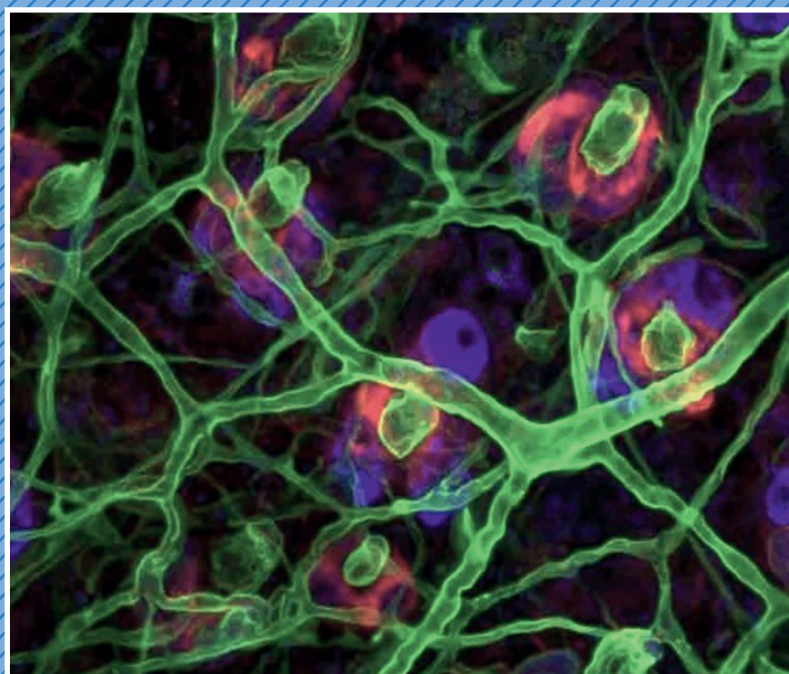


ISSN 2658-6584
eISSN 2658-6576

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2023
Volume 8
4

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2023, VOLUME 8, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый

научно-практический журнал

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2),
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия —

http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru.

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Статьи просьба направлять по адресу: avas7@mail.ru
Please send articles to: avas7@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5. Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 16,5. Circulation 100. Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 162. Дата выхода 29.12.2023.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100.
Order 162. Release date 29.12.2023.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия:

Главный редактор

д. м. н., профессор **А.Г. Васильев**
(Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора

д. м. н., профессор **Н.Р. Карелина**
(Санкт-Петербург)

Технический редактор

М.А. Пахомова

д. м. н., профессор **И.А. Виноградова**
(Петрозаводск)

д. м. н., профессор **Е.В. Зиновьев**
(Санкт-Петербург)

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. **А.М. Иванов**
(Санкт-Петербург)

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. **Е.Н. Имянитов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **К.Л. Козлов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н. профессор **А.С. Колбин**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **А.М. Королюк**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **С.А. Лытаев**
(Санкт-Петербург)

д. б. н., профессор **А.Т. Марьянович**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **Д.С. Медведев**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **Г.Л. Микиртичан**
(Санкт-Петербург)

д. б. н., профессор **А.А. Миронов** (Италия)

д. м. н., профессор **И.Б. Михайлов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **В.И. Николаев**
(Санкт-Петербург)

д. б. н., профессор **В.О. Полякова**
(Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор **А.М. Савичева**
(Санкт-Петербург)

к. м. н., доцент **Л.П. Чурилов**
(Санкт-Петербург)

д. м. н. профессор **П.Д. Шабанов**
(Санкт-Петербург)

Editorial Board:

Head Editor

Professor **A.G. Vasiliev**, MD, PhD
(Saint Petersburg)

Head Editor-in-Chief

Professor **N.R. Karelina**, MD, PhD
(Saint Petersburg)

Technical Editor

M.A. Pahomova

I.A. Vinogradova, MD, PhD, Prof.
(Petrozavodsk)

E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS
(Saint Petersburg)

E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS
(Saint Petersburg)

K.L. Kozlov, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.
(Saint Petersburg)

D.S. Medvedev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.
(Saint Petersburg)

A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

L.P. Churilov, MD, PhD
(Saint Petersburg)

P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.
(Saint Petersburg)

2023, ТОМ 8, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.О. Исмати, Е.В. Зиновьев,
Д.В. Костяков, Е.В. Ермилова,
Т.З. Гогохия, В.О. Сидельников фон Эссен,
А.В. Костякова, А.Г. Васильева

Возможности применения физиотерапевтических
методик лечения с целью профилактики
рестриктивных нарушений внешнего дыхания
у пациенток после эндопротезирования молочных желез..... 4

В.Г. Трегубов, И.З. Шубитидзе,
А.С. Парцернак, В.В. Яковлев,
В.Н. Цыган

Оптимизация диагностики желудочковых
нарушений ритма сердца: оценка динамики
регуляторно-адаптивного статуса 12

А.К. Иорданишвили

Изменение показателей стоматологического здоровья
за время обучения в военном вузе 20

А.В. Зачиняева, Я.В. Зачиняев, Д.П. Гладин,
И.А. Баранов, А.С. Набиева, О.Г. Горбунов, А.Н. Андреева

Оценка адгезивных свойств грибов рода *Candida*
на материалах, используемых в стоматологии..... 27

ОБЗОРЫ

Ю.А. Новосад, П.А. Першина,
М.С. Асадулаев, А.С. Шабунин,
И.С. Чустрак, В.В. Траксова,
А.С. Байдинова, Е.В. Зиновьев,
С.В. Виссарионов

Характеристика хондропластических материалов:
преимущества и недостатки 32

Р.В. Кorableв, А.Г. Васильев, Н.И. Тапильская,
Ю.Р. Рыжов, З.К. Эмиргазев, С.С. Пюрвеев,
Т.В. Брус, Ю.А. Таминкина,
А.А. Прохорычева

Механизмы миграции мезенхимальных стволовых клеток
и возможные стратегии их улучшения 45

ORIGINAL PAPERS

O.O. Ismati, E.V. Zinoviev,
D.V. Kostyakov, E.V. Ermilova,
T.Z. Gogokhiya, V.O. Sidelnikov von Essen,
A.V. Kostyakova, A.G. Vasilyeva

Possibilities of applying physiotherapeutic
treatment methods for the purpose of prevention
of restriction disorders of external respiratory
in patients after breast endoprosthetics..... 4

V.G. Tregubov, I.Z. Shubitidze,
A.S. Parcernyak, V.V. Yakovlev,
V.N. Tsygan

Optimization of ventricular arrhythmias
diagnostics: assessing the dynamics
of the regulatory-adaptive status 12

A.K. Iordanishvili

Changes in dental health indicators during the period
of study in a military university..... 20

A.V. Zachinyayeva, Ya.V. Zachinyayev, D.P. Gladin,
I.A. Baranov, A.S. Nabieva, O.G. Gorbunov, A.N. Andreeva

Evaluation of the genus *Candida* fungi adhesive properties
on the materials used in dentistry..... 27

REVIEWS

Yu.A. Novosad, P.A. Pershina,
M.S. Asadulaev, A.S. Shabunin,
I.S. Chustrac, V.V. Traxova,
A.S. Baidicova, E.V. Zinoviev,
S.V. Vissarionov

Characteristics of chondroplastic materials:
advantages and disadvantages..... 32

R.V. Korablev, A.G. Vasiliev, N.I. Tapilskaya,
J.R. Ryzhov, Z.K. Emirgaev, S.S. Pyurveev,
T.V. Brus, Yu.A. Taminkina,
A.A. Prokhorycheva

Mesenchymal stem cells migration mechanisms
and possible strategies for their improvement..... 45

А.А. Кучай, А.Н. Липин, Н.Н. Груздев, А.Г. Борисов, В.А. Ширин, М. Курач	A.A. Kuchay, A.N. Lipin, N.N. Gruzdev, A.G. Borisov, V.A. Shiran, M. Kurach
Заболевание периферических артерий нижних конечностей: современная эпидемиология, руководство и перспективные направления (научное сочинение) 54	Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement)..... 54
Е.В. Андрусенко, А.Д. Гершон, Р.И. Глушаков	E.V. Andrusenko, A.D. Gershon, R.I. Glushakov
Глубокие эвтектические растворители — новый способ трансдермальной доставки лекарств 65	Deep eutectic solvents — a new method for transdermal drug delivery 65
Е.В. Кожадей, А.Г. Васильев	E.V. Kozhadey, A.G. Vasiliev
Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами: дефиниции, современные представления, патофизиологические механизмы, факторы риска, диагностика 74	Post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth: definitions, modern concepts, pathophysiological mechanisms, risk factors, diagnosis 74
А.А. Прохорычева, А.П. Трашков, А.Г. Васильев	A.A. Prokhorycheva, A.P. Trashkov, A.G. Vasiliev
Патофизиологические особенности изменения глиальных клеток и маркеры повреждения тканей мозга при черепно-мозговой травме..... 85	Pathophysiological features of glial cell changes and markers of brain tissues damage in TBI 85
В.С. Федоров, Н.В. Ремизова, М.А. Шевцов	V.S. Fedorov, N.V. Remizova, M.A. Shevtsov
Шаперон: историческая перспектива и современные представления 95	Chaperome: historical perspective and current concepts 95

ЛЕКЦИИ

Д.П. Гладин, Н.С. Козлова, И.А. Эйдельштейн, А.А. Мартинович, Д.Г. Борухович, Н.П. Кириллова, А.В. Зачиняева, А.Н. Андреева, М.Ю. Комиссарова	D.P. Gladin, N.S. Kozlova, I.A. Edelstein, A.A. Martinovich, D.G. Borukhovich, N.P. Kirillova, A.V. Zachinyaeva, A.N. Andreeva, M.Yu. Komissarova
Микоплазмы. Биологические свойства (лекция) 103	Mycoplasmas. Biological properties (lecture) 103

ПЕРСОНАЛИИ

Л.Ю. Артюх, И.Н. Соколова, О.Ю. Смирнова, А.Р. Хисамутдинова, Е.В. Торопкова, И.И. Могилева, А.А. Миронов, А.Г. Васильев	L.Yu. Artyukh, I.N. Sokolova, O.Yu. Smirnova, A.R. Hisamutdinova, E.V. Toropkova, I.I. Mogileva, A.A. Mironov, A.G. Vasiliev
Карелина Наталья Рафаиловна — выдающийся советский и российский ученый-анатом 116	Natalia R. Karelina is an outstanding Soviet and Russian anatomist 116

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 128	Rules for authors 128
-------------------------------	-----------------------------

LECTURES

PERSONALITIES

INFORMATION

DOI: 10.56871/RBR.2023.30.97.001
УДК 616-08-031.84

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДИК ЛЕЧЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСТРИКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

© Одилжон Обидович Исмат¹, Евгений Владимирович Зиновьев^{2, 3},
Денис Валерьевич Костяков^{2, 4}, Евгения Валерьевна Ермилова², Тамара Зауровна Гогохия²,
Владимир Олегович Сидельников фон Эссен², Анна Витальевна Костякова²,
Анастасия Григорьевна Васильева³

¹ Самаркандский медицинский университет. 140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Тимура, 18

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе.
192242, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. E-mail: kosdv@list.ru ORCID ID: 0000-0001-5687-7168 SPIN: 9966-5821

Для цитирования: Исмат О.О., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Ермилова Е.В., Гогохия Т.З., Сидельников фон Эссен В.О., Костякова А.В., Васильева А.Г. Возможности применения физиотерапевтических методик лечения с целью профилактики рестриктивных нарушений внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.30.97.001>

Поступила: 06.09.2023

Одобрена: 02.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. Имплантация инородных силиконовых имплантов во время эндопротезирования молочных желез сопровождается структурными и функциональными изменениями окружающих тканей. Развивающееся хроническое воспаление, фиброз, выраженный болевой синдром и компрессионное воздействие импланта приводит к выраженным рестриктивным нарушениям функций внешнего дыхания, снижающим качество жизни пациентки в послеоперационном периоде. Одним из возможных путей решения данной проблемы является применение электромагнитного поля с частотой 448 кГц. **Цель исследования** — оценить эффективность физиотерапевтических методик воздействия в качестве методов профилактики рестриктивных нарушений внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез. **Материалы и методы.** Исследование основано на результатах обследования 89 лиц женского пола, перенесших эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами. Все женщины были разделены на 4 группы с учетом подхода к использованию физиотерапевтического метода воздействия. В ходе исследования оценивалась частота дыхания, жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, пиковая объемная скорость выдоха. **Результаты.** Установлено, что у всех пациенток в раннем послеоперационном периоде отмечалось нарушение функций внешнего дыхания в среднем на 30% от референсных значений. Комбинированное использование электрофизиологического воздействия и ботулотоксина позволило снизить частоту выявленных нарушений дыхательной системы. К седьмым суткам лечения частота одышки, а также величина отклонения от нормы жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха оказались меньше, соответственно, в 12,3 раза, в 6,4 раза, в 8,7 раза и в 8,1 раза по сравнению с контролем. **Заключение.** Комплекс профилактических мероприятий, включающий электрофизиологическую терапию, позволяет достоверно повысить эффективность

восстановления функций внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез в первую неделю после операции.

Ключевые слова: эндопротезирование молочных желез; нарушения внешнего дыхания; спирометрия; ботулотоксин; электрофизиологическое воздействие.

POSSIBILITIES OF APPLYING PHYSIOTHERAPEUTIC TREATMENT METHODS FOR THE PURPOSE OF PREVENTION OF RESTRICTIONAL DISORDERS OF EXTERNAL RESPIRATORY IN PATIENTS AFTER BREAST ENDOPROSTHETICS

© Odiljon O. Ismati¹, Evgeniy V. Zinoviev^{2,3}, Denis V. Kostyakov^{2,4}, Evgenia V. Ermilova², Tamara Z. Gogokhiya², Vladimir O. Sidelnikov von Essen², Anna V. Kostyakova², Anastasia G. Vasilyeva³

¹ Samarkand State Medical University. Amir Timur st., 18, Samarkand, Uzbekistan, 140100

² Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldze research institute of emergency medicine. Budapestskaia st., 3, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 192242

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

⁴ Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7-9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher in the Department of thermal injuries Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldze research institute of emergency medicine. E-mail: kosdv@list.ru ORCID ID: 0000-0001-5687-7168 SPIN: 9966-5821

For citation: Ismati OO, Zinoviev EV, Kostyakov DV, Ermilova EV, Gogokhiya TZ, Sidelnikov von Essen VO, Kostyakova AV, Vasilyeva AG.

Possibilities of applying physiotherapeutic treatment methods for the purpose of prevention of restrictional disorders of external respiratory in patients after breast endoprosthetics // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):4-11. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.30.97.001>

Received: 06.09.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Implantation of foreign silicone implants during breast replacement is accompanied by structural and functional changes in the surrounding tissues. Developing chronic inflammation, fibrosis, severe pain and the compression effect of the implant lead to severe restrictive disorders of external respiration functions, reducing the patient's quality of life in the postoperative period. One of the possible ways to solve this problem is to use an electromagnetic field with a frequency of 448 kHz. **Purpose of the study:** to evaluate the effectiveness of physiotherapeutic methods of influence as methods for the prevention of restrictive disorders of external respiration in patients after breast replacement. **Materials and methods.** The study is based on the results of a survey of 89 females who underwent breast replacement with silicone implants. All women were divided into 4 groups, taking into account the approach to the use of physiotherapy. The study assessed respiratory rate, vital capacity, forced vital capacity, formed expiratory volume in the first second, and peak expiratory volumetric flow rate. **Results.** It was found that all patients in the early postoperative period had impairment of external respiratory function by an average of 30% of the reference values. The combined use of electrophysiological effects and botulinum toxin made it possible to reduce the frequency of identified respiratory system disorders. By the 7th day of treatment, the frequency of shortness of breath, as well as the magnitude of the deviation from the norm of vital capacity of the lungs, forced vital capacity of the lungs and forced expiratory volume were less, respectively, by 12.3 times, 6.4 times, 8.7 times, 8.1 times compared to control. **Conclusion.** A set of preventive measures, including electrophysiological therapy, can significantly increase the efficiency of restoration of external respiratory functions in patients after breast replacement in the first week after surgery.

Key words: breast replacement; external respiration disorders; spirometry; botulinum toxin; electrophysiological effects.

ВВЕДЕНИЕ

Эндопротезирование молочных желез в настоящее время является одной из наиболее востребованных хирургических вмешательств в эстетической медицине [6]. Ежегодно в

клиниках пластической хирургии не только в нашей стране, но и за рубежом выполняется не менее 100 тысяч операций с применением силиконовых имплантов. При этом данные показатели не имеют тенденции к снижению и неуклонно растут [4].

Увеличение объема молочных желез и изменение их профиля основано на использовании имплантов, в большинстве случаев на гидрогелевой силиконовой основе [8]. Установка последних в области грудной клетки обуславливает ряд возможных физиологических и функциональных изменений, зачастую приводящих к патологическим состояниям, например пневмонитам. В исследовании V.S. Paredes и соавт. (2010) продемонстрировано, что примерно у трети пациенток, которым было выполнено эндопротезирование молочных желез с использованием силиконовых имплантов, в первую неделю после операции определялись участки инфильтративных изменений паренхимы легких [10]. При этом отмечался хронический воспалительный процесс в тканях, окружающих инородный имплант, что является закономерной реакцией организма. Это способствует фиброзной инкапсуляции силикона и фиброзу легочной ткани с участием макрофагов, Т-клеток, а также активных В-лимфоцитов [1, 7].

Болевой синдром, являющийся ожидаемым следствием хирургического вмешательства, представляет собой одну из наиболее значимых проблем при эндопротезировании молочных желез. Травматизация анатомических структур, а также избыточное перерастяжение тканей способствуют развитию постоянной болевой импульсации, которая может сохраняться в течение нескольких лет после операции [11]. Это приводит к снижению психического здоровья пациенток и их удовлетворенности от эндопротезирования молочных желез.

Патологическое изменение мягких тканей, окружающих силиконовый имплант, а также паренхимы легких в совокупности с хирургическими манипуляциями в области грудной клетки обуславливают выраженные рестриктивные нарушения функций внешнего дыхания [9]. При этом компрессионное воздействие инородного тела в области грудной клетки потенцирует данные изменения, приводя к развитию новых звеньев патогенеза с объединением последних в порочные круги. Многочисленные результаты спирографических исследований пациенток после эндопротезирования молочных желез демонстрируют значимое уменьшение среди всех доступных показателей внешнего дыхания [3]. Невозможность обеспечения нормальной вентиляции легких снижает качество жизни пациенток как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах [2].

Одним из возможных путей ускоренного купирования воспалительных изменений тканей и болевого синдрома после эндопротезирования молочных желез является использование электромагнитного воздействия частотой 448 кГц, которая активизирует ионный обмен, в результате чего естественные регенерационные процессы в клетках протекают значительно эффективнее. Такие физиотерапевтические аппараты обеспечивают в послеоперационном периоде восстановление электрического потенциала клеточной мембраны, улучшают ее проницаемость, активируют выработку коллагена; улучшают микроциркуляцию и трофику тканей; оказывают противоотечный эффект, способствуют реорганизации гематом, а также пролиферации стволовых клеток [5]. Указанные свой-

ства представляют особый интерес в свете их применения в качестве профилактики рестриктивных нарушений внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования груди.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность физиотерапевтических методик воздействия в качестве методов профилактики рестриктивных нарушений внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки возможностей применения физиотерапевтических методик воздействия в качестве профилактических мер развития рестриктивных нарушений внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез проведено открытое, рандомизированное, моноцентровое, проспективное исследование. Настоящая работа основывается на результатах 89 эндопротезирований с использованием силиконовых имплантов, выполненных в отделении пластической хирургии клиники «Relax Med Servis», Самарканд, Республика Узбекистан, в период с 2021 по 2023 гг.

Пациентки включались в исследование на основании следующих критериев: возраст от 25 до 50 лет, наличие клинически значимой гипомастии, асимметрии молочных желез; отсутствие ранее операций в области груди и молочных желез, добровольное согласие пациентки на участие в научном исследовании по оценке эффективности реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде.

Исключение из исследования осуществлялось при следующих условиях: возраст до 25 и более 50 лет, наличие хронических инфекционных заболеваний, а также их обострение; ишемическая болезнь сердца, обструктивные заболевания легких, дыхательная недостаточность любой степени, кожные инфекционные и неинфекционные заболевания в области груди, гипер- и гипокоагуляция; ВИЧ, перенесенные гепатиты В, С, туберкулез, беременность любого срока, лактация, использование кардиостимуляторов, тромбофлебит, отказ от добровольного согласия на участие в научном исследовании по оценке эффективности реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде.

Все пациентки были разделены на 4 группы исследования с учетом пред- и послеоперационного ведения: введение ботулотоксина типа А в *musculus pectoralis major* за 14 суток до эндопротезирования (n=23), введение ботулотоксина типа А в *musculus pectoralis major* за 14 суток до эндопротезирования с последующим физиотерапевтическим воздействием аппаратом INDIBA в течение первой недели после операции (n=24), введение 0,9% натрия хлорида в *musculus pectoralis major* за 14 суток до эндопротезирования с последующим физиотерапевтическим воздействием аппаратом INDIBA в течение первой недели после операции (n=22), введение 0,9% натрия

хлорида в *musculus pectoralis major* за 14 суток до эндопротезирования (контроль, $n=20$).

Введение ботулотоксина типа А «Ботокс» по 100 ЕД с каждой стороны в концентрации 1 к 25 осуществляли в 10 условных мышечных секторах, представленных на рисунке 1. Количество препарата, вводимого в одну точку, не превышало 2,5 мл, 0,9% раствор натрия хлорида инъецировался по аналогичной методике.

Электрофизиологическое воздействие на область грудной клетки осуществлялось с использованием аппарата INDIBA active 801 (Испания). Процедура радиочастотной клеточной электротерапии проводилась с частотой 448 кГц в емкостном режиме в течение 15 минут ежедневно на протяжении первой недели после операции.

Оценка внешнего дыхания выполнялась путем измерения показателей спирометрии за день до эндопротезирования молочных желез, а также на первые и седьмые сутки после операции. Инструментальное исследование реализовывалось с использованием микропроцессорного портативного спирографа СМП-21/01-Р-Д (ООО «НПП Монитор», Россия). Регистрацию и анализ динамических показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких выдоха (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) осуществляли в соответствии с рекомендациями МОО «Российское респираторное общество».

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Оценка значимости различий осуществлялась с использованием параметрического критерия t-Стьюдента. Принадлежность выборок к нормальному рас-

пределению определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Альтернативная гипотеза принималась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа показателей внешнего дыхания и параметров спирограмм 89 пациенток было установлено, что эндопротезирование молочных желез с помощью силиконовых имплантов в первые сутки после травмы способствовало развитию тахипноэ в 59,5% наблюдений. Ко вторым суткам анализируемый показатель снижался до 40,4% случаев (32 пациентки) и достигал минимального значения к исходу недели — 9 пациенток, или 10,1% наблюдений.

Исследование параметров ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС у всех пациенток в первые сутки после эндопротезирования молочных желез свидетельствовало об их значимом снижении, соответственно, на 26,8, 31,1, 29,2 и 25,3% ($p < 0,05$). В течение следующей недели наблюдения происходило уменьшение выраженности нарушений. Оцениваемые показатели уменьшались лишь на 8,9, 11,2, 7,4 и 13,2% ($p > 0,05$) (табл. 1).

Углубленный анализ данных, представленных в таблице 1, позволяет сделать вывод о том, что уменьшение дыхательных объемов и параметров функции внешнего дыхания, определяемых в первые 24 часа после эндопротезирования молочных желез, являются следствием рестриктивных нарушений, характеризующихся интенсивным болевым синдромом и ограниченной экскурсией грудной клетки силиконовым имплантом.

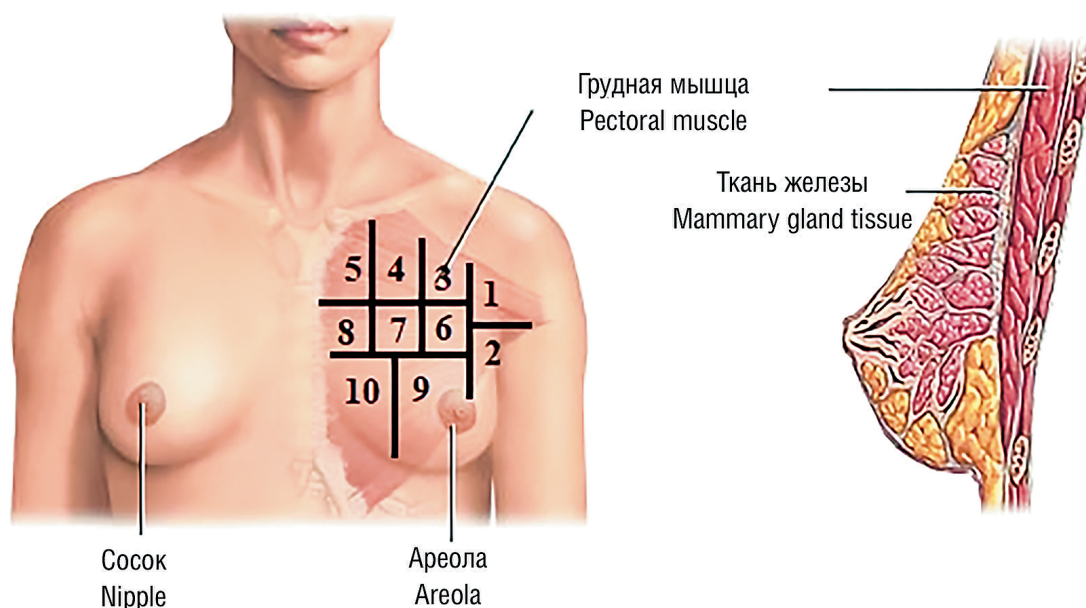


Рис. 1. Схема инъекционного введения ботулотоксина типа А и 0,9% натрия хлорида в *musculus pectoralis major*

Fig. 1. Scheme of injection of botulinum toxin type A and saline solution into the *musculus pectoralis major*

Таблица 1

Параметры спирометрии в первую неделю после эндопротезирования молочных желез

Table 1

Spirometry parameters in the first week after breast replacement

Анализируемые параметры / Studied parameters	Величина анализируемых параметров в группе / The value of the analyzed parameters in the group			
	срок, сут / duration, days	среднее, M±m / average, M±m	число наблюдений (%) / number of observations (%)	
			в норме / normal	вне нормы / not normal
Частота дыхания, л / Respiration rate, l	1	23,3±2,4	36 (40,5)	53 (59,5)
	7	18,4±2,5	80 (89,9)	9 (10,1)
Жизненная емкость легких, л / Vital capacity of the lungs, l	1	74,2±6,2	37 (41,6)	52 (58,4)
	7	83,1±7,8	64 (72,0)	25 (28,0)
Форсированная жизненная емкость легких, л / Forced life lung capacity, l	1	79,4±6,6	35 (39,3)	54 (60,7)
	7	85,1±7,3	66 (74,1)	25,9 (3,5)
Объем форсированного выдоха, л / Forced volume exhalation, l	1	65,1±5,1	40 (44,9)	49 (55,1)
	7	71,4±6,3	72 (80,8)	17 (19,2)
Пиковая объемная форсированная скорость выдоха, л/с / Peak volumetric forced expiratory flow, l/s	1	76,8±8,2	70 (78,7)	19 (21,3)
	7	80,2±6,3	81 (91,1)	8 (8,9)

Таблица 2

Результаты обследования дыхательной системы после эндопротезирования молочных желез

Table 2

Respiratory system examination results after breast replacement

Срок, сут / Duration, days	Подгруппа / Subgroup	Частота выявления нарушений, % / Frequency of detection of violations, %				
		одышки / dyspnea	жизненной емкости легких / vital capacity of the lungs	форсированной жизненной емкости легких / forced vital capacity	объема форсированного выдоха / forced expiratory volume	пиковой объемной форсированной скорости выдоха / peak forced expiratory volumetric flow rate
1	1	31,2	34,1	22,8	33,2	12,1
	2	35,4	32,2	24,5	31,2	13,6
	3	43,3	47,1	46,4	37,5	24,8
	4	96,4	98,1	96,1	100	34,5
7	1	18,4	16,8	18,4	21,1	0
	2	1,5	2,6	2,1	2,6	0
	3	23,1	26,3	21,5	19,4	0
	4	54,3	43,8	41,4	37,5	0
p между 1 и 2 / p between 1 and 2	1-е сут	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	7-е сут	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	0
p между 1 и 4 / p between 1 and 2	1-е сут	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
	7-е сут	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	0

Результаты оценки параметров внешнего дыхания и спирограмм в 4 группах пациентов, разделенных с учетом способа купирования патологических состояний, развивающихся после эндопротезирования молочных желез, представлены в таблице 2.

