., Fregnan F., Pugliese P., Crosio A., Tos P., Geuna S., Haastert-Talini K., Gambarotta G. The Median Nerve Injury Model in Pre-clinical Research — A Critical Review on Benefits and Limitations. *Front. Cell Neurosci.* 2019; 13: 288. DOI: 10.3389/fncel.2019.00288
4. Zhang Y.R., Ka K., Zhang G.C., Zhang H., Shang Y., Zhao G.Q., Huang W.H. Repair of peripheral nerve defects with chemically extracted acellular nerve allografts loaded with neurotrophic factors-transfected bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10(9): 1498–1506. DOI: 10.4103/1673-5374.165523
5. Li Y.J., Zhao B.L., Lv H.Z., Qin Z.G., Luo M. Acellular allogeneic nerve grafting combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for the repair of long-segment sciatic nerve defects: biomechanics and validation of mathematical models. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11(8): 1322–1326. DOI: 10.4103/1673-5374.189198
6. Kaizawa Y., Kakinoki R., Ikeguchi R., Ohta S., Noguchi T., Takeuchi H., Oda H., Yurie H., Matsuda S. A Nerve Conduit Containing a Vascular Bundle and Implanted With Bone Marrow Stromal Cells and Decellularized Allogenic Nerve Matrix. *Cell Transplant.* 2017; 26(2): 215–228. DOI: 10.3727/096368916X692951
7. Meder T., Prest T., Skillen C., Marchal L., Ypanqui V.T., Soletti L., Gardner P., Cheetham J., Brown B.N. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen. Med.* 2021; 6(1): 69. DOI: 10.1038/s41536-021-00174-8
8. Karimi Khezri M., Turkkan A., Koc C., Salman B., Levent P., Cakir A., Kafa I.M., Cansev M., Bekar A. Uridine treatment improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Turk. Neurosurg.* 2021. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.36142-21.2
9. Wang Y., Li W.Y., Jia H., Zhai F.G., Qu W.R., Cheng Y.X., Liu Y.C., Deng L.X., Guo S.F., Jin Z.S. KLF7-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration. *Neuroscience.* 2017; 340: 319–332. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.069
10. Xiang F., Wei D., Yang Y., Chi H., Yang K., Sun Y. Tissue-engineered nerve graft with tetramethylpyrazine for repair of sciatic nerve defects in rats. *Neurosci. Lett.* 2017; 638: 114–120. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.
11. Wang H., Wu J., Zhang X., Ding L., Zeng Q. Study of synergistic role of allogenic skin-derived precursor differentiated Schwann cells and heregulin-1 β in nerve regeneration with an acellular nerve allograft. *Neurochem. Int.* 2016; 97: 146–153. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.04.003
12. Nicolai E.N., Settell M.L., Knudsen B.E., McConico A.L., Gosink B.A., Trevathan J.K., Baumgart I.W., Ross E.K., Pelot N.A., Grill W.M., Gustafson K.J., Shoffstall A.J., Williams J.C., Ludwig K.A. Sources of off-target effects of vagus nerve stimulation using the helical clinical lead in domestic pigs. *J. Neural.*