Результаты исследований, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что в первые 24 часа после выполненной операции по эстетическому эндопротезированию молочных желез в группе предварительного введения ботулотоксина типа А одышка констатировалась в 31,2% наблюдений. При этом ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС снизились минимум на 30% по сравнению с величинами до операции в 34,1, 22,8, 33,2 и 12,1% наблюдений. К седьмым суткам наблюдения отмечено восстановление указанных параметров относительно первых суток послеоперационного периода на 150–200% ($p < 0,05$).

При комбинированном применении ботулотоксина типа А с курсом электрофизиологического воздействия INDIBA частота выявляемых нарушений функции внешнего дыхания отличалась от величины аналогичных параметров в первой группе не более, чем на 8–14% ($p > 0,05$). К исходу недели частота одышки, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ оказались меньше, соответственно, в 12,3 раза ($p < 0,05$), в 6,4 раза ($p < 0,05$), в 8,7 раза ($p < 0,05$), в 8,1 раза ($p < 0,05$) относительно результатов, полученных в группе пациенток, которым вводили только ботулотоксин типа А.

В контрольной группе на обеих точках исследования в большинстве клинических наблюдений отмечались нарушения функций внешнего дыхания. На первые сутки послеоперационного периода частота одышки, а также величина параметров ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС были ниже нормативных значений минимум на 30%, соответственно, в 96,4, 98,1,

96,1, 100 и 34,5% наблюдений. На 7-е сутки исследования частота указанных нарушений снизилась практически вдвое, однако имела значимые статистические различия с показателями первой и второй групп исследования, где применялись ботулотоксин типа А и физиотерапевтическое воздействие INDIBA.

Отдельно были проанализированы результаты показателей внешнего дыхания и параметров спирограмм в третьей группе исследования, получавшей изолированное физиотерапевтическое лечение аппаратом INDIBA (табл. 3).

Результаты показателей спирограмм, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что на протяжении всего курса физиотерапии частота дыхания имела тенденцию к снижению до 19 в минуту относительно 22 в минуту, зафиксированных в группе пациенток, получавших плацебо ($p > 0,05$). После 7 суток электрофизиологического воздействия показатели ЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС оказались выше контроля лишь на 5, 4 и 5% соответственно ($p > 0,05$). С учетом полученных данных, на основании углубленного расчета с использованием t-критерия Стьюдента не выявлено статистически значимых различий в величинах параметров спирограмм в послеоперационном периоде после эндопротезирования груди с учетом электрофизиологического воздействия. Можно сделать заключение об отсутствии доказательного эффекта на функцию внешнего дыхания изолированного применения аппарата INDIBA в послеоперационном периоде в наших группах наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Эндопротезирование молочных желез сопровождается выраженными рестриктивными нарушениями функций

Таблица 3

Результаты обследования дыхательной системы через неделю после эндопротезирования молочных желез с учетом электрофизиологического воздействия

Table 3

Respiratory system examination results after a week after endoprosthetics of mammary glands, taking into account electrophysiological effects

Анализируемые параметры / Analyzed parameters	Средняя величина параметров при воздействии INDIBA / Average parameter values when exposed to INDIBA		Разность средних / Difference average	p
	есть yes	нет no		
Частота дыхания, л / Respiration rate, l	¹⁸ 19 ₂₁	²⁰ 22 ₂₃	–0,5 –1,0 _{0,5}	0,05
Жизненная емкость легких, л / Vital capacity of the lungs, l	⁷⁹ 81 ₈₂	⁷⁶ 77 ₇₉	–0,7 –0,6 _{0,8}	0,61
Объем форсированного выдоха, л / Forced volume exhalation, l	⁷⁷ 78 ₇₉	⁷⁴ 75 ₇₇	–0,1 –0,2 _{0,6}	0,06
Пиковая объемная форсированная скорость выдоха, л/с / Peak volumetric forced expiratory flow, l/sec	⁸² 83 ₈₅	⁷⁷ 79 ₈₀	–0,3 –0,2 _{0,7}	0,07

Примечание: границы 95% доверительных интервалов для медианы подстроочно.

Note: limits of 95% confidence intervals for the median line by line.

внешнего дыхания у пациенток в виде снижения жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за первую секунду и пиковой объемной скорости выдоха. Указанные изменения параметров спирометрии достигали наибольшего значения в первую неделю после эстетической операции.

2. Изолированное физиотерапевтическое лечение аппаратом INDIBA не оказывало существенного влияния на скорость восстановления функций внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез.

3. Комплекс профилактических мероприятий, основанный на введении ботулотоксина типа А в большую грудную мышцу перед операцией, а также курс противовоспалительной электрофизиологической терапии позволяют достоверно повысить скорость восстановления функций внешнего дыхания у пациенток после эндопротезирования молочных желез в первую неделю после операции.

4. Сочетанное применение ботулотоксина и одного из методов физиотерапии обеспечило как исчерпывающую денервацию *musculus pectoralis major*, так и эффективное противовоспалительное и метаболическое действие по отношению к травмированным при операции тканям, в результате развивался выраженный анальгетический эффект, на фоне отсутствия боли у пациенток закономерно не нарушались параметры системы внешнего дыхания в виде сохранения дыхательных объемов и безболезненных экскурсий груди в раннем послеоперационном периоде. Комбинированное использование физиотерапии с ботулотоксином оказалось эффективнее их изолированного применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali A., Picado O., Mathew P.J. et al. Risk Factors for Capsular Contracture in Alloplastic Reconstructive and Augmentation Mammoplasty: Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Database. *Aesthetic plastic surgery*. 2022; 1-5: 198–206.
2. Castillo J.P., Robledo A.M., Torres-Canchala L., Roa-Saldarriaga L. Gigantomastia as a Cause of Pulmonary Hypertension. *Archives of Plastic Surgery*. 2022; 49(03): 369–72.
3. Guliyeva G., Cheung J.Y., Avila F.R. et al. Effect of Reduction Mammoplasty on Pulmonary Function Tests: A Systematic Review. *Annals of Plastic Surgery*. 2021; 87(6): 694–8.
4. He J., Wang T., Dong J. Classification and management of polyacrylamide gel migration after injection augmentation mammoplasty: a preliminary report. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020; 44: 1516–21.
5. Hernández-Bule M.L., Paíno C.L., Trillo M.Á., Úbed A. Electric stimulation at 448 kHz promotes proliferation of human mesenchymal stem cells. *Cell Physiol. Biochem*. 2014; 34(5): 1741–55.
6. Hong P., Kim S.S., Jeong C. et al. Four-year interim results of the safety of augmentation mammoplasty using the motiva Ergonomix™ round silksurface: a multicenter, retrospective study. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2022; 45: 895–903.
7. Juan A.N., Li Y.U. Advancement of Complications Related to Augmentation Mammoplasty using Silicone Gel Prosthesis. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020; 2(1): 51–8.
8. Lupon E., Chaput B., Meresse T. Augmentation mammoplasty by superolateral thoracic flap: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021; 15(1): 1–7.
9. Nadeem M., Sahu A. Ultrasound guided surgery under Dilutional Local Anaesthesia and no sedation in breast cancer patients. *The Surgeon*. 2022; 18(2): 91–4.
10. Paredes V.S., Barcala F.G., Suarez A.J. Pneumonitis caused by silicone gel following breast implant rupture. *Irish J Med. Science*. 2010; 179(1): 141–5.
11. Williams D.C., Seifman M.A., Hunter-Smith D.J. Patient related outcome measures for breast augmentation mammoplasty: a systematic review. *Gland Surgery*. 2019; 8(4): 425.

REFERENCES

1. Ali A., Picado O., Mathew P.J. et al. Risk Factors for Capsular Contracture in Alloplastic Reconstructive and Augmentation Mammoplasty: Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Database. *Aesthetic plastic surgery*. 2022; 1-5: 198–206.



2. Castillo J.P., Robledo A.M., Torres-Canchala L., Roa-Saldarriaga L. Gigantomastia as a Cause of Pulmonary Hypertension. *Archives of Plastic Surgery*. 2022; 49(03): 369–72.
3. Guliyeva G., Cheung J.Y., Avila F.R. et al. Effect of Reduction Mammoplasty on Pulmonary Function Tests: A Systematic Review. *Annals of Plastic Surgery*. 2021; 87(6): 694–8.
4. He J., Wang T., Dong J. Classification and management of polyacrylamide gel migration after injection augmentation mammoplasty: a preliminary report. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020; 44: 1516–21.
5. Hernández-Bule M.L., Paíno C.L., Trillo M.Á., Úbed A. Electric stimulation at 448 kHz promotes proliferation of human mesenchymal stem cells. *Cell Physiol. Biochem*. 2014; 34(5): 1741–55.
6. Hong P., Kim S.S., Jeong C. et al. Four-year interim results of the safety of augmentation mammoplasty using the motiva Ergonomix™ round silksurface: a multicenter, retrospective study. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2022; 45: 895–903.
7. Juan A.N., Li Y.U. Advancement of Complications Related to Augmentation Mammoplasty using Silicone Gel Prosthesis. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020; 2(1): 51–8.
8. Lupon E., Chaput B., Meresse T. Augmentation mammoplasty by superolateral thoracic flap: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021; 15(1): 1–7.
9. Nadeem M., Sahu A. Ultrasound guided surgery under Dilutional Local Anaesthesia and no sedation in breast cancer patients. *The Surgeon*. 2022; 18(2): 91–4.
10. Paredes V.S., Barcala F.G., Suarez A.J. Pneumonitis caused by silicone gel following breast implant rupture. *Irish J Med. Science*. 2010; 179(1): 141–5.
11. Williams D.C., Seifman M.A., Hunter-Smith D.J. Patient related outcome measures for breast augmentation mammoplasty: a systematic review. *Gland Surgery*. 2019; 8(4): 425.

DOI: 10.56871/RBR.2023.33.93.002

УДК 616.124-008.3+616.127-07-085+612.17+616-035.1

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА: ОЦЕНКА ДИНАМИКИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНОГО СТАТУСА

© Виталий Германович Трегубов^{1, 2}, Иосиф Зурабович Шубитидзе³, Александр Сергеевич Парцерняк³, Владимир Валерьевич Яковлев³, Василий Николаевич Цыган³

¹ Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

² Краевая клиническая больница № 2. 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Иосиф Зурабович Шубитидзе — соискатель кафедры патологической физиологии.

E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4588-9515 SPIN: 4135-7596

Для цитирования: Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Парцерняк А.С., Яковлев В.В., Цыган В.Н. Оптимизация диагностики желудочковых нарушений ритма сердца: оценка динамики регуляторно-адаптивного статуса // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.33.93.002>

Поступила: 01.09.2023

Одобрена: 26.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. Критерии эффективности терапии желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС), как правило, учитывают лишь антиаритмическое действие фармакопрепаратов, что не соответствует представлению о персонализированном подходе в медицине. Наибольшей доказательной базой в лечении ЖНРС в настоящее время обладают бета-адреноблокаторы (БАБ). В достаточной степени изучены гипотензивные и антиангинальные их свойства, однако имеются данные о негативном влиянии БАБ на регуляторно-адаптивный статус (РАС), характеризующий глобальное функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации. В связи с этим вопросы оптимизации диагностики у пациентов с ЖНРС представляются актуальными. **Цель.** Изучить влияние БАБ на параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) у пациентов с ЖНРС. **Материалы и методы.** В исследование включено 120 пациентов с ЖНРС и гипертонической болезнью (ГБ) или ее сочетанием с ишемической болезнью сердца (ИБС), рандомизированных в три группы для лечения БАБ с различными фармакохимическими свойствами: бисопрололом, небивололом и соталолом. В составе комбинированной терапии назначались ингибитор ангиотензин-превращающего фермента — лизиноприл, а при наличии показаний дезагрегант — ацетилсалициловая кислота и гиполипидемический препарат — аторвастатин. Исходно и через 24 недели терапии проводились: проба СДС, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления. **Результаты.** Во всех трех группах пациентов регистрировались сопоставимые гипотензивные и антиаритмические эффекты. При назначении небиволола в составе комбинированной терапии у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС отмечалось увеличение диапазона синхронизации и индекса РАС, в отличие от бисопролола и соталолола. **Заключение.** У пациентов с ЖНРС и ГБ или ее сочетания с ИБС проба СДС позволяет определить оптимальный вариант комбинированной терапии, наиболее позитивно влияющий на функциональное состояние и индекс РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус; желудочковые нарушения ритма сердца; бисопролол; небиволол; соталол.

OPTIMIZATION OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS DIAGNOSTICS: ASSESSING THE DYNAMICS OF THE REGULATORY-ADAPTIVE STATUS

© Vitaly G. Tregubov^{1, 2}, Iosif Z. Shubitidze³, Alexandr S. Parcernyak³, Vladimir V. Yakovlev³, Vasily Nikolaevich Tsygan³

¹ Kuban State Medical University. Metrophanes Sedin st., 4, Krasnodar, Russian Federation, 350063

² Regional clinical hospital № 2. Krasnykh Partizan st., 6/2, Krasnodar, Russian Federation, 350012

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044



Contact information: Iosif Z. Shubitidze — candidate at the department of pathological physiology.
E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4588-9515 SPIN: 4135-7596

For citation: Tregubov VG, Shubitidze IZ, Parcernyak AS, Yakovlev VV, Tsygan VN. Optimization of ventricular arrhythmias diagnostics: assessing the dynamics of the regulatory-adaptive status // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):12-19. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.33.93.002>

Received: 01.09.2023

Revised: 26.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Criteria for the effectiveness of therapy for ventricular arrhythmias (VA) take into account only the antiarrhythmic effect of pharmacological agents, which does not correspond to the modern personalized approach in medicine. Currently beta-blockers (BB) have the greatest evidence base in the treatment of VA. Their hypotensive and antianginal properties have been sufficiently studied. However, there is evidence of a possible negative impact of BB on the regulatory-adaptive status (RAS), characterizing the global functional state, ability to regulate and adapt. Thus, the issues of optimizing diagnostics in patients with VA are relevant. **Aim.** To study the effect of β -blockers on the parameters of the cardiorespiratory synchronism (CRS) test in patients with VA. **Materials and methods.** The study included 120 patients with VA and essential hypertension (EH) or its combination with coronary heart disease (CHD), randomized into three groups for the treatment of BB with different pharmacochemical properties: bisoprolol, nebivolol and sotalol. As part of combination therapy, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, was prescribed, and if indicated, a disaggregant, acetylsalicylic acid, and a lipid-lowering drug, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy, the following were performed: CRS test, daily monitoring of the electrocardiogram and blood pressure. **Results.** In all three groups of patients, comparable hypotensive and antiarrhythmic effects were recorded. When nebivolol was prescribed as part of combination therapy in patients with VA against the background of stage III EH or its combination with CHD, an increase in the synchronization range and RAS index was observed, in contrast to bisoprolol and sotalol. **Conclusion.** In patients with VA and EH or its combination with CHD, the CRS test makes it possible to determine the optimal combination therapy option that has the most positive effect on the functional state and RAS index.

Key words: regulatory-adaptive status; ventricular arrhythmias; bisoprolol; nebivolol; sotalol.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современного персонализированного подхода в медицине закономерно растет интерес к методам исследования функционального состояния организма, характеризующим глобальные параметры здоровья — качество жизни, толерантность к физической нагрузке, регуляторно-адаптивный статус (РАС) [1, 5].

Для объективной количественной оценки РАС разработан и внедряется в клиническую практику индекс РАС — интегральный показатель пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающей взаимодействие двух основных функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной [13]. Проба разработана на кафедре нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета под руководством профессора В.М. Покровского. Для регистрации СДС используется портативная автоматизированная система (рис. 1) [6].

В ходе пробы оцениваются исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) и параметры диапазона синхронизации (ДС) — ширина диапазона, верхняя и нижняя границы, длительность развития синхронизма на верхней и нижней границах диапазона ($ДРС_{min}$) (рис. 2), после чего на основании полученных данных рассчитывается индекс РАС по формуле: индекс РАС = ширина диапазона синхронизации / длительность

развития синхронизма на нижней границе диапазона $\times 100$). Индекс РАС 100 и более — регуляторно-адаптивный резерв высокий, от 99 до 50 — хороший, от 49 до 25 — удовлетворительный, от 24 до 10 — низкий, 9 и менее — неудовлетворительный [14].

В последние годы опубликованы результаты клинических исследований индекса РАС у здоровых лиц и пациентов с различной патологией. Определены различия индекса РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Продемонстрирована четкая обратная корреляция индекса РАС со степенью выраженности патологического процесса у пациентов акушерско-гинекологического, хирургического и терапевтического профилей, в клинике неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицине [4, 14].

Вместе с тем в научной литературе отмечается, что на фоне терапии позитивная динамика целевых клинических показателей не всегда сопровождается улучшением функциональных параметров [1]. Так, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при отсутствии выраженной симпатикотонии эффективная терапия с применением бета-адреноблокатора (БАБ) метопролола сукцината не приводила к улучшению РАС [2]. Вероятно, указанный феномен обусловлен специфическим воздействием фармакопрепарата на эффекторные звенья вегетативной нервной системы.

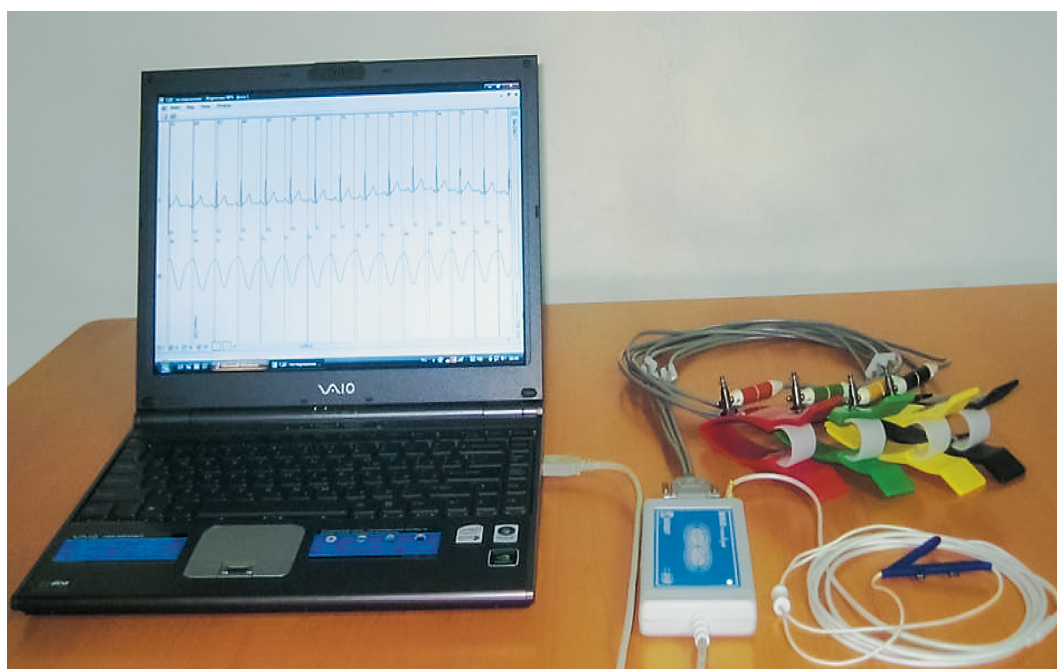


Рис. 1. Портативная система для изучения сердечно-дыхательного синхронизма и анализа его параметров у человека

Fig. 1. Portable system for obtaining cardiorespiratory synchronism and analyzing its parameters in humans

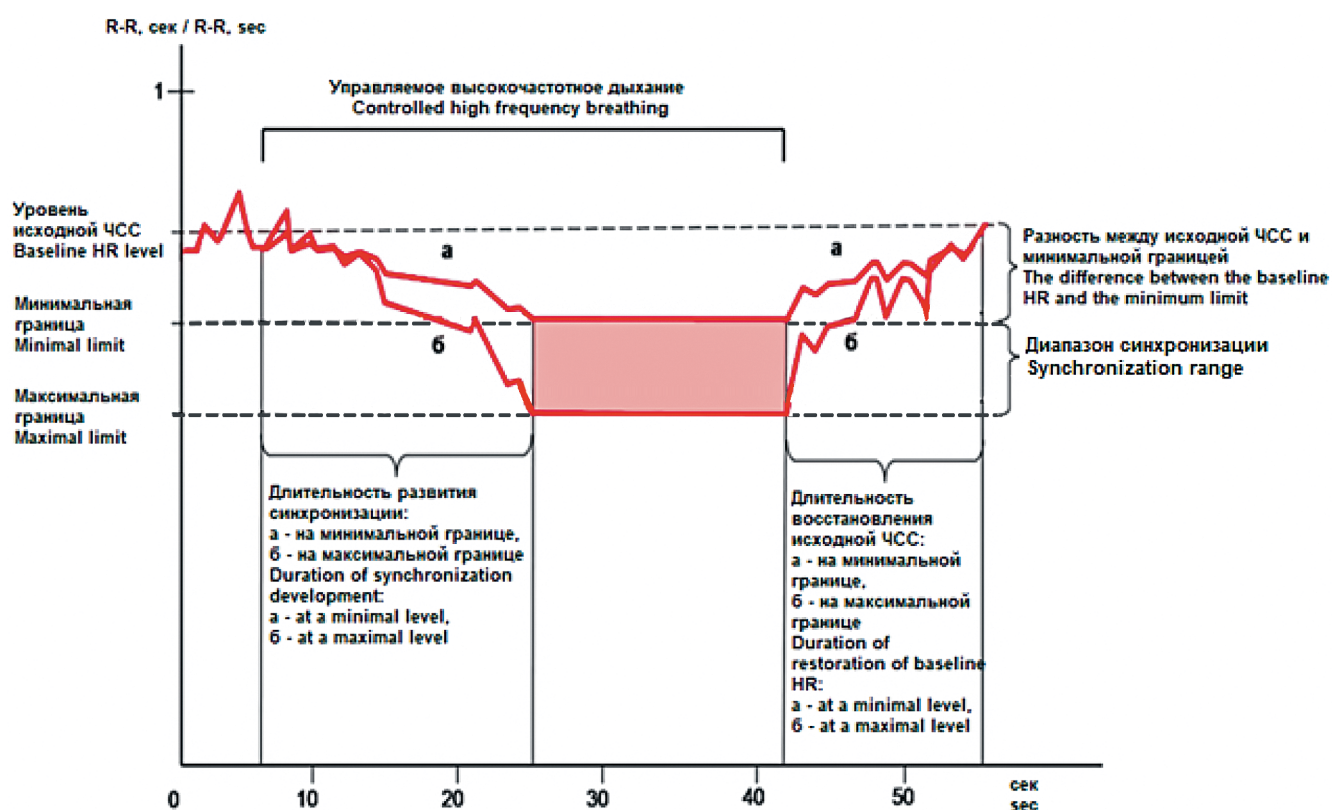


Рис. 2. Пример показателей сердечно-дыхательного синхронизма

Fig. 2. Indicators of cardiorespiratory synchronism

БАБ широко применяются в рутинной кардиологической практике. Наиболее целесообразно их назначение при ЖНРС. Широкая распространенность желудочковых аритмий и значительное их влияние как на прогноз, так и на качество жизни объясняют повышенный научный и практический интерес к этой форме нарушений ритма сердца [8]. Несмотря на имеющиеся литературные данные, в настоящее время отсутствует четко сформулированная стратегия лечения ЖНРС. Ведущим критерием результативности их фармакотерапии традиционно считается достижение целевых антиаритмических эффектов [15]. Очевидно, что вопрос выбора оптимального лекарственного препарата не может сводиться лишь только к устранению аритмии. Применение антиаритмических препаратов должно способствовать и достижению целевых клинических эффектов, и позитивному воздействию на функциональное состояние организма в целом.

В предыдущих исследованиях была показана воспроизводимость СДС и достаточная чувствительность индекса PAC у пациентов с ЖНРС. Продemonстрировано влияние этиологии аритмического синдрома и степени его выраженности на индекс PAC [7]. Вместе с тем в современной литературе недостаточно данных о влиянии БАБ с различными фармакохимическими свойствами на PAC пациентов с ЖНРС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние бета-адреноблокаторов на параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и кардиологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Исследование выполнялось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации [17] и с разрешения независимого Этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 65 от 21.09.2018 г.).

Объектом исследования были 120 человек с ЖНРС на фоне гипертонической болезни (ГБ) III стадии или ее сочетания с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые в дальнейшем были рандомизированы на 3 группы по 40 пациентов в зависимости от назначаемого антиаритмического препарата в составе комбинированной терапии: группа I — бисопролол, группа II — небиволол и группа III — соталол.

Критериями включения являлись: возраст 30–70 лет, ЖНРС I–IV градаций по классификации B. Lown, I–II групп по классификации J.T. Bigger, симптомные гемодинамически незначимые на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 50\%$), без предшествовавшего в течение 2 недель лечения применяемыми препаратами.

Критерии исключения: перенесенные острые церебральные и кардиальные сосудистые катастрофы, стенокардия напряжения высоких градаций (III–IV функциональных классов), тяжелая артериальная гипертензия (III степени), ХСН высоких градаций (III–IV функциональных классов) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и систолическая дисфункция левого желудочка, наличие противопоказаний к применению тестируемых препаратов, перенесенные кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства, наркомания и алкоголизм, декомпенсированные дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства, беременность и лактация.

Стартовая суточная доза бисопролола и небиволола — 2,5 мг (в 1 прием), соталола — 80 мг (в 2 приема). Суточные дозы изменялись с промежутком в 14–28 дней: бисопролол и небиволол — до 10 мг, соталол — до 320 мг (учитывались параметры гемодинамики и субъективной переносимости). Всем участвующим в исследовании назначались лизиноприл, а при необходимости — аторвастатин в суточной дозе 16,1 $\pm$ 4,9 мг (n=17), 15,4 $\pm$ 4,8 мг (n=15), 15,7 $\pm$ 5,1 мг (n=19) и ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 94,2 $\pm$ 17,7 мг (n=20), 92,8 $\pm$ 17,1 мг (n=22), 93,2 $\pm$ 15,6 мг (n=12) в группах соответственно (табл. 1).

Исходно и через 24 недели терапии выполнялось комплексное обследование (табл. 2).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (версия 6.0) и включала в себя методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD), t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе I на фоне комбинированной терапии в сочетании с бисопрололом отмечалось снижение PAC (по данным пробы СДС увеличивалась ДРСmin на 26,3% ($p < 0,01$), уменьшались ДС на 19,2% ($p < 0,01$) и индекс PAC на 38,6% ($p < 0,01$)). При этом достигались целевые антиаритмические эффекты (по данным СМЭКГ уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 21,1% ($p < 0,01$), количество желудочковых экстрасистол на 77,3% ($p < 0,05$), число эпизодов желудочковой аллоритмии на 80,5% ($p < 0,05$)). Кроме того, по данным СМАД наблюдалось целевое снижение среднего

Таблица 1

**Исходные данные включенных в исследование пациентов с ЖНРС
и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M±SD)**

Table 1

Baseline data of patients with VA included in the study and doses of the main pharmacological agents used (M±SD)

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n=40)	Группа II / Group II (n=40)	Группа III / Group III (n=40)
Возраст (годы) / Ages (years)	53,2±10,8	52,1±12,7	49,8±11,2
Пол (мужчины / женщины) / Gender (men/women)	19 / 21	20 / 20	21 / 19
Длительность ГБ (годы) / Duration of EH (years)	7,1±2,3	6,8±2,0	6,7±2,1
Длительность ИБС (годы) / Duration CHD (years)	4,8±1,2	4,1±1,3	4,5±1,4
ЧСС (в 1 минуту) / HR (in 1 minute)	78,7±9,8	80,2±10,4	81,2±12,3
Артериальное давление: / Blood pressure: / – систолическое / systolic – диастолическое (мм рт.ст.) / diastolic (mm Hg)	152,1±10,1 98,3±4,1	158,9±12,2 97,0±4,8	156,0±10,8 98,6±5,4
БАБ / beta blocker суточная доза (мг в сутки) / daily dose (mg per day)	Бисопролол / Bisoprolol 6,7±1,4	Небиволол / Nebivolol 6,4±2,8	Соталол / Sotalol 166,5±49,1
Лизиноприл / Lisinopril суточная доза (мг в сутки) / daily dose (mg per day)	12,0±4,6	13,5±4,1	14,7±4,5

Таблица 2

Методы исследования

Table 2

Research methods

Метод / Method	Аппарат / Apparatus	Цель исследования / Purpose of the study
Проба СДС [5] / CRS test	ВНС МИКРО (производитель Россия) / VNS MICRO (manufacturer Russia)	Количественная оценка регуляторно- адаптивного резерва / Quantitative assessment of the regulatory- adaptive reserve
Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) [11] / Daily electrocardiogram monitoring	МИОКАРД ХОЛТЕР (производитель Россия) / MYOCARD HOLTER (manufacturer Russia)	Контроль антиаритмической эффективности лечения / Monitoring the antiarrhythmic effectiveness of treatment
Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [12] / Daily blood pressure monitoring	BPLab (производитель Россия) / BPLab (manufacturer Russia)	Контроль гипотензивной эффективности лечения / Monitoring the antihypertensive effectiveness of treatment

систолического артериального давления (САД) в дневное и ночное время на 21% ($p < 0,05$) и 12,8% ($p < 0,05$) соответственно и среднего диастолического артериального давления (ДАД) в дневное и ночное время на 17,9% ($p < 0,05$) и 14% ($p < 0,05$) соответственно.

В группе II сочетание комбинированной терапии и небиволола позволяло улучшить показатель РАС (по данным пробы СДС увеличивались ДС на 34,8% ($p < 0,05$), индекс РАС на 27,9% ($p < 0,05$), существенно не изменялась ДРСmin). При этом достигались целевые антиаритмические эффекты (по данным СМЭКГ уменьшались средняя ЧСС на 16% ($p < 0,01$), количество желудочковых экстрасистол на 72,8%

($p < 0,05$), число эпизодов желудочковой аллоритмии на 79,8% ($p < 0,05$)). Кроме того, по данным СМАД наблюдалось целевое снижение среднего САД в дневное и ночное время на 25,1% ($p < 0,05$) и 18,2% ($p < 0,05$) соответственно и среднего ДАД в дневное и ночное время на 18,6% ($p < 0,01$) и 17,1% ($p < 0,05$) соответственно.

В группе III применение соталолола в дополнение к комбинированной терапии сопровождалось снижением РАС (по данным пробы СДС уменьшались ДС на 12,4% ($p < 0,01$), индекс РАС на 13,7% ($p < 0,01$), существенно не изменялась ДРСmin). При этом достигались целевые антиаритмические эффекты (по данным СМЭКГ уменьшались средняя ЧСС на 18,2%

Таблица 3

Результаты пробы СДС у пациентов с ЖНПС через 24 недели терапии (M±SD)

Table 3

Results of the CRS test in patients with VA after 24 weeks of therapy (M±SD)

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n=40)	Группа II / Group II (n=40)	Группа III / Group III (n=40)
ДРСmin / Duration of synchronism development at the minimal level of the synchronization range	17,1±4,2 $p_{I-II}<0,05$ $p_{I-III}<0,05$	13,1±2,8 $p_{II-III}>0,05$	12,8±3,6
ДС / Synchronization range	5,9±1,7 $p_{I-II}<0,05$ $p_{I-III}>0,05$	10,2±2,5 $p_{II-III}<0,05$	6,8±2,0
Индекс РАС / RAS index	34,7±8,4 $p_{I-II}<0,01$ $p_{I-III}<0,01$	77,4±13,6 $p_{II-III}<0,01$	53,1±12,4

Примечание: p_{I-II} — при сравнении показателя между группами I и II; p_{I-III} — при сравнении показателя между группами I и III; p_{II-III} — при сравнении показателя между группами II и III.

Note: p_{I-II} — when comparing the indicator between groups I and II; p_{I-III} — when comparing the indicator between groups I and III; p_{II-III} — when comparing the indicator between groups II and III.

($p < 0,01$), количество желудочковых экстрасистол на 77,1% ($p < 0,05$), число эпизодов желудочковой аллоритмии на 80,6% ($p < 0,05$). Кроме того, по данным СМАД наблюдалось целевое снижение среднего САД в дневное и ночное время на 24,3% ($p < 0,05$) и 9,1% ($p < 0,05$) соответственно и среднего ДАД в дневное и ночное время на 19,9% ($p < 0,01$) и 19,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Изучение межгрупповых различий динамики результатов показало, что только в группе II отмечалось улучшение РАС. Вместе с тем во всех группах регистрировались сопоставимые антиаритмические и гипотензивные эффекты (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе проведено сравнение трех антиаритмических препаратов, обладающих отчетливыми фармакохимическими различиями. При изучении клинической эффективности бисопролола, относящегося к группе селективных липофильных антиаритмических препаратов II класса, нами было обращено внимание на его способность стабилизировать клеточные мембраны. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA была показана эффективность в отношении профилактики ремоделирования миокарда больных с ХСН и снижения числа острых кардиальных осложнений и общей смертности при ГБ и ИБС [3, 10].

Не менее эффективным липофильным антиаритмическим препаратом II класса является небиволол, обладающий высокой кардиоселективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. В отличие от других БАБ, не оказывает негативного влияния на эректильную функцию, а также способствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при терапии ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных

осложнений, вызывал регресс гипертрофии левого желудочка, контролировал артериальную гипертензию [16].

Соталол — гидрофильный неселективный бета-адреноблокатор, проявляющий свойства антиаритмических препаратов III класса, так же как и два предыдущих препарата показал высокую клиническую эффективность. В ранее проведенных клинических проектах, таких как ESVEM, VT-MASS, AVID, соталол предупреждал наджелудочковые нарушения ритма сердца и желудочковые аритмии высоких градаций, способствовал оптимизации артериального давления [9].

В нашем исследовании у пациентов с ЖНПС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС в составе комбинированной терапии бисопролол, небиволол или соталол демонстрировали сопоставимую антиаритмическую и гипотензивную эффективность. При этом выявлялись различия в их влиянии на параметры пробы СДС. Небиволол, в сравнении с бисопрололом и соталолом, увеличивал ДС и индекс РАС. Соталол, в сравнении с бисопрололом, в меньшей степени увеличивал ДРСmin, менее выражено уменьшал индекс РАС.

В настоящее время отсутствуют убедительные научные данные, объясняющие выявленное в работе разнонаправленное влияние антиаритмических средств на РАС. Мы полагаем, что отличия в способности проникать через гематоэнцефалический барьер, а также различные фармакодинамические и фармакокинетические свойства рассматриваемых лекарственных препаратов определяют направленность и выраженность данных изменений.

Полученные результаты требуют дальнейшего детального изучения в клинических и лабораторных исследованиях. Неоднозначно трактуется значимость глобальных резервных, адаптивных и регуляторных реакций, переоценивается роль вторичных органических и системных патологических изменений. При этом изучение РАС позволяет оценить функциональное состояние организма, влияние на него патологического

процесса и фармакотерапии, что в перспективе позволит оптимизировать и индивидуализировать программу лечения и профилактики кардиоваскулярных осложнений у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В составе комбинированной терапии бисопролол, небиволол или соталол у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС вызывали равнозначные целевые антиаритмические и гипотензивные эффекты.

2. При назначении небиволола в составе комбинированной терапии у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС регистрировалось увеличение ДС и индекса РАС, в отличие от бисопролола и соталола.

3. У пациентов с ЖНРС и ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС применение пробы СДС позволяет определить наиболее оптимальный вариант комбинированной фармакотерапии, не оказывающий негативного влияния на РАС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсина О.В. Качество жизни в медицине — важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы). Личность в

меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2013; 1(1): 119–33.

2. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Влияние антигипертензивной терапии на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функциональных классов. Российский кардиологический журнал. 2012; 17(5): 46–51.
3. Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 52(6): 80–5. eLIBRARY ID: 18736028.
4. Носкин Л.А., Рубинский А.В., Романчук А.П. и др. Изучение сердечно-сосудистого и дыхательного синхронизма при различных режимах дыхания. Патогенез. 2018; 16(4): 90–6. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.90-96.
5. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Потягайло Е.Г., Похотько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук. 2003; 34(3): 68–77.
6. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009; патент № 86860.
7. Трегубов В.Г., Макухин В.В., Фокина К.С., Чирва Т.А. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2006; 9: 66–8. eLIBRARY ID: 9286883.
8. Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В. и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6(5): 58–66. eLIBRARY ID: 21064237.
9. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии. 1998; 10: 80–3. eLIBRARY ID: 9166362.
10. Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L.M. et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail. 2011; 13(7): 765–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr051.
11. Holter N.J. New method for heart studies. Science. 1961; 134(3486): 1214–20.
12. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens. 2003; 21(5): 821–48.
13. Pokrovskii V.M. Alternative view of the mechanism of cardiac rhythmogenesis. Heart, Lung and Circulation. 2003; 12(1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.
14. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. Journal of Integrative Neuroscience. 2016; 15(1): 19–35. DOI: 10.1142/s0219635216500060.
15. Schleifer J.W., Sorajja D., Shen W.K. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170.
16. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vascu-



- lar Health and Risk Management. 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669.
17. WMA declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subject. World medical association. Режим доступа: URL <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (12.12.2020).
- ## REFERENCES
1. Yevsina O.V. Kachestvo zhizni v meditsine — vazhnyy pokazatel' sostoyaniya zdorov'ya patsiyenta (obzor literatury). [Quality of life in medicine is an important indicator of the patient's health status (literature review)]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'ye, adaptatsiya, razvitiye*. 2013; 1(1): 119–33. (in Russian).
 2. Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M. Vliyaniye antigipertenzivnoy terapii na regulatorno-adaptivnyy status patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu I–II funktsional'nykh klassov. [The influence of antihypertensive therapy on the regulatory and adaptive status of patients with chronic heart failure of functional classes I–II]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; 17(5): 46–51. (in Russian).
 3. Minushkina L.O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noy gipertonii. [Bisoprolol: possibilities in the treatment of arterial hypertension]. *Kardiologiya*. 2012; 52(6): 80–5. eLIBRARY ID: 18736028. (in Russian).
 4. Noskin L.A., Rubinskiy A.V., Romanchuk A.P. i dr. Izucheniye serdechno-sosudistogo i dykhatel'nogo sinkhronizma pri razlichnykh rezhimakh dykhaniya. [Study of cardiovascular and respiratory synchronism under different breathing modes] *Patogenez*. 2018; 16(4): 90–6. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.90-96. (in Russian).
 5. Pokrovskiy V.M., Abushkevich V.G., Potyagaylo Ye.G., Pokhot'ko A.G. Serdechno-dykhatel'nyy sinkhronizm: vyavleniye u cheloveka, zavisimost' ot svoystv nervnoy sistemy i funktsional'nykh sostoyaniy organizma. [Cardiorespiratory synchronism: identification in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the body]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34(3): 68–77. (in Russian).
 6. Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. i dr. Sistema dlya opredeleniya serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. [System for determining cardiorespiratory synchronism in humans]. Rossiya, 2009; patent № 86860. (in Russian).
 7. Tregubov V.G., Makukhin V.V., Fokina K.S., Chirva T.A. Otsenka regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostey u patsiyentov s zheludochkovymi narusheniyami ritma serdtsa. [Assessment of regulatory and adaptive capabilities in patients with ventricular cardiac arrhythmias]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2006; 9: 66–8. eLIBRARY ID: 9286883. (in Russian).
 8. Treshkur T.V., Tulintseva T.E., Parmon Ye.V. i dr. Konservativnaya terapiya neishemicheskikh zheludochkovykh aritmiy: opyt i perspektiva. [Conservative therapy of non-ischemic ventricular arrhythmias: experience and prospects]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2013; 6(5): 58–66. eLIBRARY ID: 21064237. (in Russian).
 9. Shubik Yu.V., Chireykin L.V. Sotalol v lechenii aritmiy. [Sotalol in the treatment of arrhythmias]. *Vestnik aritmologii*. 1998; 10: 80–3. eLIBRARY ID: 9166362. (in Russian).
 10. Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L.M. et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(7): 765–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr051.
 11. Holter N.J. New method for heart studies. *Science*. 1961; 134(3486): 1214–20.
 12. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21(5): 821–48.
 13. Pokrovskii V.M. Alternative view of the mechanism of cardiac rhythmogenesis. *Heart, Lung and Circulation*. 2003; 12(1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.
 14. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2016; 15(1): 19–35. DOI: 10.1142/s0219635216500060.
 15. Schleifer J.W., Sorajja D., Shen W.K. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170.
 16. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management*. 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669.
 17. WMA declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subject. World medical association. Accesses: URL <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (12.12.2020).

DOI: 10.56871/RBR.2023.16.11.003
УДК 616.716.3-009

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ЗА ВРЕМЯ ОБУЧЕНИЯ В ВОЕННОМ ВУЗЕ

© Андрей Константинович Иорданишвили^{1, 2}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72

Контактная информация: Андрей Константинович Иорданишвили — д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. E-mail: professoraki@mail.ru ORCID: 0000-0000-9328-2014 SPIN: 6752-6698

Для цитирования: Иорданишвили А.К. Изменение показателей стоматологического здоровья за время обучения в военном вузе // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 20–26. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.16.11.003>

Поступила: 05.10.2023

Одобрена: 17.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. В настоящее время в Российской Федерации и экономически развитых странах мира достигнут высокий уровень развития авиационной техники. В то же время до сегодняшнего дня отсутствуют данные об изменении стоматологического здоровья курсантов за время обучения в вузе с учетом факторов военного труда. **Цель работы** — изучить изменение показателей стоматологического здоровья курсантов за время обучения в вузе с учетом факторов военного труда. **Материалы и методы.** Изучено состояние органов и тканей жевательного аппарата у 200 курсантов 1-го курса и 185 выпускников общевоинских военных учебных учреждений и 117 курсантов и 111 выпускников военно-учебных учреждений по подготовке летного состава для определения степени влияния летной работы на стоматологическую заболеваемость и ее структуру, для чего проведено углубленное стоматологическое обследование по общепринятым правилам. **Результаты.** Курсанты 1-го курса, а также выпускники общевоинских и военных учебных учреждений по подготовке летного состава, как представители одной популяции, имели практически одинаковую распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний, а также структуру патологии органов и тканей жевательного аппарата при удовлетворительном уровне оказания стоматологической помощи при поступлении в вуз, и хороший уровень стоматологической помощи на выпускном курсе вуза, несмотря на незначительное нарастание распространенности и интенсивности течения кариеса зубов и болезней пародонта за период обучения, что связано с проведением им плановой санации полости рта. Принимая во внимание большую распространенность среди курсантов 1-го и выпускного курсов высших военных учебных учреждений (ВВУ) воспалительных заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит), врачи-стоматологи, обслуживающие курсантов, должны, помимо плановых профилактических осмотров, обеспечить регулярное (до 2 раз в год) проведение профессиональной гигиены полости рта и осуществлять обучение всего обслуживаемого контингента соответствующим правилам ухода за зубами и органами рта.

Ключевые слова: курсанты; военно-учебные учреждения; стоматологическое здоровье; кариес зубов; некариозные поражения зубов; гигиена полости рта; заболевания пародонта; патология слизистой оболочки полости рта; санация; диспансеризация.

CHANGES IN DENTAL HEALTH INDICATORS DURING THE PERIOD OF STUDY IN A MILITARY UNIVERSITY

© Andrey K. Iordanishvili^{1, 2}

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² Saint Petersburg Medical and Social Institute. Kondratievsky ave., 72, Saint Petersburg, Russian Federation, 195271

Contact information: Andrey K. Iordanishvili — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry. E-mail: professoraki@mail.ru ORCID ID: 0000-0000-9328-2014 SPIN: 6752-6698



For citation: Iordanishvili AK. Changes in dental health indicators during the period of study in a military university // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):20-26. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.16.11.003>

Received: 05.10.2023

Revised: 17.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Currently, the Russian Federation and economically developed countries of the world have achieved a high level of development of aviation technology. At the same time, until today there is no data on changes in the dental health of cadets during their studies at the university, taking into account the factors of military labor. **The purpose** of the work — to study the change in the indicators of dental health of cadets during their studies at the university, taking into account the factors of military labor. **Materials and methods.** The condition of the organs and tissues of the chewing apparatus was studied in 200 1st-year cadets and 185 graduates of combined-arms military educational institutions and 117 cadets and 111 graduates of military educational institutions for the training of flight personnel to determine the degree of influence of flight work on dental morbidity and its structure, for which an in-depth dental examination was conducted according to generally accepted rules. **Results.** Cadets of the 1st year, as well as graduates of combined arms and military educational institutions for the training of flight personnel, as representatives of the same population, had almost the same prevalence and intensity of major dental diseases, as well as the structure of pathology of organs and tissues of the chewing apparatus with a satisfactory level of dental care upon admission to university, and a good level of dental care in the final year university, despite a slight increase in the prevalence and intensity of the course of dental caries and periodontal diseases during the training period, which is associated with the planned sanitation of the oral cavity. Taking into account the high prevalence of inflammatory periodontal diseases (gingivitis, periodontitis) among cadets of the 1st and final courses of the higher military educational institutions (HMEI), dentists serving cadets should, in addition to routine preventive examinations, ensure regular (up to 2 times a year) professional oral hygiene and provide training to the entire serviced contingent of the relevant rules of dental care and the organs of the mouth.

Key words: cadets; military educational institutions; dental health; dental caries; non-carious dental lesions; oral hygiene; periodontal diseases; pathology of the oral mucosa; sanitation; medical examination.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации и экономически развитых странах мира достигнут высокий уровень развития авиационной техники. Появились новые типы самолетов, обладающие не только большой грузоподъемностью, высокой энерговооруженностью и вместимостью, но и большими скоростями, маневренностью, «высоким потолком» [1, 2]. Очевидно, такое совершенствование авиационной техники приводит не только к облегчению труда летчиков и повышению его эффективности, но и к повышенным нервно-эмоциональным и физическим нагрузкам, что сказывается на состоянии их соматического и стоматологического здоровья [3, 4, 11, 12]. Именно поэтому сохранение и укрепление здоровья летного состава Военно-космических сил Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) и гражданской авиации является актуальным и связано с высокой боеготовностью военно-воздушных сил страны и безопасностью полетов [8–10]. Известно, что стоматологические заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости военнослужащих всех родов войск и гражданского населения [3, 4, 6, 11]. В то же время до сегодняшнего дня отсутствуют данные об изменении стоматологического здоровья курсантов за время обучения в вузе с учетом факторов военного труда.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить изменение показателей стоматологического здоровья курсантов за время обучения в вузе с учетом факторов военного труда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации проводимого исследования по изучению состояния органов и тканей жевательного аппарата у курсантов и определения степени влияния факторов военного труда на стоматологическую заболеваемость и ее структуру было обследовано 200 курсантов 1-го курса и 185 выпускников общевоинских военных учебных учреждений и 117 курсантов и 111 выпускников военно-учебных учреждений по подготовке летного состава. В исследовании приняли участие мужчины, возраст которых при обучении на 1-м курсе военно-учебных учреждений составлял 17–22 года, а при их окончании — 22–27 лет. Отметим, что выпускники военно-учебных учреждений по подготовке летного состава на протяжении обучения в большей степени, чем другие аналогичные категории курсантов общевоинских военных учебных учреждений, были подвержены воздействию факторов авиационного полета, а именно во время учебно-тренировочных полетов и во время летной практики.

Для определения распространенности и интенсивности кариозного процесса, заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта, языка и губ (СОПР), жевательных мышц, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), проведено углубленное стоматологическое обследование курсантов, которых осматривали с использованием стоматологического зеркала и зонда, специального градуированного пуговчатого зонда для оценки состояния тканей пародонта. Интенсивность кариеса зубов оценивали по индексам КПУ (К — кариозные зубы; П — пломбированные зубы; У — удаленные зубы). Распространенность кариеса зубов, патологии пародонта и СОПР, а также нуждаемость личного состава в санации полости рта выражали в процентах. Уровень стоматологической помощи (УСП) определяли по общепринятой методике [5]. Гигиеническое состояние полости рта (индекс гигиены) определяли по Ю.А. Федорову и В.В. Володкиной [5]. Патологические изменения в пародонте оценивали с помощью пробы Шиллера–Писарева, йодного числа Свракова и индекса КПИ (периодонтального индекса) [5], который хорошо зарекомендовал себя в ранее проводимых нами эпидемиологических обследованиях среди военнослужащих российской армии и гражданского населения Российской Федерации [3, 4, 6].

На основании жалоб, а также объективных данных клинического обследования (болевые ощущения в области жевательных мышц или ВНЧС, в том числе при пальпации, смещение эстетического центра челюстей в положении центральной окклюзии, наличие девиации нижней челюсти при открывании рта и др.) оценивали состояние жевательных мышц и ВНЧС [7].

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на персональном компьютере с использованием специализированного пакета для статистического анализа STATISTICA 6.0. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$. Случаи, когда значения вероятности показателя p находились в диапазоне от 0,05 до 0,10, расценивали как «наличие тенденции».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что распространенность кариеса у курсантов 1-го курса общевоинских высших военных учебных учреждений (ВВУУ) (в дальнейшем курсанты) и курсантов 1-го курса ВВУУ по подготовке летного состава (курсанты ПЛС) в среднем составила 89,5 и 87,2% (рис. 1), а показатель интенсивности кариеса (КПУ) — 4,66 (К — 1,65; П — 2,35; У — 0,66) и 4,82 (К — 1,95; П — 2,44,9; У — 0,43) соответственно ($p \geq 0,05$). Некариозные поражения зубов в виде эрозии, гипоплазии эмали и клиновидных дефектов встречались одинаково часто в обеих группах обследованных, в 11,5 и 7,7% случаев соответственно ($p \leq 0,01$). Патологическая стираемость твердых тканей зубов не была диагностирована ни у одного обследованного. Однако, если в лечении патологии твердых тканей зубов нуждалось 70% курсантов, то у курсантов ПЛС этот показатель составил 65,0% ($p \leq 0,05$), при этом уровень

стоматологической помощи (УСП) в обеих группах оценивался как удовлетворительный (рис. 2), а цифровое выражение индекса УСП было в указанных группах соответственно 55,6 и 51,0% ($p \geq 0,05$).

Гигиеническое состояние полости рта, оцениваемое по индексу гигиены (ИГ) Ю.А. Федорова — В.В. Володкиной, не имело значительных различий во всех обследованных группах курсантов 1-го курса. Уровень гигиены полости рта расценивали как неудовлетворительный (ИГ составил 1,90–1,91).

При оценке состояния тканей пародонта кровоточивость десен (положительная проба Айнамо) и положительная проба Шиллера–Писарева обнаруживались у 66,5% курсантов 1-го курса и у 65,8% курсантов 1-го курса ПЛС при показателе йодного числа Свракова $0,83 \pm 0,11$ и $0,69 \pm 0,11$ усл. ед. соответственно ($p \leq 0,05$), что говорило о наличии у них гингивита и требовало обязательного проведения профессиональной гигиены полости рта.

Наддесневые и (или) поддесневые отложения зубного камня были диагностированы в изучаемых группах в 18,5 и 16,2% случаев соответственно ($p \geq 0,05$). При этом пародонтальные карманы глубиной до 5 мм были обнаружены у 6,5% курсантов и 5,1% курсантов ПЛС ($p \geq 0,05$). Эта категория обследованных (рис. 3), безусловно, нуждалась в комплексном лечении пародонтита.

Следует подчеркнуть, что у курсантов и курсантов ПЛС на 1-м курсе в основном диагностирована легкая (в единичных случаях — средняя) интенсивность болезней пародонта. Индекс КПИ в изучаемых группах соответственно составил $1,91 \pm 0,21$ и $1,90 \pm 0,22$ усл. ед. ($p \geq 0,05$). При этом дистрофическая форма болезней пародонта (пародонтоз) не была диагностирована ни у одного из обследованных.

В обеих группах заболевания слизистой оболочки полости рта, губ и языка выявлялись редко (рис. 3), соответственно в 2,0 и 1,71% случаев ($p \geq 0,05$). Среди этих заболеваний встречались глосситы (складчатый, «географический» язык), хронический рецидивирующий герпетический стоматит, метеорологический хейлит.

У 2,0% курсантов 1-го курса и 1,71% курсантов 1-го курса ПЛС определялись различные патологические симптомы со стороны ВНЧС, что позволило диагностировать у них наличие дисфункции ВНЧС, причем у 50% из них эта патология сочеталась с парафункцией жевательных мышц (бруксизмом).

Очевидно, из полученных данных можно заключить, что для поступивших в военно-учебные учреждения курсантов, независимо от профильной направленности вуза по их подготовке, необходима полноценная стоматологическая реабилитация, которая должна и может быть осуществима в рамках плановой санации полости рта этих групп военнослужащих.