- Eng. 2020; 17(4): 046017. DOI: 10.1088/1741-2552/ab9db8
13. Silveira C., Brunton E., Spendiff S., Nazarpour K. Influence of nerve cuff channel count and implantation site on the separability of afferent ENG. *J. Neural. Eng.* 2018; 15(4): 046004. DOI: 10.1088/1741-2552/aabca0
14. Werdin F., Grüssinger H., Jaminet P., Kraus A., Manoli T., Danker T., Guenther E., Haerle M., Schaller H.E., Sinis N. An improved electrophysiological method to study peripheral nerve regeneration in rats. *J. Neurosci. Methods.* 2009; 182(1): 71–77. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.05.017
15. Kent A.R., Grill W.M. Model-based analysis and design of nerve cuff electrodes for restoring bladder function by selective stimulation of the pudendal nerve. *J. Neural. Eng.* 2013; 10(3): 036010. DOI: 10.1088/1741-2560/10/3/036010
16. Chu J.U., Song K.I., Han S., Lee S.H., Kim J., Kang J.Y., Hwang D., Suh J.K., Choi K., Youn I. Improvement of signal-to-interference ratio and signal-to-noise ratio in nerve cuff electrode systems. *Physiol. Meas.* 2012; 33(6): 943–967. DOI: 10.1088/0967-3334/33/6/943
17. Sabetian P., Popovic M.R., Yoo P.B. Optimizing the design of bipolar nerve cuff electrodes for improved recording of peripheral nerve activity. *J. Neural. Eng.* 2017; 14(3): 036015. DOI: 10.1088/1741-2552/aa6407
18. Davis T.T., Day T.F., Bae H.W., Rasouli A. Femoral Neurogram Before Transpedicular Spinal Access at L4–5 Intervertebral Disk Space: A Proposed Screening Tool. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2015; 28(7): E400–E404. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31829cc16c
19. Koh R.G.L., Zariffa J., Jabban L., Yen S.C., Donaldson N., Metcalfe B.W. Tutorial: a guide to techniques for analysing recordings from the peripheral nervous system. *J. Neural. Eng.* 2022; 19(4). DOI: 10.1088/1741-2552/ac7d74
20. van Neck J.W., de Kool B.S., Hekking-Weijma J., Walbeehm E.T., Visser G.H., Blok J.H. Histological validation of ultrasound-guided neurography in early nerve regeneration. *Muscle. Nerve.* 2009; 40(6): 967–975. DOI: 10.1002/mus.21405
21. Tan D.W., Schiefer M.A., Keith M.W., Anderson J.R., Tyler J., Tyler D.J. A neural interface provides long-term stable natural touch perception. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(257): 257ra138. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008669
22. Horcholle-Bossavit G., Quenet B. Methods for frequency and correlation analyses of neurograms. *MethodsX.* 2021; 8: 101258. DOI: 10.1016/j.mex.2021.101258
23. Provitera V., Piscosquito G., Manganelli F., Mozzillo S., Caporaso G., Stancanelli A., Borreca I., Di Caprio G., Santoro L., Nolano M. A Model to Study Myelinated Fiber Degeneration and Regeneration in Human Skin. *Ann. Neurol.* 2020; 87(3): 456–465. DOI: 10.1002/ana.25662
24. Silverman H.A., Stiegler A., Tsaava T., Newman J., Steinberg B.E., Masi E.B., Robbiati S., Bouton C., Huerta P.T., Chavan S.S., Tracey K.J. Standardization of methods to record Vagus nerve activity in mice. *Bioelectron. Med.* 2018; 4: 3. DOI: 10.1186/s42234-018-0002-y
25. Gantsgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S. Survival analysis and spatial-frequency distribution of eeg-indices in rats' global cerebral ischemia. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; 1(2): 43–49. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-43-49

ВКЛАД АВТОРОВ

Покровский В.М.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

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.

Арделян А.Н.

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.

Ташу Б.С.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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.

Арутюнян Н.А.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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.

Щербаков О.Я.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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.

Пилипенко С.С.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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.

Почешхова Д.А.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Pokrovskiy V.M.

Conceptualization — 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.

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

Ardelyan A.N.

Conceptualization — concept statement; statement or 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; preparation of a manuscript for publication.

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

Tashu B.S.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

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

Arutyunyan N.A.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

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

Sherbakov O.Y.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

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

Pilipenko S.S.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

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

Pocheshkova D.A.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Покровский Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>

Арделян Александр Николаевич — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

Ташу Бэла Султанмуратовна — студентка 6-го курса, лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5604-422X>

Арутюнян Нанар Армоевна — ассистент кафедры нормальной анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9045-0280>

Щербаков Олег Ярославович — студент 3-го курса, лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2317-8309>

Vladimir M. Pokrovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Normal Physiology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>

Alexandr N. Ardelyan — Cand. Sci. (Med.); Assistant of the Department of Normal Physiology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

Bela S. Tashu — Student of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5604-422X>

Nanar A. Arutyunyan — Assistant of the Department of Normal Anatomy of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9045-0280>

Oleg Y. Sherbakov — Student of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2317-8309>

Пилипенко Станислав Сергеевич* — аспирант кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: miker-s@mail.com; тел.: +7 (918) 316-10-62;

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

<https://orcid.org/0000-0002-8906-2990>

Почешхова Дарина Алиевна — студентка 6-го курса, лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1618-4655>

Stanislav S. Pilipenko* — graduate student of the Department of Normal Physiology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian.

Contact information: e-mail: miker-s@mail.com; tel.: +7 (918) 316-10-62;

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

<https://orcid.org/0000-0002-8906-2990>

Darina A. Pocheshkhova — Student of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1618-4655>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