Как показало исследование, распространенность кариеса у курсантов — выпускников общевоинских ВВУУ (в дальнейшем выпускников) составила 92,4%, а у выпускников ВВУУ ПЛС (в дальнейшем выпускников ПЛС) — 91,0%, интенсивность поражения — индекс КПУ равнялся соответственно 6,2 (К — 0,9; П — 4,7; У — 0,6) и 6,34 (К — 1,12; П — 4,6;

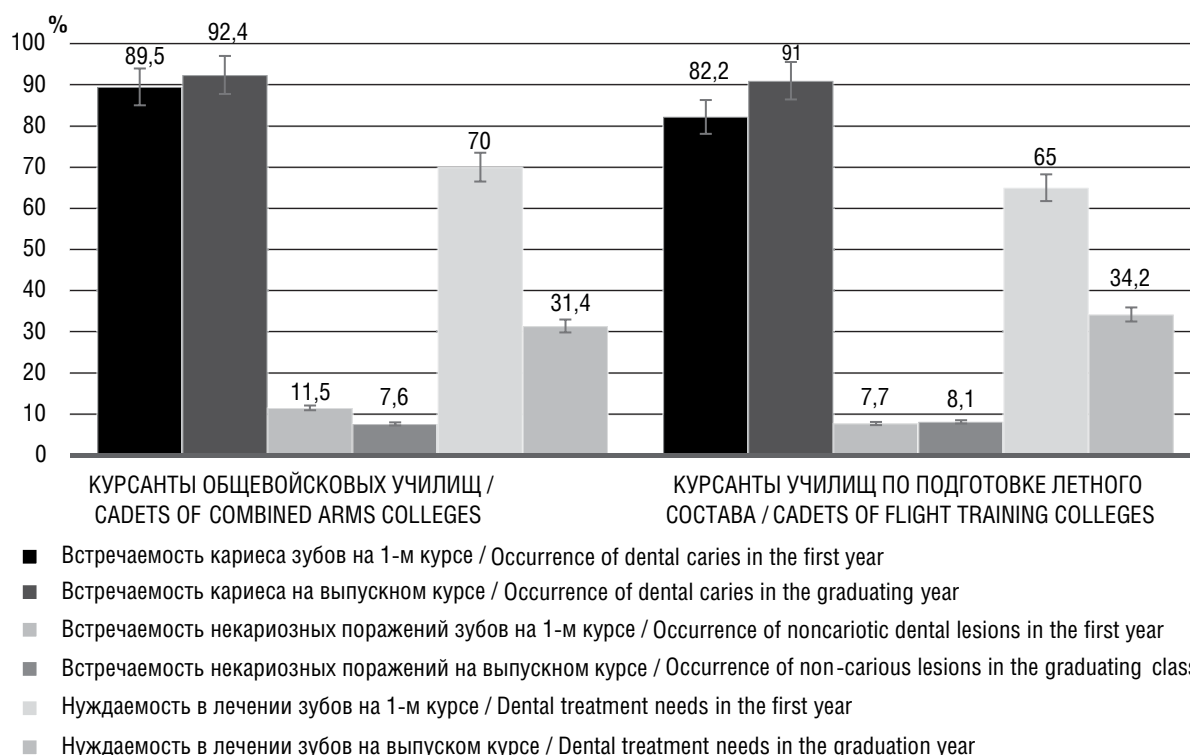


Рис. 1. Встречаемость кариеса и некариозных зубов и нуждаемость в их лечении у обследованных на 1-м и выпускном курсе военно-учебного учреждения (%)
Fig. 1. The occurrence of caries and non-carious teeth and the need for their treatment in those examined in the first and final year of a military educational institution (%)

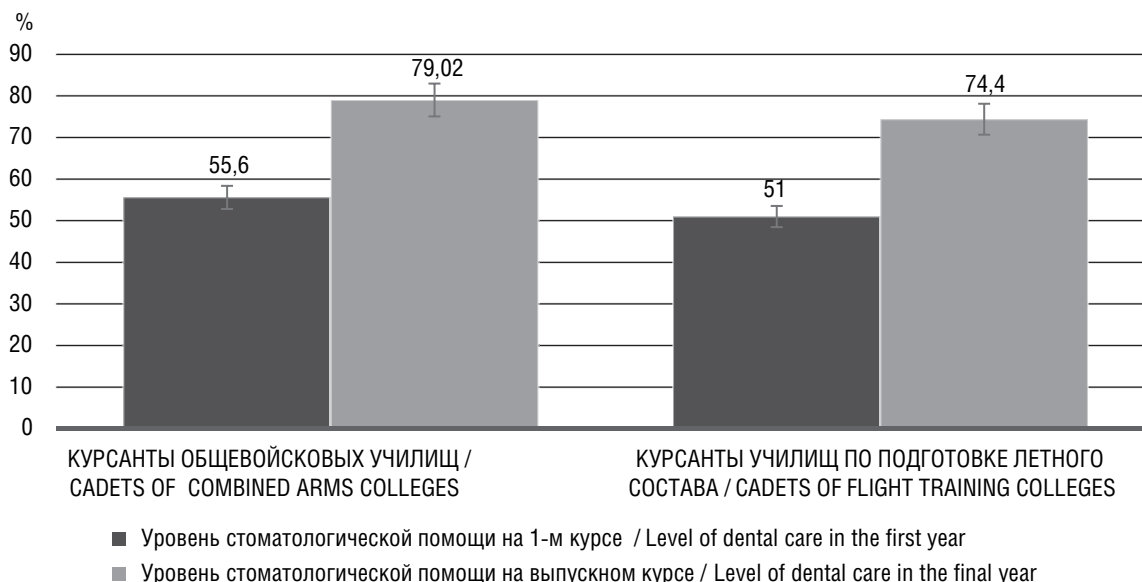


Рис. 2. Показатель уровня стоматологической помощи у обследованных на 1-м и выпускном курсе военно-учебного учреждения (%)
Fig. 2. The indicator of the level of dental care for those examined in the first and final year of a military educational institution (%)

У — 0,62). По сетке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выявленную поражаемость зубов кариесом у выпускников, так же как и у курсантов 1-го курса, следует оценить по распространенности как массовую, по интенсивности —

как высокую. Изучение динамики течения кариеса за период обучения в ВВУУ позволило выявить некоторое нарастание распространенности и интенсивности течения кариозного процесса независимо от профиля ВВУУ ($p \geq 0,05$). При этом

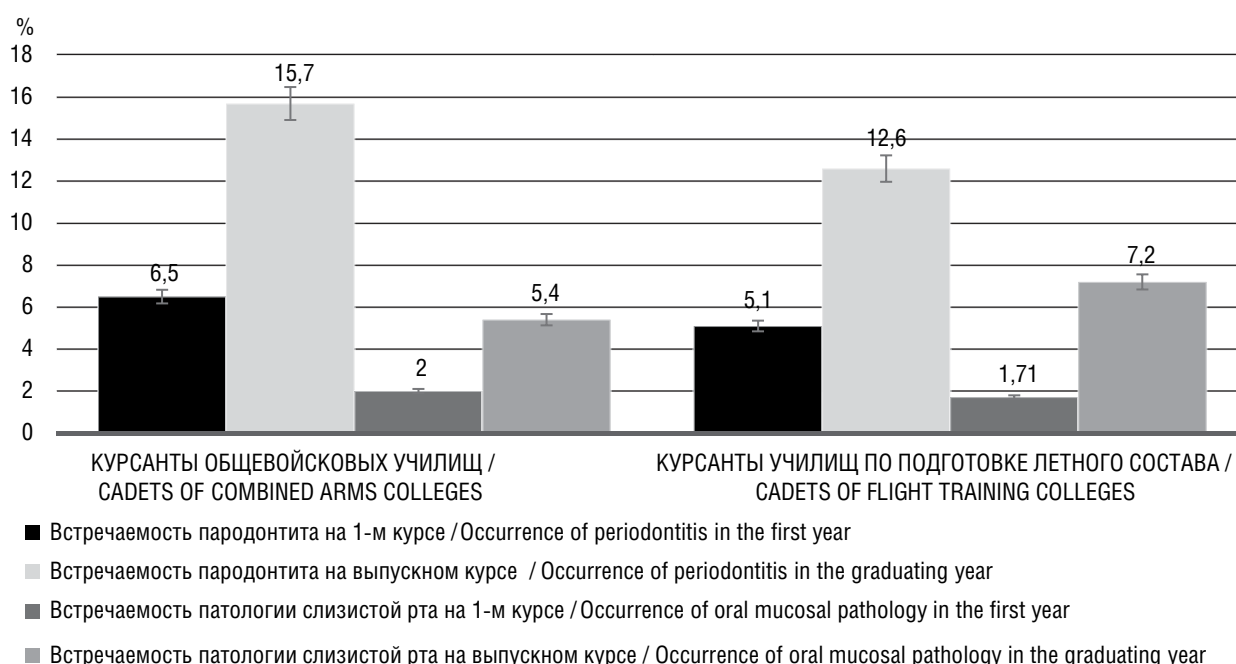


Рис. 3. Встречаемость пародонтита и патологии слизистой оболочки рта у обследованных (%)

Fig. 3. Occurrence of periodontitis and pathology of the oral mucosa in the examined (%)

распространенность некариозных поражений зубов в обеих группах выпускников составляла 7,6 и 8,1% соответственно ($p \geq 0,05$). Важно подчеркнуть, что за счет проведения диспансеризации и стоматологических лечебно-профилактических мероприятий в ВВУУ нуждались в лечении заболеваний зубов 31,4% выпускников и 34,2% выпускников ПЛС, а уровень стоматологической помощи (УСП) в обеих группах оценивали как хороший. Показатели индекса УСП соответственно составляли 79,03 и 74,4% ($p \leq 0,01$, в сравнении с показателями на 1-м курсе ВВУУ).

Произошли существенные изменения в состоянии тканей пародонта у выпускников обеих групп. Частота заболеваемости пародонтизом увеличилась соответственно возрасту в обеих обследованных группах. Уровень гигиены полости рта оставался неудовлетворительным (ИГ составил 1,9). При оценке состояния тканей пародонта кровоточивость десен и положительная проба Шиллера–Писарева обнаруживались у выпускников в 40,2% и у выпускников ПЛС в 44,9% случаев соответственно. Йодное число Свракова в этих группах было равно соответственно $1,21 \pm 0,11$ и $1,31 \pm 0,17$ усл. ед. ($p \geq 0,05$). Отложения зубного камня (наддесневые и (или) поддесневые) диагностировались соответственно у 46,5 и 38,7% обследованных выпускников и выпускников ПЛС. При этом пародонтальные карманы глубиной до 5 мм были обнаружены у 15,7% выпускников и у 12,6% выпускников ПЛС ($p \leq 0,05$). Следует подчеркнуть, что у всех выпускников обеих групп исследования в основном диагностировалась легкая интенсивность болезней пародонта — индекс КПИ = $1,64 \pm 0,22$ (индекс КПИ колебался от 1,2 до 2,4). Дистрофическая форма болезней пародонта (пародонтоз) не была диагностирована ни у одного обследованного.

У выпускников и выпускников ПЛС также чаще стали встречаться заболевания слизистой оболочки полости рта, языка и губ — в 5,4 и 7,2% случаев соответственно. Среди этой патологии чаще встречались герпетический стоматит, хейлиты, трещина красной каймы нижней губы и глосситы (складчатый и десквамативный).

Распространенность заболеваний ВНЧС у выпускников была 2,1%, а у выпускников ПЛС — 1,8%, которые одновременно страдали патологией жевательных мышц, а именно скрежетанием зубов (бруксизмом).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выпускники общевойсковых ВВУУ и ВВУУ ПЛС представляют одну популяцию и имеют сходные показатели распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний. Не удалось заметить влияния факторов летной работы на жевательный аппарат выпускников ВВУУ ПЛС. Несмотря на незначительное нарастание распространенности и интенсивности течения кариеса зубов за период обучения в ВВУУ, в обеих группах отмечен хороший показатель уровня стоматологической помощи, что можно объяснить используемой в Вооруженных силах РФ наиболее совершенной формой оказания стоматологической помощи (диспансеризация) всем группам военнослужащих. В то же время более часто встречаются и интенсивно протекают у выпускников ВВУУ пародониты, что требует их комплексного лечения. Определенную важную роль в этом играет неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта у курсантов и выпускников ВВУУ, независимо от их профиля, что и обуславливает большую

распространенность среди них воспалительных заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит), а также требует регулярно осуществлять обучение всего обследуемого контингента соответствующим правилам ухода за зубами и полостью рта и проводить профессиональную гигиену полости рта.

ВЫВОДЫ

1. В результате плановой санационной работы в ВВУУ курсанты 1-го курса, а также выпускники общевоинских и летных училищ, как представители одной популяции, имеют практически одинаковую распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний, а также структуру патологии органов и тканей жевательного аппарата при удовлетворительном уровне оказания стоматологической помощи при поступлении, и хороший уровень стоматологической помощи на выпуске курса.

2. Объем и качество стоматологической работы среди молодежи допризывного и призывного возраста не соответствует нуждаемости и современным требованиям. В связи с этим можно прогнозировать резкое изменение структуры стоматологической заболеваемости у военнослужащих в сторону увеличения интенсивности течения кариеса и его осложненных форм, а также увеличение распространенности и интенсивности течения воспалительных заболеваний пародонта. Это необходимо учитывать при составлении календарного плана санации в ВВУУ.

3. Введение в структуру стоматологического обеспечения регулярного (до 2 раз в год, совмещенного с профилактическими осмотрами) проведения профессиональной контролируемой гигиены полости рта и гигиенического стоматологического обучения позволит снизить распространенность воспалительных заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит) среди курсантов и слушателей ВВУУ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благинин А.А., Гребенюк А.Н., Лизогуб И.Н. Основные направления совершенствования медицинского обеспечения полетов авиации ВВС в современных условиях. Воен.-мед. журн. 2014; 2: 42–4.
2. Бондарев Э.В., Егоров В.А., Новиков В.С., Лустин С.И. Медицинское обеспечение полетов на вертолетах наземного и палубного базирования. СПб.; 1995.
3. Гайворонский И.В., Курочкин В.А., Иорданишвили А.К. и др. Жевательные мышцы: морфофункциональная характеристика и возрастные особенности в норме и при воздействии экстремальных факторов. СПб.; 2011.
4. Гайворонский И.В., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Гайворонская В.В. Околоушная железа: морфофункциональная характеристика в норме и при воздействии экстремальных факторов. СПб.; 2011.
5. Индексы и критерии для оценки стоматологического статуса населения. Под ред. А.М. Хамадеевой. Самара: Офорт; 2017.
6. Иорданишвили А.К. Стоматологические заболевания у летного состава. СПб.; 1996.
7. Иорданишвили А.К. Основы стоматологической артрологии. СПб.: Человек; 2018.
8. Пашенко П.С. Регуляторные системы организма в условиях гравитационного стресса (морфофункциональный аспект). СПб.; 2007.
9. Пономаренко В.А., Ворона А.А. Предпосылки для развития профилактической авиационной медицины. Воен.-мед. журн. 2014; 10: 55–6.
10. Тришкин Д.В. Медицинское обеспечение Вооруженных сил Российской Федерации: итоги деятельности и задачи на 2018 год. Воен.-мед. журн. 2018; 1: 4–15.
11. Ford M.A., Rimini F.M. Preventive dentistry in the Royal Air Force. Br. Dent. J. 1972; 132(8): 27–31.
12. Schibel M.E., Schibel A.B., Beregt S.H. Neural aging and implication in human neurological pathology. New York: Raven Press; 1982.

REFERENCES

1. Blaginin A.A., Grebenyuk A.N., Lizogub I.N. Osnovnyye napravleniya sovershenstvovaniya meditsinskogo obespecheniya poletov aviatsii VVS v sovremennykh usloviyakh. [The main directions for improving medical support for Air Force aviation flights in modern conditions]. Voen.-med. zhurn. 2014; 2: 42–4. (in Russian).
2. Bondarev E.V., Yegorov V.A., Novikov V.S., Lustin S.I. Meditsinskoye obespecheniye poletov na vertoletakh nazemnogo i palubnogo bazirovaniya. [Medical support for flights on ground- and deck-based helicopters]. Sankt-Peterburg; 1995. (in Russian).
3. Gayvoronskiy I.V., Kurochkin V.A., Iordaniashvili A.K. i dr. Zhevatel'nyye myshtsy: morfofunktsional'naya kharakteristika i vozrastnyye osobennosti v norme i pri vozdeystvii ekstremal'nykh faktorov. [Masticatory muscles: morphofunctional characteristics and age-related characteristics in normal conditions and under the influence of extreme factors]. Sankt-Peterburg; 2011. (in Russian).

4. Gayvoronskiy I.V., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K., Gayvoronskaya V.V. Okoloushnaya zheleza: morfofunktsional'naya kharakteristika v norme i pri vozdeystvii ekstremal'nykh faktorov. [Parotid gland: morphofunctional characteristics under normal conditions and under the influence of extreme factors]. Sankt-Peterburg; 2011. (in Russian).
5. Indeksy i kriterii dlya otsenki stomatologicheskogo statusa naseleniya. [Indices and criteria for assessing the dental status of the population]. Pod red. A.M. Khamadeyevoy. Samara: Ofort Publ.; 2017. (in Russian).
6. Iordanishvili A.K. Stomatologicheskiye zabolevaniya u letnogo sostava. [Dental diseases among flight personnel]. Sankt-Peterburg; 1996. (in Russian).
7. Iordanishvili A.K. Osnovy stomatologicheskoy artrologii. [Fundamentals of dental arthrology]. Sankt-Peterburg: Chelovek Publ.; 2018. (in Russian).
8. Pashchenko P.S. Regulyatornyye sistemy organizma v usloviyakh gravitatsionnogo stressa (morfofunktsional'nyy aspekt). [Regulatory systems of the body under conditions of gravitational stress (morphofunctional aspect)]. Sankt-Peterburg; 2007. (in Russian).
9. Ponomarenko V.A., Vorona A.A. Predposylki dlya razvitiya profilakticheskoy aviatsionnoy meditsiny. [Prerequisites for the development of preventive aviation medicine]. Voen.-med. zhurn. 2014; 10: 55–6. (in Russian).
10. Trishkin D.V. Meditsinskoye obespecheniye Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii: itogi deyatelnosti i zadachi na 2018 god. [Medical support of the Armed Forces of the Russian Federation: results of activities and tasks for 2018]. Voen.-med. zhurn. 2018; 1: 4–15. (in Russian).
11. Ford M.A., Rimini F.M. Preventive dentistry in the Royal Air Force. Br. Dent. J. 1972; 132(8): 27–31. (in Russian).
12. Schibel M.E., Schibel A.B., Beregt S.H. Neural aging and implication in human neurological pathology. New York: Raven Press; 1982. (in Russian).

DOI: 10.56871/RBR.2023.97.69.004

УДК 616.98+578.8+616.314-008.1-036.1-08+579.61+691.175+678

ОЦЕНКА АДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* НА МАТЕРИАЛАХ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В СТОМАТОЛОГИИ

© Анна Владимировна Зачиняева¹, Ярослав Васильевич Зачиняев², Дмитрий Павлович Гладин¹, Илья Андреевич Баранов³, Анна Сергеевна Набиева¹, Олег Геннадьевич Горбунов¹, Анна Николаевна Андреева¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Петрозаводский государственный университет. 185910, Российская Федерация, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Российская Федерация,

г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; 191015, ул. Кирочная, 41

Контактная информация: Анна Владимировна Зачиняева — д.б.н., профессор, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: anvz60314@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-1521-3060 SPIN: 5208-2419

Для цитирования: Зачиняева А.В., Зачиняев Я.В., Гладин Д.П., Баранов И.А., Набиева А.С., Горбунов О.Г., Андреева А.Н. Оценка адгезивных свойств грибов рода *Candida* на материалах, используемых в стоматологии // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.97.69.004>

Поступила: 15.09.2023

Одобрена: 08.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. Акриламидные пластмассы широко используются в ортопедической стоматологии. Исследования их восприимчивости к микробной адгезии актуальны, поскольку изготовленный на основе этих полимеров реставрационный материал может стать резервуаром для микроорганизмов, которые могут поражать периимплантные ткани и вызывать воспаление. **Целью исследования** было проверить адгезионную способность клинических штаммов грибов рода *Candida* к образцам акриламидных пластмасс. **Материалы и методы.** Исследовано 50 клинических штаммов грибов рода *Candida* на предмет образования биопленок при культивировании на акриламидных пластмассах. Образцы пластмасс обрабатывали инокулятом культур грибов в течение 48 ч при 37 °С. Количественной оценкой биомассы сформировавшихся пленок были значения их оптической плотности ($\lambda=560$ нм). **Результаты исследования.** Количественный анализ биомассы биопленки показал, что через 48 ч все штаммы грибов образовали биопленку на поверхности тестируемых полимерных дисков. Самые высокие количественные значения биомассы биопленок были отмечены при культивировании *C. albicans*. **Заключение.** Было отмечено, что тип материала не является ключевым фактором ограничения роста для *C. albicans*. Необходим комплекс мероприятий, сочетающий оптимальные методы механической обработки с использованием антимикробных препаратов для предотвращения образования и накопления биопленок.

Ключевые слова: грибы рода *Candida*; *Candida albicans*; биопленки; акриламидные пластмассы.

EVALUATION OF THE GENUS *CANDIDA* FUNGI ADHESIVE PROPERTIES ON THE MATERIALS USED IN DENTISTRY

© Anna V. Zachinyaeva¹, Yaroslav V. Zachinyaev², Dmitriy P. Gladin¹, Ilya A. Baranov³, Anna S. Nabieva¹, Oleg G. Gorbunov¹, Anna N. Andreeva¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Petrozavodsk State University. Lenin str. 33, Petrozavodsk, Russian Federation, Republic of Karelia, 185910

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, 195067, Kirochnaya str., 41, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation

Contact information: Anna V. Zachinyaeva — Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of microbiology, virology and immunology. E-mail: anvz60314@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-1521-3060 SPIN: 5208-2419

For citation: Zachinyaeva AV, Zachinyaev YaV, Gladin DP, Baranov IA, Nabieva AS, Gorbunov OG, Andreeva AN. Evaluation of the genus *Candida* fungi adhesive properties on the materials used in dentistry // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):27-31. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.97.69.004>

Received: 15.09.2023

Revised: 08.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Acrylamide plastics are widely used in orthopedic dentistry. Studies of their susceptibility to microbial adhesion are relevant, since the restorative material made on the basis of these polymers can become a reservoir for microorganisms that can infect peri-implant tissues and cause inflammation. **The purpose of the study** was to test the adhesive ability of clinical strains of *Candida* to samples of acrylamide plastics. **Materials and methods.** 50 clinical strains of *Candida* fungi have been studied for the formation of biofilms during cultivation on acrylamide plastics. Plastic samples were treated with an inoculum of fungal cultures for 48 h at 37 °C. The values of their optical density ($\lambda=560$ nm) were a quantitative assessment of the biomass of the formed films. **The results of the study.** Quantitative analysis of the biofilm biomass showed that after 48 h all fungal strains formed a biofilm on the surface of the tested polymer discs. The highest quantitative values of the biofilm biomass were noted in the cultivation of *C. albicans*. **Conclusion.** It was noted that the type of material is not a key growth restriction factor for *C. albicans*. A set of measures is needed that combines optimal mechanical processing methods with the use of antimicrobial drugs to prevent the formation and accumulation of biofilms.

Key words: fungi of the genus *Candida*; *Candida albicans*; biofilms; acrylamide plastics.

ВВЕДЕНИЕ

Ротовая полость является важнейшим биотопом человеческого организма, заселенным разнообразной микрофлорой, которая представлена более чем 700 видами микроорганизмов и играет уникальную роль во взаимодействии организма человека с окружающим его миром [6]. В полости рта обитает специфическая микробиота, которая имеет тенденцию колонизировать поверхности зубов, языка и слизистой оболочки полости рта, мягкие ткани, зубные имплантаты и реставрационные материалы.

Микроорганизмы, колонизирующие полость рта, живут в основном в биотопах, в которых происходит образование биопленки. В составе биопленок микробы обладают рядом преимуществ (устойчивость к факторам иммунитета, антибиотикам и др.) перед свободноживущими видами, что способствует развитию различных заболеваний полости рта, таких как кариес, заболевания пародонта, инфекции, связанные с имплантатами, кандидоз ротоглотки. В зубных имплантатах инфекция полимикробной биопленки считается основной причиной периимплантных заболеваний. Оральные стрептококки, такие как *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* и *Streptococcus mitis*, считаются «пионерами» колонизации с последующим образованием зубного налета [11], в котором, наряду с бактериями, принимают участие и грибы. Так, ротовую полость колонизируют различные виды грибов рода *Candida*, которые чаще всего ассоциируются с поражениями слизистой оболочки полости рта. К наиболее распространенным видам относятся *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* и *Candida dubliniensis*, среди которых нередко встречаются антибиотикорезистентные штаммы [1, 4]. Показано, что грибы рода *Candida* обладают выраженными адгезивными свойствами и способны адсорбироваться на биотических и абиотических поверхностях, в том числе зубных протезах из акриловой смолы. Адгезия и колонизация представляют собой первый и крайне важный

этап инфекционного процесса, лежащий в основе формирования биопленки не только на слизистых оболочках, но и на поверхности медицинских девайсов [3], что может привести к развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Способность к образованию биопленок грибами рода *Candida* в настоящее время рассматривается как важнейший фактор вирулентности [5], реализация действия которого приводит к серьезным проблемам в клинической практике. Грибы рода *Candida* в биопленках обладают повышенной резистентностью к противогрибковой терапии, а также способностью противостоять некоторым иммунным факторам хозяина.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования состояла в изучении адгезивной способности клинических изолятов грибов рода *Candida* на образцах акриламидных пластмасс, используемых для протезирования в стоматологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали образцы метилметакрилатной пластмассы Белакрил-М ХО (Россия), этилметакрилатной пластмассы Белакрил-Э ХО (Россия) и материал Протакрил-М (Украина). В исследование было включено по 10 образцов каждого материала диаметром 20 мм и высотой 8 мм. Исследовано 50 штаммов грибов рода *Candida*: *C. albicans* — 23, *C. tropicalis* — 14, *C. krusei* — 8, *C. glabrata* — 5. Все штаммы первоначально культивировали на 5% кровяном агаре (24 ч при 37 °C) для получения отдельных колоний. Для приготовления инокулята культуры суспендировали в жидкой среде Сабуро (Биомедиа) до оптической плотности D_{600} $0,025 \pm 0,005$ (NanoPhotometer N60-Touch, Германия). Тестируемые образцы помещали в планшеты (Fudau Biotechnology, Россия), в которые вносили 2 мл инокулята. Культивирование проводили в течение 48 ч при 37 °C. После инкубации образцы дважды тщательно промывали

Таблица 1

Количественные характеристики биомассы биопленки на основе значений поглощения в зависимости от типа реставрационного материала

Table 1

Quantitative characteristics of biofilm biomass based on absorption values depending on the type of restoration material

Материал / Material	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
Белакрил-М ХО / Belacril-M HO	2,62	1,29	1,54	1,9
Белакрил-Э ХО / Belacril-E HO	2,07	1,43	1,8	1,54
Протакрил-М / Protacril-M	2,19	2,0	2,04	1,62

Таблица 2

Количество жизнеспособных микроорганизмов в биопленках, выраженное в колониеобразующих единицах (КОЕ/мл)

Table 2

Number of viable microorganisms in biofilms, expressed in colony forming units (CFU/ml)

Материал / Material	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
Белакрил-М ХО / Belacril-M HO	5,87×10 ⁶	1,63×10 ⁶	2,28×10 ⁶	2,86×10 ⁶
Белакрил-Э ХО / Belacril-E HO	5,14×10 ⁶	1,80×10 ⁶	2,62×10 ⁶	2,24×10 ⁶
Протакрил-М / Protacril-M	5,99×10 ⁶	3,05×10 ⁶	3,14×10 ⁶	2,24×10 ⁶

фосфатно-буферным раствором (ФБР) pH 5,0 для удаления планктонных клеток. Биомассу биопленки оценивали по методу [2] в нашей модификации: окрашенную раствором генцианвиолета биопленку экстрагировали этанолом, декантировали, разводили в 20 раз и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре «ПЭ-5400 УФ» при длине волны 560 нм. В качестве отрицательного контроля использовались стерильные диски.

Количество жизнеспособных микроорганизмов в биопленке определяли путем подсчета КОЕ (колониеобразующих единиц). После формирования биопленки образцы трижды тщательно промывали 1 мл ФБР для удаления несвязанных клеток. Затем их помещали в центрифужные пробирки, содержащие 1 мл ФБР, интенсивно перемешивали в течение 2 мин на шейкере (LAUDA Varioshake VS 15 R, Германия) для рассеивания клеток, прикрепленных к поверхности дисков. Клеточную суспензию из каждого образца в трехкратной повторности последовательно десятикратно разводили в ФБР и наносили на агар Сабуру. Инкубирование проводили при 37 °C в течение 48 ч. Количество жизнеспособных клеток, образовавших колонии, выражали в КОЕ/мл. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ STATISTICA 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количественный анализ биомассы биопленки показал, что через 48 ч все штаммы грибов образовали биопленку на поверхности тестируемых полимерных дисков. Самые высокие количественные значения биомассы биопленок были отмечены при культивировании *C. albicans* (табл. 1).

Высокие количественные значения биомассы биопленок при культивировании *C. albicans* во многом связаны с высокой адгезионной активностью этих грибов. По сравнению с другими видами рода *Candida*, как отмечается рядом авторов, *Candida albicans* образует сложные биопленки, состоящие из сливающегося базального слоя бластоспор, покрытого толстым матриксом, состоящим из внеклеточного материала и гиф. Другие изоляты образуют только базальный слой бластоспор [8, 10]. Морфологический переход культуры *C. albicans* из дрожжевой формы в мицелиальную — один из основных факторов вирулентности, поскольку способствует не только значительному распространению культуры по поверхности полимерного материала, но и повреждению слизистой оболочки ротовой полости кислыми протеазами.

Результаты подсчета живых клеток, выделенных из биопленок, соответствовали динамике образования биомассы биопленки различными видами грибов рода *Candida* (табл. 2).

Было отмечено, что тип материала не является ключевым фактором ограничения роста для *C. albicans*. Отмечалось снижение роста *C. glabrata* и *C. tropicalis* на материале Белакрил-М ХО.

Выживаемость *C. albicans* на полимерных материалах обусловлена способностью формировать внеклеточный полимерный матрикс, который обволакивает клетки и псевдогифы гриба, таким образом защищая гриб от ингибирующих факторов [12].

Акриламидные пластмассы являются наиболее часто используемыми полимерными материалами в стоматологии. Тем не менее нет обширных исследований по образованию биопленки на этих материалах. Микроорганизмы, адгезированные на зубных имплантатах и других протезах, могут быть причиной

различных инфекционных процессов, в частности способствовать патологии пульпы [7, 9]. Интенсивное образование биопленки на реставрационных материалах в полости рта обнаруживается уже через сутки и даже при временной реставрации может способствовать ухудшению состояния полости рта, что требует проведения мероприятий для предотвращения накопления микроорганизмов и образования биопленки.

ВЫВОДЫ

Выявлена высокая способность всех изученных видов грибов рода *Candida* к быстрому образованию биопленки на поверхности всех исследуемых образцов акриламидных пластмасс, при этом самые высокие количественные показатели ее биомассы были характерны для *Candida albicans*. Интенсивное образование биопленки грибов на используемых материалах при проведении реставрационных работ в ротовой полости является фактором риска развития инфекционных осложнений. Для ее эффективной санации необходим комплекс мероприятий, сочетающий оптимальные методы механической обработки с использованием антимикробных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Е.А., Косякова К.Г. Грибы рода *Candida* — возбудители инфекционных состояний. Здоровье — основа человеческого потенциала. 2019; 14(1): 455–9.
2. Зачиняева А.В., Зачиняев Я.В. Действие полигексаметиленгуанидина на активность каталазы гриба *Pyricularia oryzae*. Успехи медицинской микологии. 2022; 23: 245–6.

3. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Косякова К.Г. и др. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий, выделенных в двух стационарах двух районов Санкт-Петербурга. Проблемы медицинской микологии. 2017; 19(1): 34–42.
4. Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Васильев О.Д., Селезнева А.А. Спектры устойчивости к антифунгальным препаратам штаммов *Candida spp.*, выделенных в кожно-венерологическом диспансере. Успехи медицинской микологии. 2023; 24: 221–5.
5. Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Candida spp.*, выделенных у больных дерматозами. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 429–35.
6. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Оришак Е.А. *Candida spp.* и микробиоценоз полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса. Проблемы медицинской микологии. 2011; 13(1): 23–7.
7. Bertolini M., Costa R.C., Barão VAR. Oral Microorganisms and Biofilms: New Insights to Defeat the Main Etiologic Factor of Oral Diseases. Microorganisms. 2022; 10(12): 2413.
8. Cássia M. de Souza, Murilo M. dos Santos, Luciana Furlaneto-Maia. Adhesion and biofilm formation by the opportunistic pathogen *Candida tropicalis*: what do we know? Canadian Journal of Microbiology. 2023; 69(6): 207–18.
9. Engel A.S., Kranz H.T., Schneider M. et al. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. BMC Oral Health. 2020; 20 (1): 162.
10. Kuhn D.M., Chandra J., Mukherjee P.K. Comparison of Biofilms Formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on Bioprosthetic Surfaces. Infect Immun. 2002; 70(2): 878–88.
11. Mazurek-Popczyk J., Nowicki A., Arkusz K. et al. Valuation of biofilm formation on acrylic resins used to fabricate dental temporary restorations with the use of 3D printing technology. BMC Oral Health. 2022; 22(1): 442.
12. Paulone S., Malavasi G., Ardizzoni A. *Candida albicans* survival, growth and biofilm formation are differently affected by mouthwashes: an in vitro study. New Microbiologica. 2017; 40(1): 45–52.

REFERENCES

1. Antonova Ye.A., Kosyakova K.G. Griby roda *Candida* — возбудители инфекционных состояний. Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala. [Fungi of the genus *Candida* are causative agents of infectious conditions. Health is the foundation of human potential]. 2019; 14(1): 455–9. (in Russian).
2. Zachinyayeva A.V., Zachinyayev Ya.V. Deystviye poligeksametilen-guanidina na aktivnost' katalazy griba *Pyricularia oryzae*. [Effect of polyhexamethylene guanidine on the activity of catalase in the fungus *Pyricularia oryzae*]. Uspekhi meditsinskoy mikologii. 2022; 23: 245–6. (in Russian).
3. Kozlova N.S., Barantsevich N.Ye., Kosyakova K.G. i dr. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam enterobakteriy, vydelennykh v dvukh stat-



- sionarakh dvukh rayonov Sankt-Peterburga. [Antibiotic sensitivity of enterobacteria isolated in two hospitals in two districts of St. Petersburg]. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2017; 19(1): 34–42. (in Russian).
4. Kozlova N.S., Nesterova Ye.V., Vasiliyev O.D., Selezneva A.A. Spektry ustoychivosti k antifungal'nym preparatam shtammov *Candida* spp., vydelennykh v kozhno-venerologicheskom dispansere. [Spectra of resistance to antifungal drugs of *Candida* spp. strains isolated in the dermatovenerological dispensary]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*. 2023; 24: 221–5. (in Russian).
 5. Kozlova N.S., Nesterova Ye.V., Trofimova N.N. i dr. Antibiotiko-rezistentnost' shtammov *Sandida* spp., vydelennykh u bol'nykh dermatozami. Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. [Antibiotic resistance of *Candida* spp. strains isolated from patients with dermatoses. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them]. 2021; 16(2): 429–35. (in Russian).
 6. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Orishak Ye.A. *Candida* spp. i mikrobotsenoz polosti rta u detey s dekompensovannoy formoy kariyesa. [Candida spp. and microbiocenosis of the oral cavity in children with decompensated forms of caries]. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2011; 13(1): 23–7. (in Russian).
 7. Bertolini M., Costa R.C., Barão VAR. Oral Microorganisms and Biofilms: New Insights to Defeat the Main Etiologic Factor of Oral Diseases. *Microorganisms*. 2022; 10(12): 2413.
 8. Cássia M. de Souza, Murilo M. dos Santos, Luciana Furlaneto-Maia. Adhesion and biofilm formation by the opportunistic pathogen *Candida tropicalis*: what do we know? *Canadian Journal of Microbiology*. 2023; 69(6): 207–18.
 9. Engel A.S., Kranz H.T., Schneider M. et al. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. *BMC Oral Health*. 2020; 20 (1): 162.
 10. Kuhn D.M., Chandra J., Mukherjee P.K. Comparison of Biofilms Formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on Bioprosthetic Surfaces. *Infect Immun*. 2002; 70(2): 878–88.
 11. Mazurek-Popczyk J., Nowicki A., Arkusz K. et al. Valuation of biofilm formation on acrylic resins used to fabricate dental temporary restorations with the use of 3D printing technology. *BMC Oral Health*. 2022; 22(1): 442.
 12. Paulone S., Malavasi G., Ardizzoni A. *Candida albicans* survival, growth and biofilm formation are differently affected by mouthwashes: an in vitro study. *New Microbiologica*. 2017; 40(1): 45–52.

DOI: 10.56871/RBR.2023.19.73.005
УДК 615.46

ХАРАКТЕРИСТИКА ХОНДРОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

© Юрий Алексеевич Новосад¹, Полина Андреевна Першина¹, Марат Сергеевич Асадулаев¹,
Антон Сергеевич Шабунин¹, Ирина Сергеевна Чустрак², Вероника Владимировна Траксова²,
Александра Сергеевна Байдикова², Евгений Владимирович Зиновьев², Сергей Валентинович Виссарионов¹

¹ НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера. 196603, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Парковая ул., 64–68

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Юрий Алексеевич Новосад — научный сотрудник Лаборатории экспериментальной травматологии и ортопедии с виварием имени профессора Г.И. Гайворонского Центра экспериментальной и трансляционной медицины НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера. E-mail: novosad.yur@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-6150-374X SPIN: 3001-1467

Для цитирования: Новосад Ю.А., Першина П.А., Асадулаев М.С., Шабунин А.С., Чустрак И.С., Траксова В.В., Байдикова А.С., Зиновьев Е.В., Виссарионов С.В. Характеристика хондропластических материалов: преимущества и недостатки // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 32–44. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.73.005>

Поступила: 12.09.2023

Одобрена: 02.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. Суставной хрящ, ввиду особенностей своего строения и отсутствия активной трофики, не способен к самостоятельной регенерации. Существующие клинические методы восстановления хрящевой ткани имеют множество ограничений, из-за чего разработка тканеинженерных конструкций остается актуальной задачей в области медицины, биологии и материаловедения. **Цель исследования:** провести анализ существующих материалов для хондропластики и выявить их преимущества и недостатки. **Материалы и методы.** Дизайн исследования представлен несистематическим обзором литературы. Поиск данных осуществляли в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет, большинство работ, включенных в исследование, опубликованы в последние 5 лет. Критерии включения работ: наличие полного текста рукописи, наличие гистологических исследований, статистического анализа данных. Критериями исключения работ считали: поглощающий характер статей одного автора (в анализ включали более позднюю публикацию). **Результаты исследования.** В ходе работы было установлено, что в разработке хондропластических материалов применяются как биологические, так и синтетические полимеры. Биологические полимеры обладают высоким сродством к культурам клеток, при этом не способны выдерживать значительные механические нагрузки. Решением проблемы механической прочности является применение синтетических полимеров. В качестве основной культуры клеток, которая влияет на ускорение восстановления дефекта, используются хондроциты. Активное применение находят также дифференцировочные факторы, в особенности факторы из числа костных морфогенетических белков (БМР). **Заключение.** И природные биополимеры, и синтетические полимеры имеют как преимущества, так и недостатки, что приводит к необходимости применения разных типов полимеров для обеспечения мимикрических свойств разрабатываемых конструкций. Применение факторов роста, факторов дифференцировки, клеточных культур и биологически активных веществ способствует ускорению процессов регенерации.

Ключевые слова: хондропластика; тканевая инженерия; биологические полимеры; хондроциты.

CHARACTERISTICS OF CHONDROPLASTIC MATERIALS: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

© Yury A. Novosad¹, Polina A. Pershina¹, Marat S. Asadulaev¹, Anton S. Shabunin¹, Irina S. Chustrac²,
Veronika V. Traxova², Alexandra S. Baidicova², Evgeny V. Zinoviev², Sergey V. Vissarionov¹



¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. Parkovaya St., 64–68, Saint Petersburg, Russian Federation, 196603

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Yuri A. Novosad — Researcher, Laboratory of Experimental Traumatology and Orthopedics named after G.I. Gaivoronsky, H. Turner's National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. E-mail: novosad.yur@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-6150-374X SPIN: 3001-1467

For citation: Novosad YuA, Pershina PA, Asadulaev MS, Shabunin AS, Chustrac IS, Traxova VV, Baidicova AS, Zinoviev EV, Vissarionov SV. Characteristics of chondroplastic materials: advantages and disadvantages // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):32-44. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.73.005>

Received: 12.09.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Articular cartilage, due to the peculiarities of its structure and the lack of active trophism, is not capable of independent regeneration. Existing clinical methods for cartilage tissue restoration have many limitations. The development of tissue-engineered structures remains an urgent task in the fields of medicine, biology, and materials science. **Purpose of the study:** to analyze existing materials for chondroplasty and identify their advantages and disadvantages. **Materials and methods.** The study design was a non-systematic literature review. The data search was carried out in the following databases: PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar. The search period was 15 years; most of the works included in the study were published in the last 5 years. Criteria for inclusion of works: availability of the full text of the articles, availability of histological studies, availability of statistical data analysis. The exclusion criteria for works were the absorbing nature of articles by one author (a more recent publication was included in the analysis). **Results.** During the work, it was found that both biological and synthetic polymers are used in the development of chondroplastic materials. Biological polymers have a high affinity for cell cultures but are not able to withstand significant mechanical loads. The solution of mechanical strength is the use of synthetic polymers. Chondrocytes are used as the main cell culture that influences the acceleration of defect restoration. Differentiation factors, especially factors from bone morphogenetic proteins group (BMPs), are also actively used. **Conclusion.** Biopolymers and synthetic polymers have both advantages and disadvantages, which leads to the need to use different types of polymers to ensure the mimicry properties of the structures being developed. The use of growth factors, differentiation factors, cell cultures and biologically active substances accelerate regeneration processes.

Key words: chondroplasty; tissue engineering; biological polymers; chondrocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение травматических повреждений и дегенеративных изменений суставных хрящей представляет собой одну из сложных задач в практике врачей — травматологов-ортопедов. Суставной хрящ (СХ) представляет собой уникальную соединительную ткань, имеет решающее значение в сохранении подвижности суставов, снижая механическое трение в сочленениях и обеспечивая амортизацию при передаче нагрузки.

Отсутствие васкуляризации и иннервации, незначительный объем клеток-предшественников и ограниченная пролиферативная способность зрелых хондроцитов обуславливают неспособность хрящевой ткани самостоятельно восстанавливаться. Применяемые методы пересадки хрящевой ткани, а также субхондральной кости имеют множество преимуществ, но при этом обладают негативными чертами, такими как недостаточность материала, иммуногенность, сложная подготовка имплантируемых образцов. Альтернативой могут рассматриваться синтетические и природные биополимеры,

которые лишены указанных недостатков. При этом сложные композиции полимеров в совокупности с клетками — факторами роста и дифференцировки, могут быть использованы для тканевой инженерии хрящевой ткани. Биосовместимость, высокий период резорбции, усиление хондрогенеза и имитация структуры внеклеточного матрикса хрящевой ткани являются основными требованиями к синтетическим трансплантатам хряща.

На данный момент не существует единой классификации повреждения суставного хряща различной локализации. Наиболее распространенными в клинической практике являются классификации, предложенные Outerbridge [60] и Bauer, Jackson [9]. Наиболее всесторонней можно назвать классификацию, предложенную Международным обществом восстановления хряща (ICRS — International Cartilage Repair Society) в 2000 году. В основе каждой из классификаций лежат гистоморфологические изменения суставного хряща, характеризующиеся стадийностью развития или тяжестью повреждения. При описании состояния СХ также принято учитывать размеры дефекта, анатомическую и функциональную локализацию.

Эпидемиологически наиболее значимым заболеванием, приводящим к развитию дегенеративно-дистрофическим изменениям СХ, посвящено множество количество публикаций по тематике «Клиническая медицина». К первопричинам развития остеоартроза, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные процессы, можно отнести ювенильный идиопатический артрит и болезнь Бехтерева, исследователи ссылаются на высокие дозы глюкокортикостероидов в основе терапии подобных состояний, а также изменения состава и количества синовиальной жидкости. Встречались также публикации, посвященные рассекающему остеохондриту мыщелка бедренной кости, или болезни Кёнига [15, 71]. Заболеванием, наиболее часто приводящим к остеоартрозу тазобедренного сустава ввиду формирования многоплоскостных деформаций проксимального отдела бедренной кости и децентрации сустава, считается болезнь Легга–Кальве–Пертеса. Ишемический компонент патогенеза заболевания может быть связан с последующей дегенерацией суставного хряща головки бедренной кости, и исход заболевания в деформирующий артроз неоднократно подтверждался публикациями ряда авторов [56, 62]. Единичные исследования посвящены характерным для детского возраста остеохондропатиям, таким как болезнь Осгуд–Шляттера и болезнь Блаунта, различным типам эпифизарных дисплазий, врожденным и приобретенным деформациям нижней конечности, которые при длительном агрессивном течении способны приводить к инконгруэнтности суставных поверхностей, вследствие чего неравномерно распределенная нагрузка на суставной хрящ приводит к его истончению и дегенеративным изменениям [4].

В работе приведен анализ преимуществ и недостатков наиболее часто применяемых в тканевой инженерии хрящевой ткани материалов. Рассматриваются способы улучшения адгезии и пролиферации клеток, а также применение композиций для нивелирования недостатков рассмотренных скаффолдов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлен несистематическим обзором литературы. Поиск данных осуществляли в базах данных: PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет, большинство работ, включенных в исследование, опубликованы в последние 5 лет. Критерии включения работ: наличие полного текста рукописи, гистологических исследований, наличие статистического анализа данных. Критерием исключения работ считали поглощающий характер статей одного автора (в анализ включали более позднюю публикацию).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хрящевая ткань — особый тип соединительной ткани, отличающийся плотным и упругим соединительным межклеточным веществом. Выделяют три типа хрящевой ткани:

- гиалиновый хрящ — прозрачная хрящевая ткань с большим содержанием коллагеновых волокон; формирует суставные поверхности длинных костей, а также края ребер;
- эластический хрящ — желтоватый из-за содержания эластиновых волокон; формирует ушную раковину и хрящи гортани;
- волокнистый хрящ — разновидность гиалинового хряща, содержащий множество пучков коллагеновых волокон; из волокнистого хряща формируются межпозвоночные диски и точки фиксации сухожильно-мышечных волокон к костям.

Суставной хрящ — разновидность гиалинового хряща, который покрывает эпифизы костей и является прослойкой между ними. СХ состоит из коллагеновых волокон с клетками-хондроцитами, которые имеют сферическую форму со средним диаметром 13 мкм [44]. Хондроциты составляют 5–10% объема хряща, при этом их основная роль — формирование внеклеточного матрикса (ВКМ), который состоит из коллагена и протеогликанов. В матриксе содержится также большое количество воды с растворенными ионами натрия, хлора и калия. ВКМ, кроме суставной роли, также является барьером, защищающим хондроциты от повреждений [34].

Суставной хрящ — ткань, полностью лишенная нервных окончаний и сосудистой системы. Питание хондроцитов происходит диффузно из синовиальной жидкости. Отсутствие питания и иннервации не позволяет хрящевой ткани восстанавливаться самостоятельно, поэтому разработка высокоэффективных материалов для пластики суставных поверхностей остается актуальной задачей в медицине [50].

Суставной хрящ, кроме защитной функции для эпифизов костей, также выполняет амортизирующую роль, благодаря наличию синовиальной жидкости и гладкой поверхности снижает трение в суставах при движении, обеспечивая конгруэнтность суставных поверхностей. Тем не менее под действием различных факторов может происходить разрушение СХ.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ХРЯЩЕВОЙ ПЛАСТИКИ

Все вышеуказанные гистологические и морфологические особенности гиалинового хряща, а также множество нозологий, приводящих к его повреждению, подтверждают необходимость разработки материалов, восстанавливающих и восполняющих объем утраченной хрящевой ткани. Материалы для хондропластики — полного или фрагментарного восстановления суставных хрящей в хирургии — можно разделить на биологические (ауто- и алломатериалы, ксеноматериалы, биологически активные молекулы белковой и небелковой природы), искусственные материалы (например, полиэтиленгликоль и полилактид), полученные химическим синтезом, композиционные материалы, то есть сочетание нескольких биологических и/или синтетических материалов.



ТРАНСПЛАНТАТЫ

Говоря про трансплантаты хряща, необходимо в начале классифицировать их на аутологичные (донор является реципиентом ткани), аллогенные трансплантаты (донор и реципиент относятся к одному виду), ксенотрансплантаты (донор и реципиент принадлежат к разным видам).

Аутоотрансплантация. Аутологичная пластика является «золотым стандартом» в регенеративной медицине. Поскольку забор трансплантата происходит из донорского участка непосредственно реципиента, нивелируются многие иммунологические аспекты данного подхода к восстановлению дефектов. В качестве трансплантатов зачастую используют небольшие фрагменты хрящевой ткани или фрагменты костной ткани вместе с покрывающим хрящом [2].

Основным недостатком такого подхода является крайняя ограниченность объема забираемого материала, также следует отметить необходимость дополнительных хирургических вмешательств при проведении аутопсии материала для трансплантата и возникновение болевых ощущений в области забора материала [24]. Тем не менее, по данным И.М. Зазириного, Р.Я. Шмигельски (2015), в более чем 70% вмешательств наблюдалось улучшение состояния пациентов [3]. При массивных дефектах хрящевой поверхности возникает проблема недостаточности донорской ткани, ограниченность областей взятия трансплантата. Для решения данной проблемы некоторые группы врачей прибегают к комбинированной пластике с применением аутоотрансплантаций и добавлением различных материалов, в том числе коллагеновых губок, для восполнения объема суставного хряща [5].

Аллоотрансплантация. Иным методом решения сложностей, возникающих при проведении аутоотрансплантации, является использование аллогенных трансплантатов. Хрящевые аллотрансплантаты активно применялись до 2010 года, после чего число публикаций на данную тему снижается. Тем не менее данный способ достаточно изучен. В основном трансплантаты имеют вид фрагментов костной ткани с прилежащим хрящом [51], что обусловлено питанием хряща не только из синовиальной жидкости, но также диффузным методом из субхондральной кости [49].

Начиная с 1981 года аллотрансплантация была внедрена в детскую ортопедическую практику профессором В.Л. Андриановым, предложившим использовать деминерализованный костно-хрящевой аллотрансплантат (ДКХА) кадаверного происхождения для лечения последствий острого гематогенного остеомиелита проксимального отдела бедренной кости, сопровождающихся деструктивным вывихом бедра. Далее в 1992 году С.В. Филатов предложил использование перфорированных ДКХА, после чего методика была подтверждена удовлетворительными функциональными результатами в послеоперационном периоде. Хирургическая техника состоит в формировании сферической поверхности головки бедренной кости при наличии ее выраженной деформации и фиксации трансплантата спонгиозной поверх-

ностью, обращенной к вертлужной впадине с последующей декомпрессией сустава.

Кадаверное происхождение трансплантата способно выгодно увеличить количество донорского материала в сравнении с аутоотрансплантатом реципиента. Стоит отметить, что также описано широкое использование кадаверного трансплантата для получения композиционных материалов [14].

Аллогенные трансплантаты требуют подготовки и консервации для транспортировки материала. В настоящее время нет однозначного мнения о том, какой метод консервации хрящевой ткани предпочтительнее для дальнейшей пересадки в область дефекта. Все основные подходы, оказывающие минимальное влияние на структуру хрящевой ткани, делятся на два типа: применение нативных хондральных структур и использование криогенных технологий для сохранения хрящевой ткани с целью последующей имплантации в область дефекта [10].

Ксенотрансплантаты. Во многих странах наблюдаются трудности этического и юридического характера, которые осложняют подготовку аллотрансплантатов. В то же время доступность тканей животных делает ксенотрансплантаты отличной альтернативой алло- и аутоотрансплантации.

Ксеногенные трансплантаты представляют собой ткани, взятые у различных животных, в особенности у свиней и крупного рогатого скота. При этом зачастую используются не сами фрагменты хрящевой ткани, а клетки, полученные от животного-донора [6].

Основной трудностью в применении ксенотрансплантатов является их иммуногенность. Для решения данной задачи применялись различные подходы, в том числе лиофилизация, заморозка, химическая обработка и гамма-облучение, которые, ввиду особого состава хрящевой ткани, приводят к снижению хондрогенного потенциала. Другой важной проблемой является возможная передача инфекций [1].

Несмотря на вышеуказанные сложности, в литературных источниках имеются как положительные, так и негативные результаты экспериментальных исследований [63]. В работе [80] вынесено предположение о том, что результаты связаны с продолжительностью исследований. В краткосрочных экспериментах результаты оказывались лучше, чем в долгосрочных. Другой особенностью является выбор модели эксперимента и соответствующего вида реципиента. В моделях на мелких грызунах результаты оказывались лучше, чем на других видах.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Натуральные полимеры, такие как коллаген, хитозан, альгинат, желатин и многие другие, находят активное применение в тканевой инженерии хрящевой ткани. Многие из природных полимеров проявляют высокое сродство к клеткам, легко модифицируются, резорбируются и имитируют внеклеточный матрикс хрящевой ткани. Самостоятельное применение данного типа полимеров ограничивается их низкими механиче-

скими свойствами и зачастую высокой скоростью резорбции, что не позволяет эффективно восстанавливать функции хрящевой ткани.

Коллаген. Коллагены — семейство белков, наиболее широко представленных в организме человека. Коллагеновые белки являются наиболее важным компонентом ВКМ и обладают, в случае нативных белков, великолепной биосовместимостью, низкой иммуногенностью, а также биорезорбируемостью. Коллагены состоят из полипептидных цепей, которые включают в свой состав трипептидные последовательности из глицина, пролина и гидроксипролина. Трипептидные последовательности формируют структуру, обеспечивающую стабильность и механические свойства коллагеновых матриц [76].

Коллагены являются отличным матриксом для культивирования различных клеточных линий и проявляют активное взаимодействие с факторами роста и дифференцировки клеток, тем самым улучшая пролиферацию и адгезию культур [74]. Сырьем для создания коллагеновых матриц может выступать коллаген, получаемый из рыб [79], крупнорогатого скота [86], а также рекомбинантный человеческий коллаген [88]. Несмотря на свои великолепные биологические характеристики, коллагены обладают низкой механической прочностью [35], а также высокой скоростью биологической резорбции [31], что делает их применение крайне ограниченным, особенно в случае замещения СХ.

Главным решением проблем с применением коллагена является использование композиционных материалов. В работе [29] для улучшения механических свойств коллагеновых матриц применяли полилактид и хитозан. Имеются также работы, в которых для изменения механических характеристик использовали эластин, полигликолевую кислоту (PGA) и полиэтиленгликоль (PEG) [61].

Коллаген сам по себе является отличным биологическим полимером для культивирования клеток и имплантаций в дефектные области, как показывает работа [19], тем не менее применение различных биологически активных молекул способно улучшить процессы восстановления ткани или оказать влияние на пролиферацию клеток на коллагеновом матриксе [68]. Поскольку хондрогенез неразрывно связан с остеогенезом, зачастую применяются различные костные морфогенетические белки (BMP) [69], которые при определенных условиях способны направлять дифференцировку МСК в хондрогенное направление, а также сказываться на скорости формирования ВКМ при длительном культивировании клеток на коллагеновых подложках *in vitro* [46].

Хитозан. Хитозан — это натуральный гидрофильный поликатионный биополимер, производное хитина. По своей структуре он сходен с хрящевой и костной тканью, что делает его хорошим материалом для имитации ВКМ [78].

Хитозан является деацетилированным продуктом хитина и состоит из β -2-ацетамидо-d-глюкозы и β -2-амино-d-глюкозных звеньев [18]. Благодаря наличию аминных и гидроксильных групп в составе, полимер образует межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи. Большое количество

многофункциональных поверхностных химических групп позволяют модифицировать поверхность материала с применением факторов роста и дифференцировки клеток [8]. Хитозан обладает биологической и цитологической совместимостью, биорезорбируемостью, благодаря поверхности материала на нем легко происходит формирование белковой выстилки и формирование нативного окружения для клеток [23].

Недостатками хитозана являются низкая механическая прочность, низкая термостабильность. Решением проблемы механической прочности материала является применение различных композиций, в том числе в работе [41] был применен полилактид. Для улучшения механических свойств применяется также PEG [89].

Альгинат. Альгинат — полисахарид, получаемый из бурых водорослей. Альгинат находит широчайшее применение в медицине благодаря своей биосовместимости и неиммуногенности. Альгинат, благодаря своей гелеобразной структуре, является отличным субстратом для роста клеток [21].

Альгинат формируется из двух блоков: D-маннуроновая кислота (М-блок) и L-гулуриновая кислота (G-блок). Изменение соотношения состава и длины блоков приводит к изменению механических характеристик альгинатных скаффолдов [12].

Альгинат расщепляется ферментами класса альгинатаз, которые нехарактерны для млекопитающих, что делает данный материал полностью нерезорбируемым при имплантации *in vivo*. Тем не менее он обладает высокой способностью к хондрогенезу и остеогенезу, что позволяет использовать его как для исследований *in vitro*, так и *in vivo* [48]. Другим недостатком данного полимера является его гелеобразность, которая не позволяет создавать сложные пористые конструкции на его основе.

Решением проблем альгината является применение различных композиций, в том числе с хитозаном [67], коллагеном [32] и многими синтетическими полимерами [75] для придания дополнительных механических и биологических свойств. Как и многие другие биологические полимеры, альгинат часто используется совместно с факторами роста и дифференцировки [25]. К тому же имеется множество данных, показывающих положительный эффект от введения частиц гидроксиапатита в альгинатные матрицы [92].

Фиброин шелка. Фиброин шелка — один из древнейших биомедицинских полимеров. Представляет собой тонкие волокна фиброина, покрытые глобулярным белком — серицином. Наличие чужеродного белка зачастую приводит к иммунной реакции организма, поэтому имеется множество простых и доступных методов очистки фибриновых волокон от серицина, в том числе физических, ферментативных и химических [47]. Фиброин шелка получают из нескольких источников, после чего очищают его от глобулярного белка. В зависимости от источника и обработки фиброинозные волокна имеют различные механические характеристики [64].

Из-за волокнистого строения материалы, получаемые из фиброина, способны выдерживать длительные циклические нагрузки, что является важным аспектом при имплантации

вместо дефекта хрящевой ткани [37]. К тому же конструкции из фиброина имеют высокое время резорбции *in vivo*, что позволяет постепенно замещать хрящевую ткань [38].

Главным недостатком данного материала является его иммуногенность. Несмотря на высококачественную очистку материала, имеется множество свидетельств отложенной иммунной реакции как на шелковые нити, так и на имплантируемые конструкции [26].

Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота — дисахарид, состоящий из N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Выбор гиалуроновой кислоты обусловлен тем, что она является одним из основных компонентов синовиальной жидкости, естественным образом поддерживает пролиферацию хондроцитов и улучшает восстановление хрящевой ткани. Благодаря структуре материала клетки легко адгезируют к его поверхности [52].

Гиалуроновая кислота является биорезорбируемым, биосовместимым и нетоксичным материалом. В зависимости от молекулярной массы имеет различные механические характеристики, а также различные смазывающие свойства, которые необходимы в случае хрящевой ткани [96]. Согласно данным [36], при определенных скоростях сдвига гиалуроновая кислота ведет себя как вода, что ограничивает ее применение в качестве материала, снижающего трение суставных поверхностей.

С развитием биологической печати гелями гиалуроновая кислота используется в качестве основы или добавляется в качестве покрытия для различных напечатанных конструкций [84]. В том числе гиалуроновая кислота используется в композиции с альгинатом [11], коллагеном и желатином [58] в качестве чернил для 3D-биопечати. Широкое применение гиалуроновой кислоты как компонента внутрисуставных инъекций при гонартрозе различной степени тяжести уже давно зарекомендовало себя как эффективный и малоинвазивный метод [95].

Желатин. Желатин — волокнистый белок, частично гидролизированный коллаген. Желатин обладает высокой биосовместимостью и легко поддается биорезорбции, что позволяет применять его в медицинских целях. Благодаря функционализации желатин активно применяется для доставки лекарственных препаратов, а также в тканевой инженерии. Вследствие полиионных связей к желатину легко можно прививать полисахариды, факторы роста и дифференцировки клеточных культур, белки, нуклеотиды и иные терапевтические молекулы [59].

Последние годы желатину отводится особое место в разработке материалов для хрящевой ткани благодаря простоте стабилизации образцов после 3D-печати. Отдельного внимания заслуживает метакрилоил желатина (GelMA). Гидрогели на основе GelMA обладают схожей с ВКМ структурой, что позволяет создавать скаффолды, максимально приближенные к нативной структуре [91]. GelMA может быть получен различными методами синтеза, что позволяет оказывать влияние на механические и химические свойства получаемых матриц [43]. Тем не менее, согласно работе [85], желатин метакри-

лоил способен оказывать негативное влияние на культуры клеток, что обуславливается необходимостью введения фотиницирующих агентов для сшивания GelMA после печати.

Бактериальная целлюлоза. Среди природных полимеров целлюлозу можно отнести к наиболее часто встречаемым. Целлюлоза формирует стенки растений, а также выделяется многими бактериями [7]. При этом преимущество отдается бактериальной целлюлозе (БЦ), так как она имеет более разветвленную нановолоконную структуру, формируя большую площадь поверхности при том же объеме. Согласно работе [70], волокна целлюлозы легко поддаются модификации, что позволяет изменять структуру и свойство матриц, изготовленных на основе БЦ.

Механическая прочность, кристалличность, влагоудерживающие свойства бактериальной целлюлозы определяются не только типом бактерий, которые используются для получения материала, но также и составом питательной среды, добавлением различных веществ и условий культивирования. Несмотря на данные преимущества, БЦ имеет очень высокий период резорбции, к тому же клетки не проявляют значительную степень адгезии к поверхности целлюлозы [66]. Основным методом решения проблем совместимости с клетками является добавление коллагена [94] или альгината [65].

Синтетические полимеры

Синтетические полимеры имеют больший период резорбции в сравнении с природными полимерами, при этом регулирование степени полимеризации позволяет влиять на механические характеристики, структуру матриц и деградацию.

Предпочтение синтетическим полимерам отдается за их механические свойства, в сравнении с природными полимерами. Тем не менее самостоятельно синтетические полимеры для восстановления хрящевой ткани в настоящее время практически не применяются из-за низкой совместимости с клетками и отсутствия каких-либо терапевтических особенностей. В основном синтетические полимеры, такие как полигликолевая кислота, полилактидная кислота, полиэтиленгликоль и поликапралактон используются в качестве каркасов совместно с природными полимерами, клетками и агентами, улучшающими пролиферацию и влияющими на дифференцировку клеток.

PGA. Полигликолевая кислота (PGA) — линейный кристаллический гидрофильный полиэфир. Данный полимер проявляет хорошие адгезивные свойства, является нетоксичным и биорезорбируемым, обладает высокой гигроскопичностью, что позволяет применять его в качестве клеточного носителя при восстановлении хрящевой ткани [13].

Из-за особенностей восстановления хрящевой ткани во многих работах полигликолевые скаффолды используются вместе с клеточными культурами [93]. Точно так же активное применение находят различные вещества, оказывающие влияние на дифференцировку ткани в области имплантации [30].

Полигликолевая кислота, как и другие полиэфиры, поддается экструзии, литью под давлением и прессованию [73]. В работах [27, 33] показано, что PGA применяется в качестве само-

стоятельного материала для 3D-печати. При этом во многих работах используют сополимеризацию PGA с полилактидом (PLA) с получением сополимера PLGA [20], что позволяет влиять на качество печати, а также на гидрофильные свойства материала. Следует также отметить, что при деградации PGA происходит выделение кислотных продуктов, которое ведет к снижению биосовместимости материала и к воспалительным реакциям в области имплантации. Частичным решением данной проблемы является применение композиций с полилактидом [40].

PLA. Полилактид — линейный полиэфир с более низкой кристалличностью в сравнении с PGA. К ключевым преимуществам относится термостабильность, биосовместимость и нетоксичность самого материала и продуктов его резорбции. Полилактид обладает высокой вязкостью и термопластичностью, в связи с чем он применяется в основном для 3D-печати и получения каркасов для восстановления тканей [22].

Согласно работам [54, 87], полилактидные матрицы могут быть использованы как самостоятельные носители клеток, тем не менее применение биологических полимеров улучшает совместимость матриц *in vitro*, улучшая адгезию и пролиферацию клеток [45]. С этими же целями, как и в случае с PGA, применяются ростовые факторы [90].

PEG. Полиэтилен — водорастворимый полимер, который не распознается иммунной системой [17]. Для полиэтилена применяются две основные маркировки: полиэтиленгликоль (PEG) с молекулярной массой ниже 20 000 Да и полиэтиленоксид (PEO) с более высокой молекулярной массой.

Благодаря растворимости полиэтилена в последнее время возрос интерес к данному полимеру. Полиэтилен находит все более широкое применение в 3D-печати в качестве геля-носителя [42]. Тем не менее его собственных механических характеристик недостаточно для использования в качестве тканеинженерных конструкций, из-за чего имеется множество вариантов композитных материалов с различными синтетическими полимерами [28].

Основным преимуществом данного полимера является его быстрое и практически беспрепятственное выведение из организма. Связываясь с иными веществами, в том числе с продуктами резорбции, полиэтилен способен также ускорять их выведение [16]. Благодаря этому свойству полиэтиленгликоль часто применяется в качестве носителя для доставки лекарственных препаратов [53], в том числе для доставки ростовых факторов в область имплантации [82].

PCL. Поликапролактон — синтетический полукристаллический эфир, обладающий высокой механической прочностью, эластичностью и являющийся биорезорбируемым и биосовместимым материалом [77]. Продукты его распада, как и в случае PEG, легко выводятся из организма [55]. Активное применение поликапролактона в хирургии хрящевой ткани обусловлено близкими к нативной ткани биомеханическими свойствами [81].

Поликапролактон принадлежит к гидрофобным материалам, что является его главным недостатком, так как клетки не могут свободно распластываться на его поверхности, что при-

водит к слабой адгезии и, как следствие, низкой выживаемости клеточных культур [83]. Именно поэтому данный полимер в основном применяется в комбинации с другими веществами, например с полилактидом, что улучшает его механические свойства [72]. Положительный эффект на адгезию клеток оказывает также добавление природных полимеров, к которым по сути клетки и адгезируют, при этом поликапролактон выполняет роль каркаса [39]. Во множестве работ для улучшения адгезии клеток применяются различные агенты, особенно частицы гидроксиапатита, которые, покрывая поверхность, дают клеткам возможность прикрепляться к поверхности материала [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное восстановление повреждений хрящевой ткани остается сложной, но крайне важной задачей. Как было показано в статье, наиболее часто используемые подходы и материалы имеют множество недостатков. Самостоятельное применение природных биологических полимеров позволяет создать конструкции, обладающие биосовместимостью и сродством к клеточным культурам, при этом данные материалы обладают крайне низкими механическими характеристиками. Решить данную проблему позволяет применение синтетических полимеров, которые, в свою очередь, имеют больший период резорбции, способны выдерживать длительные статические и динамические механические нагрузки и могут быть использованы для восстановления хрящевой ткани. При этом самостоятельное применение синтетических полимеров ограничивается недостаточной адгезией клеточных культур к поверхности данных материалов.

Ускорить интеграцию в области имплантации, пролиферацию и восстановление хрящевой ткани, как показывает множество источников, возможно с применением различных дополнительных агентов, в особенности факторов роста и дифференцировки клеток. Композиционные конструкции с предварительным нанесением клеточных культур и различных факторов на поверхность материалов показывают лучшие результаты, чем имплантации композиционных и одиночных материалов.

Создание конструкций для инженерии костной ткани требует применения различных синтетических и природных полимеров, которые обеспечат мимикрирование разработанных конструкций, повторение биологических и механических характеристик нативной хрящевой ткани. Также необходимо применение множества биологически активных молекул и культур клеток, что позволит максимально приблизить создаваемую конструкцию к нативной ткани, ускоряя процесс восстановления в постоперационном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтназаров Р.Б. и др. Идентификация полноразмерных геномов эндогенных ретровирусов у сибирских мини-свиней. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014; 2(18): 294–9.
2. Зазирный И.М., Шмигельски Р.Я. Трансплантация мениска коленного сустава: современное состояние проблемы. Обзор литературы. Травма. 2015; 6(16): 81–95.
3. Закирова А.Р., Королев А.В., Загородний Н.В. Эффективная тактика хирургического лечения при восстановлении суставного хряща коленного сустава. 2017.
4. Кумачный А.Л., Москаленко И.С., Шульгов Ю.И. Способы и методы лечения болезни Осгуда–Шляттера с помощью оздоровительной физкультуры. Символ науки. 2017; (06): 113–7.
5. Лазишвили Г.Д. Гибридная костно-хрящевая трансплантация — новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава. Травматология и ортопедия. 2019; 25: 13–8.
6. Сабурова И.Н. и др. Перспективы и проблемы применения культур клеток для регенеративной медицины. Патогенез. 2015; 1(13): 60–73.
7. Abeer M.M., Mohd Amin M.C.I., Martin C. A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current approaches and future prospects. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2014; 66(8): 1047–61.
8. Azizian S., Hadjizadeh A., Niknejad H. Chitosan-gelatin porous scaffold incorporated with Chitosan nanoparticles for growth factor delivery in tissue engineering. Carbohydrate Polymers. 2018; 202: 315–22.
9. Bauer M., Jackson R.W. Chondral Lesions of the Femoral Condyles: Arthroscopic Classification A System of. 1988.
10. Beer A.J. et al. Use of Allografts in Orthopaedic Surgery: Safety, Procurement, Storage, and Outcomes. Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 2019; 7(12).
11. Bertuola M. et al. Gelatin–alginate–hyaluronic acid inks for 3D printing: effects of bioglass addition on printability, rheology and scaffold tensile modulus. Journal of Materials Science. 2021; 27(56): 15327–43.
12. Bidarra S.J., Barrias C.C., Granja P.L. Injectable alginate hydrogels for cell delivery in tissue engineering. Acta Biomaterialia. 2014; 10(4): 1646–62.
13. Bingül N.D. и др. Microbial biopolymers in articular cartilage tissue engineering. Journal of Polymer Research. 2022; 29(8).
14. Boushell M.K. et al. Current strategies for integrative cartilage repair. Connective Tissue Research. 2017; 58(5): 393–406.
15. Chau M. et al. Osteochondritis dissecans: current understanding of epidemiology, etiology, management, and outcomes. ncbi.nlm.nih.gov.
16. Cheng A. et al. Advances in Porous Scaffold Design for Bone and Cartilage Tissue Engineering and Regeneration. Tissue Engineering — Part B: Reviews. 2019; 25(1): 14–29.
17. Cheng H. et al. Hierarchically Self-Assembled Supramolecular Host-Guest Delivery System for Drug Resistant Cancer Therapy. Biomacromolecules. 2018; 6(19): 1926–38.
18. Deepthi S. et al. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules. 2016; 93: 1338–53.
19. Dhillon J. et al. Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation (Cells Cultured Within Collagen Membrane) Is Superior to Microfracture for Focal Chondral Defects of the Knee Joint: Systematic Review and Meta-analysis. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery. 2022; 8(38): 2579–86.
20. Fan L. et al. Value of 3D Printed PLGA Scaffolds for Cartilage Defects in Terms of Repair. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2022; 2022.
21. Farokhi M. et al. Alginate Based Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering: A Review. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2020; 4(69): 230–47.
22. Farsi M., Asefnejad A., Baharifar H. A hyaluronic acid/PVA electrospun coating on 3D printed PLA scaffold for orthopedic application. Progress in Biomaterials. 2022; 1(11): 67–77.
23. Gao L. et al. Effects of genipin cross-linking of chitosan hydrogels on cellular adhesion and viability. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2014; 117: 398–405.
24. Giovanni A.M., Greta Ph.E.D., Frank P.L. Donor site morbidity after articular cartilage repair procedures: A review. Acta orthopaedica Belgica. 2010; 76: 669–74.
25. Gonzalez-Fernandez T. et al. Gene Delivery of TGF- β 3 and BMP2 in an MSC-Laden Alginate Hydrogel for Articular Cartilage and Endochondral Bone Tissue Engineering. Tissue Engineering — Part A. 2016; 9–10(22): 776–87.
26. Gorenkova N. et al. The innate immune response of self-assembling silk fibroin hydrogels. Biomaterials Science. 2021; 21(9): 7194–204.
27. Gui X. et al. 3D printing of personalized polylactic acid scaffold laden with GelMA/autologous auricle cartilage to promote ear reconstruction. Bio-Design and Manufacturing. 2023.
28. Guo J.L. et al. Modular, tissue-specific, and biodegradable hydrogel cross-linkers for tissue engineering. Science Advances. 2019; 5: 1–11.
29. Haaparanta A.M. et al. Preparation and characterization of collagen/PLA, chitosan/PLA, and collagen/chitosan/PLA hybrid scaffolds for cartilage tissue engineering. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2014; 4(25): 1129–36.

30. Hanifi A. et al. Near infrared spectroscopic assessment of developing engineered tissues: correlations with compositional and mechanical properties. *Analyst*. 2017; 8(142): 1320–32.
31. Helfer E. et al. Vascular grafts collagen coating resorption and healing process in humans. *JVS-Vascular Science*. 2022; 3: 193–204.
32. Hu T., Lo A.C.Y. Collagen–alginate composite hydrogel: Application in tissue engineering and biomedical sciences. *Polymers*. 2021; 11(13).
33. Hu X. et al. Recent progress in 3D printing degradable poly-lactic acid-based bone repair scaffold for the application of cancellous bone defect. *MedComm — Biomaterials and Applications*. 2022; 1(1).
34. Hunziker E.B., Quinn T.M., Häuselmann H.J. Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002; 7(10): 564–72.
35. Intini C. et al. A highly porous type II collagen containing scaffold for the treatment of cartilage defects enhances MSC chondrogenesis and early cartilaginous matrix deposition. *Biomaterials Science*. 2022; 4(10): 970–83.
36. Jahn S., Seror J., Klein J. Lubrication of Articular Cartilage. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2016; 18: 235–58.
37. Koh L.D. et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*. 2015; 46: 86–110.
38. Kuboyama N. et al. Silk fibroin-based scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2013; 2(101 B): 295–302.
39. Kundu J. et al. An additive manufacturing-based PCL-alginate-chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015; 11(9): 1286–97.
40. Lam A.T.L., Reuveny S., Oh S.K.W. Human mesenchymal stem cell therapy for cartilage repair: Review on isolation, expansion, and constructs. *Stem Cell Research*. 2020; (44).
41. Lednev I. et al. Development of biodegradable polymer blends based on chitosan and polylactide and study of their properties. *Materials*. 2021; 17(14).
42. Li Z. et al. Biodegradable silica rubber core-shell nanoparticles and their stereocomplex for efficient PLA toughening. *Composites Science and Technology*. 2018; 159: 11–7.
43. Lin C. H. et al. Stiffness modification of photopolymerizable gelatin-methacrylate hydrogels influences endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018; 10(12): 2099–2111.
44. Lin Z. et al. The Chondrocyte: Biology and Clinical Application. *Tissue engineering*. 2006; 7(12): 1971–88.
45. Lind M. et al. Cartilage repair with chondrocytes in fibrin hydrogel and MPEG polylactide scaffold: An in vivo study in goats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2008; 7(16): 690–8.
46. Lu Y. et al. Solubilized Cartilage ECM Facilitates the Recruitment and Chondrogenesis of Endogenous BMSCs in Collagen Scaffolds for Enhancing Microfracture Treatment. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2021.
47. Ma D., Wang Y., Dai W. Silk fibroin-based biomaterials for musculoskeletal tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*. 2018; 89: 456–69.
48. Ma H.-L. et al. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells encapsulated in alginate beads. 2002.
49. Malinin T., Ouellette E. A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000; 6(8): 483–91.
50. Matthews J.R. et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes Between Osteochondral Allograft Transplantation and Autologous Chondrocyte Implantation for the Treatment of Focal Articular Cartilage Defects. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022; 2(10).
51. Mendez-Daza C.H., Arce-Eslava P.A. Reconstruction of a Distal Humeral Fracture with Articular Bone Loss Using Osteochondral Allograft: A Case Report. *JBJS Case Connector*. 2023; 2(13).
52. Mohammadinejad R. et al. Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Polymers*. 2020; 12(1).
53. Moradkhannejhad L. et al. The effect of molecular weight and content of PEG on in vitro drug release of electrospun curcumin loaded PLA/PEG nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 56: 101554.
54. Moran J.M., Pazzano D., Bonassar L. J. Characterization of Poly-lactic Acid-Polyglycolic Acid Composites for Cartilage Tissue Engineering. 2003.
55. Moura C.S. et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells on 3D porous poly (ϵ -caprolactone) scaffolds: Effects of material alkaline treatment and chondroitin sulfate supplementation. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2020; 6(129): 756–64.
56. Mullan C.J., Thompson L.J., Cosgrove A.P. The Declining Incidence of Legg-Calve-Perthes' Disease in Northern Ireland: An Epidemiological Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2017; 3(37): e178–82.
57. Murugan S., Parcha S.R. Fabrication techniques involved in developing the composite scaffolds PCL/HA nanoparticles for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021; 8(32).
58. Naranda J. Recent advancements in 3d printing of polysaccharide hydrogels in cartilage tissue engineering. *Materials*. 2021; 14(14).
59. Nii T. Strategies using gelatin microparticles for regenerative therapy and drug screening applications. *Molecules*. 2021; 26(22).
60. Outerbridge R.E. The etiology of chondromalacia patellae. *The journal of bone and joint surgery*. 1961; 4(43): 752–8.
61. Park S. Bin et al. Poly(glutamic acid): Production, composites, and medical applications of the next-generation biopolymer. *Progress in Polymer Science*. 2021; 113: 101341.
62. Pavone V. et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*. 2019; 10(3): 145–65.
63. Pei M. et al. Failure of xenotransplantation using porcine synovium-derived stem cell-based cartilage tissue constructs for the repair of rabbit osteochondral defects. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010; 8(28): 1064–70.

64. Perotto G. et al. The optical properties of regenerated silk fibroin films obtained from different sources. *Applied Physics Letters*. 2017; 10(111).
65. Phatchayawat P.P. et al. 3D bacterial cellulose-chitosan-alginate-gelatin hydrogel scaffold for cartilage tissue engineering. *Biochemical Engineering Journal*. 2022; 184: 108476.
66. Rasouli M. et al. Bacterial Cellulose as Potential Dressing and Scaffold Material: Toward Improving the Antibacterial and Cell Adhesion Properties. *Journal of Polymers and the Environment*. 2023.
67. Reed S., Wu B.M. Biological and mechanical characterization of chitosan-alginate scaffolds for growth factor delivery and chondrogenesis. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2017; 2(105): 272–82.
68. Ren X. et al. Nanoparticulate mineralized collagen scaffolds induce in vivo bone regeneration independent of progenitor cell loading or exogenous growth factor stimulation. *Biomaterials*. 2016; 89: 67–78.
69. Rico-Llanos G. A. et al. Collagen Type I Biomaterials as Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers*. 2021; 4(13): 599.
70. Rol F. et al. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. *Progress in Polymer Science*. 2019; 88: 241–64.
71. Semenov A.V. Surgical treatment of stable foci of the osteochondritis dissecans in children: a systematic review. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021; 3(25): 179–85.
72. Shahverdi M. et al. Melt electrowriting of PLA, PCL, and composite PLA/PCL scaffolds for tissue engineering application. *Scientific Reports*. 2022; 1(12).
73. Shetye S.S. Materials in Tendon and Ligament Repair. *Comprehensive Biomaterials II*. 2017: 314–40.
74. Sheu M.T. et al. Characterization of collagen gel solutions and collagen matrices for cell culture. *Biomaterials*. 2001; 13(22): 1713–9.
75. Shirehjini L.M. et al. Poly-caprolactone nanofibrous coated with sol-gel alginate/ mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 74.
76. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen Structure and Stability. 2009; 78: 929–58. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>.
77. Siddiqui N. et al. PCL-Based Composite Scaffold Matrices for Tissue Engineering Applications. *Molecular Biotechnology*. 2018; 60(7): 506–32.
78. Silva A. O. et al. Chitosan as a matrix of nanocomposites: A review on nanostructures, processes, properties, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 272.
79. Subhan F. et al. A review on recent advances and applications of fish collagen. 2020; 6 (61): 1027–37. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1751585>.
80. Thiede R.M., Lu Y., Markel M.D. A review of the treatment methods for cartilage defects. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 2012; 25(4): 263–72.
81. Venkatesan J.K. et al. Biomaterial — guided recombinant adeno-associated virus delivery from poly (Sodium Styrene Sulfonate) — Grafted Poly (ϵ -Caprolactone) films to target human bone marrow aspirates. *Tissue Engineering — Part A*. 2020; 7–8(26): 450–9.
82. Vijayan A., Sabareeswaran A., Kumar G.S.V. PEG grafted chitosan scaffold for dual growth factor delivery for enhanced wound healing. *Scientific Reports*. 2019; 1(9).
83. Wang L. et al. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. *Rev. Adv. Mater. Sci*. 2013; 34: 123–40.
84. Wang M. et al. Designing functional hyaluronic acid-based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Materials Today Bio*. 2022; 17.
85. Wang Z. et al. Visible light photoinitiation of cell-adhesive gelatin methacryloyl hydrogels for stereolithography 3D bioprinting. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018; 32(10): 26859–69.
86. Wu Z. et al. Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomaterials and Biosystems*. 2021; 4: 100030.
87. Yan H., Yu C. Repair of Full-Thickness Cartilage Defects With Cells of Different Origin in a Rabbit Model. *Arthroscopy — Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2007; 2(23): 178–87.
88. Yang C. et al. The Application of Recombinant Human Collagen in Tissue Engineering. *BioDrugs*. 2004; 18: 2. 2012; 2(18): 103–19.
89. Yang J. et al. In vitro and in vivo Study on an Injectable Glycol Chitosan/Dibenzaldehyde-Terminated Polyethylene Glycol Hydrogel in Repairing Articular Cartilage Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9.
90. Yang Z.G. et al. Restoration of cartilage defects using a superparamagnetic iron oxide-labeled adipose-derived mesenchymal stem cell and TGF- β 3-loaded bilayer PLGA construct. *Regenerative Medicine*. 2020; 6(15): 1735–47.
91. Ying G. et al. Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA). *Bio-Design and Manufacturing*. 2018; 1(4): 215–24.
92. Yuan H. et al. A novel bovine serum albumin and sodium alginate hydrogel scaffold doped with hydroxyapatite nanowires for cartilage defects repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 192.
93. Zha K. et al. Recent developed strategies for enhancing chondrogenic differentiation of MSC: Impact on MSC-based therapy for cartilage regeneration. *Stem Cells International*. 2021; 2021.
94. Zhang W. et al. A 3D porous microsphere with multistage structure and component based on bacterial cellulose and collagen for bone tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*. 2020; 236: 116043.
95. Zhao J. et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020; 1(21).
96. Zheng Y. et al. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules*. 2019; 11(20): 4135–42.

REFERENCES

1. Aytazarov R.B. i dr. Identifikatsiya polnorazmernykh genomov endogenykh retrovirusov u sibirskikh mini-sviney. [Identification of full-length genomes of endogenous retroviruses in Siberian minipigs]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014; 2(18): 294–9. (in Russian).

2. Zazirnyy I.M., Shmigel'ski R.Ya. Transplantatsiya meniska kolenno-
go sustava: sovremennoye sostoyaniye problemy. [Knee meniscus
transplantation: current state of the problem]. *Obzor literatury. Trav-*
ma. 2015; 6(16): 81–95. (in Russian).
3. Zakirova A.R., Korolev A.V., Zagorodniy N.V. Effektivnaya taktika khi-
rurgicheskogo lecheniya pri vosstanovlenii sustavnogo khryashcha
kolennogo sustava. [Effective tactics of surgical treatment for the res-
toration of articular cartilage of the knee joint]. 2017. (in Russian).
4. Kumachnyy A.L., Moskalenko I.S., Shul'gov Yu.I. Sposoby i meto-
dy lecheniya bolezni Osguda-Shlyattera s pomoshch'yu ozdorovi-
tel'noy fizkul'tury. [Ways and methods of treating Osgood-Schlatter
disease with the help of recreational physical education]. *Simvol*
nauki. 2017; (06): 113–7. (in Russian).
5. Lazishvili G.D. Gibrinaya kostno-khryashchevaya transplanta-
tsiya — novyy sposob khirurgicheskogo lecheniya rassekayushche-
go osteokhondrita kolennogo sustava. [Hybrid osteochondral trans-
plantation is a new method of surgical treatment of osteochondritis
dissecans of the knee joint]. *Travmatologiya i ortopediya.* 2019; 25:
13–8. (in Russian).
6. Saburina I.N. i dr. Perspektivy i problemy primeneniya kul'tur kletok
dlya regenerativnoy meditsiny. [Prospects and problems of using
cell cultures for regenerative medicine]. *Patogenez.* 2015; 1(13):
60–73. (in Russian).
7. Abeer M.M., Mohd Amin M.C.I., Martin C. A review of bacterial
cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current
approaches and future prospects. *Journal of Pharmacy and Phar-*
macology. 2014; 66(8): 1047–61.
8. Azizian S., Hadjizadeh A., Niknejad H. Chitosan-gelatin porous scaf-
fold incorporated with Chitosan nanoparticles for growth factor delivery
in tissue engineering. *Carbohydrate Polymers.* 2018; 202: 315–22.
9. Bauer M., Jackson R.W. Chondral Lesions of the Femoral Con-
dyles: Arthroscopic Classification A System of. 1988.
10. Beer A.J. et al. Use of Allografts in Orthopaedic Surgery: Safety,
Procurement, Storage, and Outcomes. *Orthopaedic Journal of*
Sports Medicine. 2019; 7(12).
11. Bertuola M. et al. Gelatin–alginate–hyaluronic acid inks for 3D prin-
ting: effects of bioglass addition on printability, rheology and scaf-
fold tensile modulus. *Journal of Materials Science.* 2021; 27(56):
15327–43.
12. Bidarra S.J., Barrias C.C., Granja P.L. Injectable alginate hydrogels
for cell delivery in tissue engineering. *Acta Biomaterialia.* 2014;
10(4): 1646–62.
13. Bingül N.D. и др. Microbial biopolymers in articular cartilage tissue
engineering. *Journal of Polymer Research.* 2022; 29(8).
14. Boushell M.K. et al. Current strategies for integrative cartilage re-
pair. *Connective Tissue Research.* 2017; 58(5): 393–406.
15. Chau M. et al. Osteochondritis dissecans: current understanding of
epidemiology, etiology, management, and outcomes. *ncbi.nlm.nih.gov.*
16. Cheng A. et al. Advances in Porous Scaffold Design for Bone and
Cartilage Tissue Engineering and Regeneration. *Tissue Enginee-*
ring — Part B: Reviews. 2019; 25(1): 14–29.
17. Cheng H. et al. Hierarchically Self-Assembled Supramolecular
Host-Guest Delivery System for Drug Resistant Cancer Therapy.
Biomacromolecules. 2018; 6(19): 1926–38.
18. Deepthi S. et al. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic
composite scaffolds for bone tissue engineering. *International Jour-*
nal of Biological Macromolecules. 2016; 93: 1338–53.
19. Dhillon J. et al. Third-Generation Autologous Chondrocyte Implan-
tation (Cells Cultured Within Collagen Membrane) Is Superior to
Microfracture for Focal Chondral Defects of the Knee Joint: Sys-
tematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy: The Journal of Ar-*
throscopic & Related Surgery. 2022; 8(38): 2579–86.
20. Fan L. et al. Value of 3D Printed PLGA Scaffolds for Cartilage De-
fects in Terms of Repair. *Evidence-based Complementary and Alter-*
native Medicine. 2022; 2022.
21. Farokhi M. et al. Alginate Based Scaffolds for Cartilage Tissue Engi-
neering: A Review. *International Journal of Polymeric Materials and*
Polymeric Biomaterials. 2020; 4(69): 230–47.
22. Farsi M., Asefnejad A., Baharifar H. A hyaluronic acid/PVA electro-
spun coating on 3D printed PLA scaffold for orthopedic application.
Progress in Biomaterials. 2022; 1(11): 67–77.
23. Gao L. et al. Effects of genipin cross-linking of chitosan hydrogels
on cellular adhesion and viability. *Colloids and Surfaces B: Biointer-*
faces. 2014; 117: 398–405.
24. Giovanni A.M., Greta Ph.E.D., Frank P.L. Donor site morbidity after
articular cartilage repair procedures: A review. *Acta orthopaedica*
Belgica. 2010; 76: 669–74.
25. Gonzalez-Fernandez T. et al. Gene Delivery of TGF- β 3 and BMP2
in an MSC-Laden Alginate Hydrogel for Articular Cartilage and En-
dochondral Bone Tissue Engineering. *Tissue Engineering — Part A.*
2016; 9–10(22): 776–87.
26. Gorenkova N. et al. The innate immune response of self-assembling
silk fibroin hydrogels. *Biomaterials Science.* 2021; 21(9): 7194–204.
27. Gui X. et al. 3D printing of personalized polylactic acid scaffold la-
den with GelMA/autologous auricle cartilage to promote ear recon-
struction. *Bio-Design and Manufacturing.* 2023.
28. Guo J.L. et al. Modular, tissue-specific, and biodegradable hydrogel
cross-linkers for tissue engineering. *Science Advances.* 2019; 5:
1–11.
29. Haaparanta A.M. et al. Preparation and characterization of colla-
gen/PLA, chitosan/PLA, and collagen/chitosan/PLA hybrid scaffolds
for cartilage tissue engineering. *Journal of Materials Science: Mate-*
rials in Medicine. 2014; 4(25): 1129–36.
30. Hanifi A. et al. Near infrared spectroscopic assessment of deve-
loping engineered tissues: correlations with compositional and me-
chanical properties. *Analyst.* 2017; 8(142): 1320–32.
31. Helfer E. et al. Vascular grafts collagen coating resorption and hea-
ling process in humans. *JVS-Vascular Science.* 2022; 3: 193–204.
32. Hu T., Lo A.C.Y. Collagen–alginate composite hydrogel: Application
in tissue engineering and biomedical sciences. *Polymers.* 2021;
11(13).
33. Hu X. et al. Recent progress in 3D printing degradable poly-
lactic acid-based bone repair scaffold for the application of can-
cellous bone defect. *MedComm — Biomaterials and Applications.*
2022; 1(1).
34. Hunziker E.B., Quinn T.M., Häuselmann H.J. Quantitative structural
organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthri-*
tis and Cartilage. 2002; 7(10): 564–72.



35. Intini C. et al. A highly porous type II collagen containing scaffold for the treatment of cartilage defects enhances MSC chondrogenesis and early cartilaginous matrix deposition. *Biomaterials Science*. 2022; 4(10): 970–83.
36. Jahn S., Seror J., Klein J. Lubrication of Articular Cartilage. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2016; 18: 235–58.
37. Koh L.D. et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*. 2015; 46: 86–110.
38. Kuboyama N. et al. Silk fibroin-based scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2013; 2(101 B): 295–302.
39. Kundu J. et al. An additive manufacturing-based PCL-alginate-chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015; 11(9): 1286–97.
40. Lam A.T.L., Reuveny S., Oh S.K.W. Human mesenchymal stem cell therapy for cartilage repair: Review on isolation, expansion, and constructs. *Stem Cell Research*. 2020; (44).
41. Lednev I. et al. Development of biodegradable polymer blends based on chitosan and polylactide and study of their properties. *Materials*. 2021; 17(14).
42. Li Z. et al. Biodegradable silica rubber core-shell nanoparticles and their stereocomplex for efficient PLA toughening. *Composites Science and Technology*. 2018; 159: 11–7.
43. Lin C. H. et al. Stiffness modification of photopolymerizable gelatin-methacrylate hydrogels influences endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018; 10(12): 2099–2111.
44. Lin Z. et al. The Chondrocyte: Biology and Clinical Application. *Tissue engineering*. 2006; 7(12): 1971–88.
45. Lind M. et al. Cartilage repair with chondrocytes in fibrin hydrogel and MPEG polylactide scaffold: An in vivo study in goats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2008; 7(16): 690–8.
46. Lu Y. et al. Solubilized Cartilage ECM Facilitates the Recruitment and Chondrogenesis of Endogenous BMSCs in Collagen Scaffolds for Enhancing Microfracture Treatment. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2021.
47. Ma D., Wang Y., Dai W. Silk fibroin-based biomaterials for musculoskeletal tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*. 2018; 89: 456–69.
48. Ma H.-L. et al. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells encapsulated in alginate beads. 2002.
49. Malinin T., Ouellette E. A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000; 6(8): 483–91.
50. Matthews J.R. et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes Between Osteochondral Allograft Transplantation and Autologous Chondrocyte Implantation for the Treatment of Focal Articular Cartilage Defects. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022; 2(10).
51. Mendez-Daza C.H., Arce-Eslava P.A. Reconstruction of a Distal Humeral Fracture with Articular Bone Loss Using Osteochondral Allograft: A Case Report. *JBJS Case Connector*. 2023; 2(13).
52. Mohammadinejad R. et al. Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Polymers*. 2020; 12(1).
53. Moradkhannejhad L. et al. The effect of molecular weight and content of PEG on in vitro drug release of electrospun curcumin loaded PLA/PEG nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 56: 101554.
54. Moran J.M., Pazzano D., Bonassar L. J. Characterization of Polylactic Acid-Polyglycolic Acid Composites for Cartilage Tissue Engineering. 2003.
55. Moura C.S. et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells on 3D porous poly (ϵ -caprolactone) scaffolds: Effects of material alkaline treatment and chondroitin sulfate supplementation. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2020; 6(129): 756–64.
56. Mullan C.J., Thompson L.J., Cosgrove A.P. The Declining Incidence of Legg-Calve-Perthes' Disease in Northern Ireland: An Epidemiological Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2017; 3(37): e178–82.
57. Murugan S., Parcha S.R. Fabrication techniques involved in developing the composite scaffolds PCL/HA nanoparticles for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021; 8(32).
58. Naranda J. Recent advancements in 3d printing of polysaccharide hydrogels in cartilage tissue engineering. *Materials*. 2021; 14(14).
59. Nii T. Strategies using gelatin microparticles for regenerative therapy and drug screening applications. *Molecules*. 2021; 26(22).
60. Outerbridge R.E. The etiology of chondromalacia patellae. *The journal of bone and joint surgery*. 1961; 4(43): 752–8.
61. Park S. Bin et al. Poly(glutamic acid): Production, composites, and medical applications of the next-generation biopolymer. *Progress in Polymer Science*. 2021; 113: 101341.
62. Pavone V. et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*. 2019; 10(3): 145–65.
63. Pei M. et al. Failure of xenotransplantation using porcine synovium-derived stem cell-based cartilage tissue constructs for the repair of rabbit osteochondral defects. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010; 8(28): 1064–70.
64. Perotto G. et al. The optical properties of regenerated silk fibroin films obtained from different sources. *Applied Physics Letters*. 2017; 10(111).
65. Phatchayawat P.P. et al. 3D bacterial cellulose-chitosan-alginate-gelatin hydrogel scaffold for cartilage tissue engineering. *Biochemical Engineering Journal*. 2022; 184: 108476.
66. Rasouli M. et al. Bacterial Cellulose as Potential Dressing and Scaffold Material: Toward Improving the Antibacterial and Cell Adhesion Properties. *Journal of Polymers and the Environment*. 2023.
67. Reed S., Wu B.M. Biological and mechanical characterization of chitosan-alginate scaffolds for growth factor delivery and chondrogenesis. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2017; 2(105): 272–82.
68. Ren X. et al. Nanoparticulate mineralized collagen scaffolds induce in vivo bone regeneration independent of progenitor cell loading or exogenous growth factor stimulation. *Biomaterials*. 2016; 89: 67–78.

69. Rico-Llanos G. A. et al. Collagen Type I Biomaterials as Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers*. 2021; 4(13): 599.
70. Rol F. et al. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. *Progress in Polymer Science*. 2019; 88: 241–64.
71. Semenov A.V. Surgical treatment of stable foci of the osteochondritis dissecans in children: a systematic review. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021; 3(25): 179–85.
72. Shahverdi M. et al. Melt electrowriting of PLA, PCL, and composite PLA/PCL scaffolds for tissue engineering application. *Scientific Reports*. 2022; 1(12).
73. Shetye S.S. Materials in Tendon and Ligament Repair. *Comprehensive Biomaterials II*. 2017: 314–40.
74. Sheu M.T. et al. Characterization of collagen gel solutions and collagen matrices for cell culture. *Biomaterials*. 2001; 13(22): 1713–9.
75. Shirehjini L.M. et al. Poly-caprolactone nanofibrous coated with sol-gel alginate/ mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 74.
76. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen Structure and Stability. 2009; 78: 929–58. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>.
77. Siddiqui N. et al. PCL-Based Composite Scaffold Matrices for Tissue Engineering Applications. *Molecular Biotechnology*. 2018; 60(7): 506–32.
78. Silva A. O. et al. Chitosan as a matrix of nanocomposites: A review on nanostructures, processes, properties, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 272.
79. Subhan F. et al. A review on recent advances and applications of fish collagen. 2020; 6 (61): 1027–37. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1751585>.
80. Thiede R.M., Lu Y., Markel M.D. A review of the treatment methods for cartilage defects. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 2012; 25(4): 263–72.
81. Venkatesan J.K. et al. Biomaterial — guided recombinant adeno-associated virus delivery from poly (Sodium Styrene Sulfonate) — Grafted Poly (ϵ -Caprolactone) films to target human bone marrow aspirates. *Tissue Engineering – Part A*. 2020; 7–8(26): 450–9.
82. Vijayan A., Sabareeswaran A., Kumar G.S.V. PEG grafted chitosan scaffold for dual growth factor delivery for enhanced wound healing. *Scientific Reports*. 2019; 1(9).
83. Wang L. et al. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. *Rev. Adv. Mater. Sci*. 2013; 34: 123–40.
84. Wang M. et al. Designing functional hyaluronic acid-based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Materials Today Bio*. 2022; 17.
85. Wang Z. et al. Visible light photoinitiation of cell-adhesive gelatin methacryloyl hydrogels for stereolithography 3D bioprinting. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018; 32(10): 26859–69.
86. Wu Z. et al. Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomaterials and Biosystems*. 2021; 4: 100030.
87. Yan H., Yu C. Repair of Full-Thickness Cartilage Defects With Cells of Different Origin in a Rabbit Model. *Arthroscopy — Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2007; 2(23): 178–87.
88. Yang C. et al. The Application of Recombinant Human Collagen in Tissue Engineering. *BioDrugs*. 2004; 18: 2. 2012; 2(18): 103–19.
89. Yang J. et al. In vitro and in vivo Study on an Injectable Glycol Chitosan/Dibenzaldehyde-Terminated Polyethylene Glycol Hydrogel in Repairing Articular Cartilage Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9.
90. Yang Z.G. et al. Restoration of cartilage defects using a superparamagnetic iron oxide-labeled adipose-derived mesenchymal stem cell and TGF- β 3-loaded bilayer PLGA construct. *Regenerative Medicine*. 2020; 6(15): 1735–47.
91. Ying G. et al. Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA). *Bio-Design and Manufacturing*. 2018; 1(4): 215–24.
92. Yuan H. et al. A novel bovine serum albumin and sodium alginate hydrogel scaffold doped with hydroxyapatite nanowires for cartilage defects repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 192.
93. Zha K. et al. Recent developed strategies for enhancing chondrogenic differentiation of MSC: Impact on MSC-based therapy for cartilage regeneration. *Stem Cells International*. 2021; 2021.
94. Zhang W. et al. A 3D porous microsphere with multistage structure and component based on bacterial cellulose and collagen for bone tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*. 2020; 236: 116043.
95. Zhao J. et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020; 1(21).
96. Zheng Y. et al. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules*. 2019; 11(20): 4135–42.

DOI: 10.56871/RBR.2023.12.54.006

УДК 57.085.23+577.218+616-003.93+576.362+611.013.395

МЕХАНИЗМЫ МИГРАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК И ВОЗМОЖНЫЕ СТРАТЕГИИ ИХ УЛУЧШЕНИЯ

© Родион Владимирович Кораблев¹, Андрей Глебович Васильев¹, Наталья Игоревна Тапильская³,
Юлиан Рэммович Рыжов³, Заур Келбалиевич Эмиргаетов¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1,2},
Татьяна Викторовна Брус¹, Юлия Александровна Таминкина², Анна Алексеевна Прохорычева¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ул. Академика Павлова, 12

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, Менделеевская линия, 3

Контактная информация: Родион Владимирович Кораблев — к.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID ID: 0009-0004-5754-8437 SPIN: 4969-6038

Для цитирования: Кораблев Р.В., Васильев А.Г., Тапильская Н.И., Рыжов Ю.Р., Эмиргаетов З.К., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Таминкина Ю.А., Прохорычева А.А. Механизмы миграции мезенхимальных стволовых клеток и возможные стратегии их улучшения // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 45–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.12.54.006>

Поступила: 09.10.2023

Одобрена: 14.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. В последние десятилетия накапливается все больше данных о механизмах обновления и регенерации тканей, которые были бы невозможны без участия стволовых клеток. Доказано, что данные процессы во многих тканях осуществляются за счет тканеспецифичных стволовых клеток (ТСК), однако их получение, культивация и введение с терапевтической целью крайне затруднительны. Наряду с этим наибольший интерес представляют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые, благодаря возможности их выделения, экспансии и мультипотентности, являются многообещающим терапевтическим агентом, уже доказавшим свою клиническую эффективность при различных нозологиях, в том числе в вопросах тканевой инженерии. Одной из особенностей МСК, введенных системно, является способность находить нишу в пораженной ткани и оставаться в ней, оказывая существенное влияние на воспаление, процессы ремоделирования ткани и ее регенеративный потенциал. Однако механизмы дифференцировки и миграции МСК, а также факторы, влияющие на эти процессы, раскрыты не полностью. В данном обзоре обобщены современные данные о механизмах миграции МСК и возможных путях ее улучшения.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки; регенерация тканей; клеточная терапия; миграция.

MESENCHYMAL STEM CELLS MIGRATION MECHANISMS AND POSSIBLE STRATEGIES FOR THEIR IMPROVEMENT

© Rodion V. Korablev¹, Andrei G. Vasiliev¹, Natalia I. Tapilskaya³, Julian R. Ryzhov³, Zaur K. Emirgaev¹,
Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Tatyana V. Brus¹, Yulia A. Taminkina², Anna A. Prokhorycheva¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Institute for Experimental Medicine. Academician Pavlov str., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

³ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductolog. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Rodion V. Korablev — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at Department of Pathological Physiology with a course of immunopathology. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID ID: 0009-0004-5754-8437 SPIN: 4969-6038

For citation: Korablev RV, Vasiliev AG, Tapilskaya NI, Ryzhov JR, Emirgaev ZK, Pyurveev SS, Brus TV, Taminkina YuA, Prokhorycheva AA. Mesenchymal stem cells migration mechanisms and possible strategies for their improvement // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):45-53. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.12.54.006>

Received: 09.10.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. In recent decades a lot of data have been accumulated on the mechanisms of tissue renewal and regeneration, which would be impossible without the participation of stem cells. It has been proven that these processes in many tissues are carried out by tissue-specific stem cells (TSCs), but their production, cultivation and administration for therapeutic purposes are extremely difficult. Along with this, mesenchymal stem cells (MSCs) are a promising therapeutic agent that has already proven its clinical effectiveness in various diseases and in tissue engineering. One of the features of MSCs introduced systemically is the ability to find a niche in the affected tissue and remain there, having a significant impact on inflammation, tissue remodeling processes and its regenerative potential. However, the mechanisms of differentiation and migration of MSCs, as well as the factors influencing these processes, are not fully disclosed. This review makes an attempt to summarize the accumulated data on the mechanisms of MSC migration and possible ways to improve it.

Key words: mesenchymal stem cells; tissue regeneration; cell therapy; migration.

Предположение о наличии в организме клеток, способствующих заживлению ран, было выдвинуто Конгеймом еще в конце XIX века [13]. Впервые мезенхимальные стволовые клетки (МСК) были выделены и культивированы в 1968 г. Фриденштейном, который обнаружил, что трансплантация клеточных колоний полусингенным животным может привести к образованию хрящевой и костной ткани, содержащей костный мозг [17]. Спустя годы появилось понимание, что в этих работах описаны клетки, обладающие мультипотентной способностью. Работы по дальнейшему изучению гетерогенной популяции МСК костного мозга были продолжены группой ученых под руководством Каплана в 1980–1990 гг. В этот период впервые была обнаружена возможность дифференцировки МСК в различные мезенхимальные ткани, определены первые характерные для МСК поверхностные маркеры (CD73, CD105) [21]. Сам термин «мезенхимальные стволовые клетки» был предложен в 1991 г. [12]. С тех пор началась эра клеточной терапии.

Согласно накопленным данным, МСК демонстрируют хороший профиль безопасности, обладают потенциалом многолинейной дифференцировки и низким иммуногенным профилем, что делает их привлекательным терапевтическим агентом [20]. К 2018 г. оценка числа пациентов, у которых был опыт терапевтического применения МСК, колеблется от 10 000 до 70 000 человек, в том числе с участием детей [11]. При этом не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, связанных с терапией МСК и требующих досрочного прекращения клинического испытания [11].

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА МСК

Первоначально МСК характеризовали по их способности создавать колониеобразующие единицы — фибробласты (КОЕ-Ф). Численность КОЕ-Ф в костном мозге составляет около одной клетки на 10^4 – 10^5 мононуклеарных клеток [16]. МСК характеризуются экспрессией различных поверхностных маркеров, но, по-видимому, ни один из них не экспрессируется исключительно МСК. В связи с этим Международное

общество клеточной терапии (International Society for Cell and Gene Therapy — ISCT) предлагает как минимум три условия, которые могут характеризовать МСК [52]:

- адгезия к специализированному пластику при стандартных условиях культивирования;
- экспрессия поверхностных маркеров CD105, CD73 и CD90; при этом не должны присутствовать CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79α и HLA-DR, являющиеся маркерами гемопоэтических стволовых клеток;
- способность дифференцировки в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro*.

Тем не менее остаются споры относительно идеального набора поверхностных маркеров МСК, поскольку многие из них экспрессируются другими типами клеток, а также могут изменяться в зависимости от источника, метода культивирования МСК и количества пассажей на культуральных средах. Так, ряд поверхностных маркеров (Oct-4, Nanog, Rex-1, SSEA-3 и др.) экспрессируются на МСК, выделенных из периферической крови, печени и костного мозга плода в I триместр беременности, но отсутствуют на МСК, выделенных из костного мозга взрослых [41].

Согласно данным, полученным при помощи мультихроматической проточной цитометрии, МСК изменяют свой иммунофенотипический профиль в зависимости от номера пассажа (1–8), хотя экспрессия некоторых маркеров вариабельна и независима от времени [36]. В частности, при первых пассажах наблюдается высокая экспрессия CD29, CD166 и CD201 в дополнение к каноническим маркерам CD73, CD90 и CD105. При этом к 8-му пассажу наблюдаются различия в экспрессии МСК CD34, CD200 и CD271, что требует дальнейшего изучения, особенно в аспекте клинического использования.

Способность экспрессировать поверхностные маркеры (CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, CD166) значительно снижается после 7-го пассажа и далее, а сами МСК вступают в фазу старения и теряют способность к пролиферативному потенциалу [55]. В связи с этим в терапевтических целях предпочтительно использовать МСК, прошедшие менее 6 пассажей *in vitro* [1].



ЭТАПЫ МИГРАЦИИ МСК К ПОВРЕЖДЕННЫМ ТКАНЯМ

Терапевтическая эффективность МСК в значительной мере зависит от их способности продуцировать юстакринные и паракринные факторы. Чтобы юста- и паракринные эффекты были возможны, необходима миграция МСК в пораженный орган/ткань, которая может зависеть от множества факторов, в том числе от возраста донора, количества пассажей МСК, условий их культивирования и способа доставки до органа-мишени [3, 4].

Показано, что при системном введении МСК проходят многоэтапный процесс перехода из кровотока в ткань-мишень. Системный рекрутинг МСК можно разделить на пять этапов: 1) связывание с поверхностью эндотелия; 2) активация; 3) остановка; 4) диапедез и 5) миграция до мишени. Первоначальному связыванию МСК с эндотелиоцитами способствует экспрессия селектинов. МСК экспрессируют CD44, впервые идентифицированный как рецептор лимфоцитов, отвечающий за хоуминг. CD44 взаимодействует с селектинами и способствует процессу «роллинга» МСК вдоль сосудистой стенки [43]. Для демонстрации связывания МСК с эндотелиоцитами была создана проточная камера с параллельными пластинами, засеянная эндотелиальными клетками [42]. Было показано, что антитела к Р-селектину подавляют связывание МСК с эндотелиальными клетками, тогда как иммобилизация Р-селектина приводила к быстрому связыванию МСК с эндотелиоцитами. В связи с тем, что МСК не экспрессируют PSGL-1, предполагается, что они должны использовать для этих целей другой лиганд. Галектин-1 идентифицирован как один из таких лигандов [49]. Другое исследование идентифицировало CD24 как потенциальный лиганд Р-селектина для МСК, выделенных из жировой ткани [7].

Второй этап (активация) обеспечивается хемокиновыми рецепторами, связанными с G-белками, обычно в ответ на провоспалительные сигналы. Экспрессия фактора стромальных клеток-1 (SDF-1), являющегося лигандом для хемокинового рецептора CXCR4, критична для данной стадии [30]. Экспрессия SDF-1 на МСК напрямую влияет на скорость их миграции к очагу повреждения на модели инфаркта миокарда крыс [61]. Было также показано, что МСК экспрессируют CXCR7, который аналогичным образом связывается с SDF-1, чтобы облегчить хоуминг к различным тканям [31]. Сверхэкспрессия CXCR4 на МСК способствует их возврату в костный мозг [10]. Наряду с CXCR4, экспрессия хемокина CCL2 на кардиомиоцитах трансгенных мышей с индуцированной ишемией миокарда способна усилить миграцию МСК, экспрессирующих соответствующий рецептор CCR2, благодаря прямому взаимодействию между лигандом и рецептором [8]. В ряде работ показано, что МСК, как свежевыделенные, так и на этапе культивации, способны экспрессировать CCR1, CCR4, CCR7, CCR10, CCR9, CXCR5 и CXCR6 [22, 53], однако их роль еще предстоит выяснить.

Третий этап (остановка) обеспечивается интегринами. МСК могут экспрессировать интегриновый рецептор VLA-4, состоящий из цепей $\alpha 4$ (CD49d) и $\beta 1$ (CD29), который активи-

руется в ответ на хемокины, такие как SDF-1. После активации VLA-4 связывается с VCAM-1 на эндотелиальных клетках [47]. Показано, что нейтрализующие антитела к $\beta 1$ -цепи VLA-4 ингибируют хоуминг МСК к ишемизированному миокарду, что нельзя сказать об антителах, блокирующих $\alpha 4$ -цепь [24]. Считается, что сверхэкспрессия $\alpha 4$ -цепи VLA-4 способствует возвращению МСК в костный мозг [29]. Интересен факт, что МСК наряду с эндотелиоцитами способны экспрессировать молекулы клеточной адгезии VCAM-1 (лиганд для VLA-4), а также ICAM-1 (лиганд для интегринового рецептора LFA-1) [28].

На следующем (четвертом) этапе МСК должны пройти сквозь слой эндотелиоцитов и базальную мембрану (трансмиграция) во внесосудистое пространство. Для этого МСК секретируют матриксные металлопротеиназы (MMPs) [47]. Подобный механизм используется лейкоцитами и опухолевыми клетками для аналогичной цели. Экспрессия MMPs обуславливается секрецией провоспалительных цитокинов, которые служат сигналом для миграции клеток в поврежденную ткань. Созревание и активность MMPs регулируются различными белками, в первую очередь тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs). Предполагается, что баланс MMPs/TIMPs влияет на скорость миграции МСК через эндотелий. Добавление в культуральную среду нейтрализующих антител к MMP-2 (фермент, обладающий способностью расщеплять основной компонент базальной мембраны (коллаген IV)) приводит к значительному снижению миграции МСК *in vitro*. Аналогичный результат наблюдается при добавлении в культуральную среду TIMP3 [14]. Нейтрализация TIMP1 усиливает миграцию МСК через эндотелий, тогда как нейтрализация MMP2, MT1-MMP или TIMP2 ее уменьшает [40]. Вопрос участия различных MMPs и TIMPs в миграции МСК требует дальнейшего изучения.

На пятом этапе МСК должны мигрировать к месту повреждения, как правило, в ответ на сигналы, высвобождаемые из поврежденной ткани, такие как основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$).

Тромбоцитарный фактор роста-AB (PDGF-AB) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) влияют на миграцию МСК в большей степени, чем хемокины RANTES, хемокины макрофагов (MDC) и стромальный фактор-1 (SDF-1), имеющие ограниченный эффект [38]. Предварительная инкубация МСК с фактором некроза опухоли TNF α увеличивает их миграцию в сторону хемокинов, вероятно, за счет активации рецепторов CCR2, CCR3 и CCR4. Провоспалительный интерлейкин-8 (IL-8) может способствовать миграции МСК в очаг повреждения, а также секреции ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что было показано на модели инсульта у крыс [9]. Введение МСК, обработанных IL-8, приводит к уменьшению объема повреждения головного мозга и к усилению ангиогенеза в пограничной зоне ишемии по сравнению с терапией МСК без участия IL-8.

Фактор bFGF, являясь мощным митогеном, может стимулировать миграцию различных типов клеток, в частности МСК [33]. Низкая концентрация bFGF способствует миграции МСК, в то время как высокая концентрация bFGF ингибирует миграцию МСК, и этот противоречивый эффект bFGF обеспечивает возможность их направленной маршрутизации [45]. Одним из возможных механизмов усиления миграции МСК считается усиленная экспрессия ими интегрина $\alpha V\beta 3$ и активация сигнального пути MEK/ERK. Помимо рекрутинга, bFGF способствует увеличению секреции МСК VEGF, что имеет важное значение в восстановлении целостности сосудов после повреждения эндотелия [50].

IGF-1, активно участвующий в регуляции процессов роста и дифференцировки различных клеток организма, может влиять и на миграцию МСК. Сверхэкспрессия IGF-1 на МСК улучшает выживаемость и приживание трансплантата на модели инфаркта у крыс и способствует рекрутингу МСК, вероятно, за счет паракринного высвобождения SDF-1 [23]. Предварительная инкубация МСК с добавлением в культуральную среду IGF-1 улучшает миграционную способность МСК на модели острого повреждения почек. При этом присутствие МСК способствует быстрой нормализации функций почек [57]. ИФР-1 повышает миграционный потенциал МСК за счет увеличения уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и его лиганда SDF-1. При этом ответ на SDF-1 может ослабляться ингибитором киназы PI3, но не ингибитором митоген-активируемого белка/киназы ERK, что показывает важность пути PI3/Akt в ответе МСК на различные сигнальные молекулы [32].

TGF- $\beta 1$ обладает широкой биологической активностью, играя важную роль в процессах клеточного роста, дифференцировки и иммунной регуляции клеток. Сохраняясь в неактивной форме в клеточном матриксе, TGF- $\beta 1$ в ответ на механический стресс или воспаление высвобождается в активной форме и участвует в процессах репарации и регенерации поврежденных тканей. Экспрессия TGF- $\beta 1$ увеличивается при ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда мышей, что усиливает рекрутинг МСК за счет регуляции экспрессии CXCR4 [60]. На модели астмы у мышей было показано, что высокие уровни активного TGF- $\beta 1$ в их легочной ткани были связаны со стимуляцией аллергеном, при этом наблюдалась повышенная миграция МСК в легкие. Показано также, что внутрибрюшинное введение подопытным животным как TGF- $\beta 1$ -нейтрализующих антител, так и ингибитора T β R приводит к снижению миграционной способности МСК [19].

Из описанного выше следует, что химические факторы, влияющие на миграцию МСК, действуют комплексно, активируя разные сигнальные пути. Понимание молекулярных событий, способствующих миграции МСК, значительно влияет на стратегии оптимизации их доставки с терапевтической целью.

СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ ДОСТАВКИ МСК ДО ТКАНЕЙ-МИШЕНИЙ

Несмотря на большие дозы МСК при системном введении (≈ 1 млн МСК на 1 кг массы тела пациента), лишь небольшая их

часть действительно достигает ткани-мишени [15]. Предполагается, что это обусловлено несколькими факторами. Значительная часть МСК после системного введения задерживаются в капиллярах легких [44]. Терапия, получаемая пациентом, может оказывать влияние на миграционную способность МСК. Показано, что сосудорасширяющие средства и антикоагулянты, такие как гепарин, уменьшают захват МСК легкими и увеличивают количество МСК в других органах, в частности печени и красном костном мозге [18]. Однако процесс миграции МСК обусловлен, как было описано выше, профилем экспрессии специфических поверхностных молекул и их рецепторов, а не просто пассивным распространением по сосудистой сети. Другая проблема заключается в том, что на МСК после экспансии *in vitro*, по-видимому, снижается экспрессия молекул, необходимых для миграции в ткань-мишень [22]. Существует также гетерогенная экспрессия хоуминг-молекул в культурах МСК из разных источников, например, выделенных из жировой ткани по сравнению с выделенными из костного мозга [48].

Все перечисленные факторы обуславливают необходимость разработки стратегий, улучшающих доставку МСК до ткани-мишени. Наиболее обсуждаемы следующие подходы: *введение МСК в ткань-мишень, магнитное наведение, предварительная обработка МСК в культуре или изменение условий культивирования, слияние культуры МСК с другими клеточными культурами.*

Введение МСК в ткань-мишень или близлежащие локализации является наиболее простой и интуитивно понятной стратегией увеличения присутствия МСК в очаге поражения. К сожалению, работ, сравнивающих влияние разных способов доставки МСК на результаты терапии, достаточно мало, тем не менее существуют убедительные доказательства о некоторых преимуществах несистемного введения по сравнению с системным. Показано, что транскатетерное введение МСК у пациентов с ишемической кардиомиопатией после перенесенного инфаркта миокарда увеличивает сократимость миокарда в зоне хронического рубца, что влияет на последующее обратное ремоделирование ткани. При этом системного введения дизайн исследования не предусматривал [56]. Согласно данным метаанализа Vu, при ишемическом инсульте интрацеребральное введение МСК, по-видимому, приводит к значительному улучшению неврологического статуса при сравнении с внутриартериальным и внутривенным введением МСК [54]. На модели инфаркта миокарда у свиней было показано, что трансэндокардиальное введение МСК сокращает площадь инфаркта, в то время как внутримыокардиальное, интракоронарное и внутривенное введение не дает значительных улучшений [26]. Однако в другом метаанализе сообщается, что введение МСК улучшает фракцию выброса левого желудочка у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда при внутрикоронарном, внутривенном и интрамиокардиальном введении МСК в порядке убывания величины эффекта [25].

При синдроме острого повреждения легких внутривенное введение является наиболее эффективным по сравнению с внутрибрюшинным [35]. При этом способ введения МСК не

влияет на результаты терапии черепно-мозговых травм [37]. Очевидно, что не следует полагать, что прямое введение МСК в ткань-мишень даст наилучшие результаты.

Другой подход к нацеливанию МСК в ткань-мишень заключается в магнитном наведении, при котором клетки, помеченные магнитными частицами, направляются к целевому органу с помощью внешнего магнитного поля. МСК, меченные оксидом железа, вводили внутривенно крысам с прикрепленным к телу магнитом в проекции печени и крысам без магнита. У крыс, которые носили внешний магнит, через 15 дней после введения МСК в печень было примерно в 2 раза больше меченых МСК по сравнению с группой контроля. У крыс, не носивших магниты, МСК преимущественно локализовались вокруг порталных триад, а у крыс, носивших магниты, МСК регистрировали глубоко в паренхиме печени [6]. Yanaï и соавт. смогли сконцентрировать МСК, меченные магнитными частицами, в проекции сетчатки глаза у крыс, как при введении внутрь сетчатки, так и при внутривенном введении с помощью магнита, помещенного в области глазницы. При этом у крыс, носивших внешний магнит, отмечены более высокие уровни противовоспалительных факторов (IL-10; фактор роста гепатоцитов (HGF)), что свидетельствует о терапевтическом эффекте МСК [58]. В другом исследовании использовался магнит для концентрации меченных магнитными частицами МСК в поврежденные обонятельные луковицы. Данные клетки обнаруживались через неделю после инъекции и присутствовали в больших количествах по сравнению с МСК, не обработанными магнитными частицами. Отмечено, что магнитные частицы оксида железа повышали экспрессию CXCR4 и SDF-1 на МСК [59].

В связи с тем, что культивирование МСК *in vitro* снижает экспрессию на них поверхностных молекул, участвующих в рекрутинге, *предварительная обработка МСК в культуре или изменение условий культивирования* рассматривается как наиболее простая и доступная стратегия усиления миграции МСК в ткань-мишени. Одним из способов достижения этой цели является добавление в культуральную среду коктейлей с цитокинами и другими ростовыми факторами на стадии экспансии МСК. Комбинация цитокинового рецептора flt3, фактора стволовых клеток (SCF), IL-3, IL-6 и фактора роста гепатоцитов (HGF) увеличивает как внутриклеточную, так и мембранную экспрессию CXCR4 на культивируемых МСК, что усиливает их миграционную способность в направлении SDF-1 [46]. Экспрессия CXCR4 также может быть усилена путем добавления в культуру МСК ингибиторов гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), что приводит к улучшению миграционной способности *in vitro*, не влияя на жизнеспособность клеток [27]. Кратковременная предварительная обработка культуры МСК вальпроевой кислотой приводит к увеличению экспрессии CXCR4 и MMP-2 на МСК и увеличивает их миграцию в сторону SDF-1, при этом не влияет на способность МСК к дифференцировке [34].

Условия культивирования также оказывают влияние на экспрессию на МСК CXCR4. Считается, что это зависит от

присутствия гипоксия-индуцируемого фактора 1 α (HIF-1 α). Культивирование в условиях гипоксии приводит к усилению экспрессии CXCR4 и улучшению миграции МСК как *in vitro*, так и *in vivo*, причем этот эффект наблюдается как при кратковременном ограничении кислорода, так и в ответ на продолжительную культивацию в условиях гипоксии [5]. Стоит отметить, что гипоксия может влиять на усиление адипогенной и остеогенной дифференцировки МСК в культуре, что может быть нежелательно для дальнейшего терапевтического применения [51].

Как было отмечено ранее, МСК экспрессируют низкие уровни CXCR4, поэтому рядом исследователей были сделаны попытки по трансфекции или трансдукции, в которых экспрессионные плазмиды CXCR4 доставляются в ядро МСК при помощи вирусов. Приблизительно в 90% случаев после обработки МСК ретровирусом (*ex vivo*) наблюдается сверхэкспрессия на них CXCR4, которая приводит к фосфорилированию митоген-активируемых протеинов АКТ, а также увеличению экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs) после стимуляции SDF-1. МСК демонстрируют усиленную миграционную способность в направлении SDF-1 и хоуминг в костный мозг мышей NOD/SCID [10]. Вирусная трансдукция является наиболее эффективным методом для получения высоких и стабильных уровней экспрессии в клетках-мишенях, однако сопряжена с риском онкогенной трансформации и является достаточно дорогим методом.

Слияние клеточных культур может рассматриваться в рамках подхода усиления миграции МСК, при этом встречаются единичные сообщения на данную тему. Совместное культивирование МСК, полученных из амниотической жидкости с амниотическими эпителиальными клетками, усиливает пролиферацию и экспрессию CXCR4 [39]. Совместное культивирование МСК, выделенных из жировой ткани крыс, с клетками Сертоли усиливает пролиферацию и миграцию МСК, по-видимому, за счет активации сигнальных путей MAPK/ERK1/2, MAPK/p-38 и PI3K/Akt. Обработка МСК кондиционированными средами, полученными от эндотелиальных клеточных культур, увеличивает миграцию МСК *in vitro*, возможно, за счет присутствия цитокинов IL-6 и IL-8 [2].

Таким образом, мезенхимальные стволовые клетки обладают способностью при системном введении попадать в пораженную ткань и оказывать влияние на воспаление, процессы ремоделирования и регенерацию, поэтому дальнейшее уточнение механизмов дифференцировки и миграции МСК, выявление факторов, влияющих на эти процессы, будет способствовать расширению их применения во многих областях медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян А.С., Кругляков П.В., Таминкина Ю.А., Польшинцев Д.Г. Зависимость пролиферации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток от характеристик доноров. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2009; 6(2): 70–5.
2. Жидкова О.В., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. Эндотелиальные клетки модулируют дифференцировочный потенциал и подвижность мезенхимных стромальных клеток. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2018; 1: 15–9.
3. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Пурбуева Б.Б. и др. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток *Ex vivo* в различных питательных средах (обзор литературы и собственный опыт). Онкогематология. 2010; (3): 65–71.
4. Шахпазян Н.К., Астрелина Т.А., Яковлева М.В. Мезенхимальные стволовые клетки из различных тканей человека: биологические свойства, оценка качества и безопасности для клинического применения. Гены и клетки. 2012; 1: 28–33.
5. Annabi B., Lee Y.T., Turcotte S. et al. Hypoxia promotes murine bone-marrow-derived stromal cell migration and tube formation. Stem Cells. 2003; 21(3): 337–47.
6. Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B. et al. In vivo trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. Hum Gene Ther. 2004; 15(4): 351–60.
7. Bailey A.M., Lawrence M.B., Shang H. et al. Agent-based model of therapeutic adipose-derived stromal cell trafficking during ischemia predicts ability to roll on P-selectin. PLoS Comput. Biol. 2009; 5: e1000294.
8. Belema-Bedada F., Uchida S., Martire A. et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2. Cell Stem Cell. 2008; 2(6): 566–75.
9. Bi L.K., Zhou N., Liu C. et al. Kidney cancer cells secrete IL-8 to activate Akt and promote migration of mesenchymal stem cells. Urol Oncol. 2014; 32(5): 607–12.
10. Bobis-Wozowicz S., Miekus K., Wybieralska E. et al. Genetically modified adipose tissue-derived mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 display increased motility, invasiveness, and homing to bone marrow of NOD/SCID mice. Exp. Hematol. 2011; 39: 686–96.
11. Caplan A.I. Cell-Based Therapies: The Nonresponder. Stem Cells Transl Med. 2018; 7(11): 762–6.
12. Caplan A.I., Haynesworth S.E. Human Mesenchymal Stem Cells. US Patent 5,486,359, Issue date January 23, 1996.
13. Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung Arch. Für Pathol. Anat. Und Physiol. Und Für Klin. Med. 1867; 40: 1–79.
14. De Becker A., van Hummelen P., Bakkus M. et al. Migration of culture-expanded human mesenchymal stem cells through bone marrow endothelium is regulated by matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3. Haematologica. 2007; 92: 440–9.
15. Devine S.M., Cobbs C., Jennings M. et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. Blood. 2003; 101: 2999–3001.
16. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet. 1970; 3: 393–403.
17. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation. 1974; 17: 331–40.
18. Gao J., Dennis J.E., Muzic R.F. et al. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. Cells Tissues Organs. 2001; 169(1): 12–20.
19. Gao P., Zhou Y., Xian L. et al. Functional effects of TGF- β 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. J Immunol. 2014; 192(10): 4560–70.
20. Götherström C., Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. Curr Osteoporos Rep. 2020; 18: 337–43.
21. Haynesworth S.E., Barer M.A., Caplan A.I. Cell surface antigens on human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies Bone. 1992.
22. Honczarenko M., Le Y., Swierkowski M. et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. Stem Cells. 2006; 24: 1030–41.
23. Huang B., Qian J., Ma J. et al. Myocardial transfection of hypoxia-inducible factor-1 α and co-transplantation of mesenchymal stem cells enhance cardiac repair in rats with experimental myocardial infarction. Stem Cell Res Ther. 2014; 5(1): 22.
24. Ip J.E., Wu Y.J., Huang J. et al. Mesenchymal stem cells use integrin β 1 not CXC chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment. Mol. Biol. Cell. 2007; 18: 2873–82.
25. Jeong H., Yim H.W., Park H.J. et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Int J Stem Cells. 2018; 11(1): 1–12.
26. Kanelidis A.J., Premer C., Lopez J. et al. Route of Delivery Modulates the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Preclinical Studies and Clinical Trials. Circ Res. 2017; 120(7): 1139–50.
27. Kim Y.S., Noh M.Y., Kim J.Y. et al. Direct GSK-3 β inhibition enhances mesenchymal stromal cell migration by increasing expression of β -PIX and CXCR4. Mol Neurobiol. 2013; 47(2): 811–20.



28. Krampera M., Pasini A., Rigo A. et al. HB-EGF/HER-1 signaling in bone marrow mesenchymal stem cells: inducing cell expansion and reversibly preventing multilineage differentiation. *Blood*. 2005; 106: 59–66.
29. Kumar S., Ponnazhagan S. Bone homing of mesenchymal stem cells by ectopic alpha 4 integrin expression. *FASEB J*. 2007; 21: 3917–27.
30. Lau T.T., Wang D.A. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11: 189–97.
31. Li Q., Zhang A., Tao C. et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 441: 675–80.
32. Li Y., Yu X., Lin S. et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3): 780–4.
33. Ling L., Gu S., Cheng Y., Ding L. bFGF promotes Sca-1+ cardiac stem cell migration through activation of the PI3K/Akt pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17: 2349–56.
34. Marquez-Curtis L.A., Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int.* 2013; 561098.
35. McIntyre L.A., Moher D., Fergusson D.A. et al. Canadian Critical Care Translational Biology Group. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Acute Lung Injury in Preclinical Animal Models: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147170.
36. Peng Q., Alipour H., Porsborg S. et al. Evolution of ASC immunophenotypical subsets during expansion in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1408.
37. Peng W., Sun J., Sheng C. et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells on locomotor recovery in animal models of traumatic brain injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6(1): 47.
38. Ponte A.L., Marais E., Gallay N. et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells*. 2007; 25(7): 1737–45.
39. Ran L.J., Zeng Y., Wang S.C. et al. Effect of co-culture with amniotic epithelial cells on the biological characteristics of amniotic mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2018; 18(1): 723–32.
40. Ries C., Egea V., Karow M. et al. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood*. 2007; 109: 4055–63.
41. Rojewski M.T., Weber B.M., Schrezenmeier H. Phenotypic Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Various Tissues. *Transfus Med Hemother.* 2008; 35(3): 168–84.
42. Ruster B., Gottig S., Ludwig R.J. et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood*. 2006; 108: 3938–44.
43. Sackstein R., Merzaban J.S., Cain D.W. et al. Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nat. Med.* 2008; 14: 181–7.
44. Scarfe L., Taylor A., Sharkey J. et al. Non-invasive imaging reveals conditions that impact distribution and persistence of cells after in vivo administration. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1): 332.
45. Schmidt A., Ladage D., Schinköthe T. et al. Basic fibroblast growth factor controls migration in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2010; 24: 1750–8.
46. Shi M., Li J., Liao L. et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica*. 2007; 92(7): 897–904.
47. Steingen C., Brenig F., Baumgartner L. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008; 44: 1072–84.
48. Strioga M., Viswanathan S., Darinskas A. et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(14): 2724–52.
49. Suila H., Hirvonen T., Kotovuori A. et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells display a novel interaction between P-selectin and galectin-1. *Scand. J. Immunol.* 2014; 80: 12–21.
50. Tang J.M., Wang J.N., Zhang L. et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Res.* 2011; 91(3): 402–11.
51. Valorani M.G., Montelatici E., Germani A. et al. Pre-culturing human adipose tissue mesenchymal stem cells under hypoxia increases their adipogenic and osteogenic differentiation potentials. *Cell Prolif.* 2012; 45(3): 225–38.
52. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) mesenchymal stromal cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019; 21: 1019–24.
53. Von Lüttichau I., Notohamiprodjo M., Wechselberger A. et al. Human adult CD34⁺ progenitor cells functionally express the chemokine receptors CCR1, CCR4, CCR7, CXCR5, and CCR10 but not CXCR4. *Stem Cells and Development*. 2005; 14(3): 329–36.
54. Vu Q., Xie K., Eckert M. et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells for ischemic stroke. *Neurology*. 2014; 82(14): 1277–86.
55. Wagner W., Horn P., Castoldi M. Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process. *PLoS One*. 2008; 3(5): 2213.
56. Williams A.R., Trachtenberg B., Velazquez D.L. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res.* 2011; 108(7): 792–6.
57. Xinaris C., Morigi M., Benedetti V. et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion. *Cell Transplant.* 2013; 22(3): 423–36.
58. Yanai A., Häfeli U.O., Metcalfe A.L. et al. Focused magnetic stem cell targeting to the retina using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Cell Transplant.* 2012; 21(6): 1137–48.
59. Yun W.S., Choi J.S., Ju H.M. et al. Enhanced Homing Technique of Mesenchymal Stem Cells Using Iron Oxide Nanoparticles by Magnetic Attraction in Olfactory-Injured Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1376.
60. Zhang S.J., Song X.Y., He M., Yu S.B. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 899–905.

61. Zhuang Y., Chen X., Xu M. et al. Chemokine stromal cell-derived factor 1/CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122(2): 183–7.

REFERENCES

- Grigoryan A.S., Kruglyakov P.V., Taminkina Y.A., Polyncey D.G. Zavisimost' proliferatsii mul'tipotentnykh mezenhimalnykh stromal'nykh kletok ot harakteristik donorov. [Dependence of proliferation of multipotent mesenchymal stromal cells on donor characteristics]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2009; 6(2): 70–5. (in Russian).
- Zhidkova O.V., Andreeva E.R., Buravkova L.B. Endotelial'nye kletki moduliruyut differencirovochnyy potentsial i podvizhnost' mezenhimnykh stromal'nykh kletok. [Endothelial cells modulate the differentiation potential and motility of mesenchymal stromal cells]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine*. 2018; 1: 15–9. (in Russian).
- Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Purbueva B.B. i dr. Kul'tivirovanie mezenhimal'nykh stvolovykh kletok Ex vivo v razlichnykh pitatel'nykh sredah (obzor literatury i sobstvennyy opyt). [Cultivation of mesenchymal stem cells Ex vivo in various nutrient media (review and personal experience)]. *Onkogematologiya*. 2010; 3: 65–71. (in Russian).
- Shahpazyan N.K., Astrelina T.A., Yakovleva M.V. Mezenhimal'nye stvolovye kletki iz razlichnykh tkanej cheloveka: biologicheskie svoystva, ocenka kachestva i bezopasnosti dlya klinicheskogo primeneniya. [Mesenchymal stem cells from various human tissues: biological properties, quality and safety assessment for clinical use]. *Geny i kletki*. 2012; 1: 28–33. (in Russian).
- Annabi B., Lee Y.T., Turcotte S. et al. Hypoxia promotes murine bone-marrow-derived stromal cell migration and tube formation. *Stem Cells*. 2003; 21(3): 337–47.
- Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B. et al. In vivo trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. *Hum Gene Ther*. 2004; 15(4): 351–60.
- Bailey A.M., Lawrence M.B., Shang H. et al. Agent-based model of therapeutic adipose-derived stromal cell trafficking during ischemia predicts ability to roll on P-selectin. *PLoS Comput. Biol*. 2009; 5: e1000294.
- Belema-Bedada F., Uchida S., Martire A. et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2. *Cell Stem Cell*. 2008; 2(6): 566–75.
- Bi L.K., Zhou N., Liu C. et al. Kidney cancer cells secrete IL-8 to activate Akt and promote migration of mesenchymal stem cells. *Urol Oncol*. 2014; 32(5): 607–12.
- Bobis-Wozowicz S., Miekus K., Wybieralska E. et al. Genetically modified adipose tissue-derived mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 display increased motility, invasiveness, and homing to bone marrow of NOD/SCID mice. *Exp. Hematol*. 2011; 39: 686–96.
- Caplan A.I. Cell-Based Therapies: The Nonresponder. *Stem Cells Transl Med*. 2018; 7(11): 762–6.
- Caplan A.I., Haynesworth S.E. Human Mesenchymal Stem Cells. US Patent 5,486,359, Issue date January 23, 1996.
- Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung Arch. Für Pathol. Anat. Und Physiol. Und Für Klin. Med. 1867; 40: 1–79.
- De Becker A., van Hummelen P., Bakkus M. et al. Migration of culture-expanded human mesenchymal stem cells through bone marrow endothelium is regulated by matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Haematologica*. 2007; 92: 440–9.
- Devine S.M., Cobbs C., Jennings M. et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood*. 2003; 101: 2999–3001.
- Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*. 1970; 3: 393–403.
- Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. 1974; 17: 331–40.
- Gao J., Dennis J.E., Muzic R.F. et al. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs*. 2001; 169(1): 12–20.
- Gao P., Zhou Y., Xian L. et al. Functional effects of TGF- β 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. *J Immunol*. 2014; 192(10): 4560–70.
- Götherström C., Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2020; 18: 337–43.
- Haynesworth S.E., Barer M.A., Caplan A.I. Cell surface antigens on human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies Bone. 1992.
- Honczarenko M., Le Y., Swierkowski M. et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells*. 2006; 24: 1030–41.
- Huang B., Qian J., Ma J. et al. Myocardial transfection of hypoxia-inducible factor-1 α and co-transplantation of mesenchymal stem cells enhance cardiac repair in rats with experimental myocardial infarction. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(1): 22.
- Ip J.E., Wu Y.J., Huang J. et al. Mesenchymal stem cells use integrin beta 1 not CXC chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment. *Mol. Biol. Cell*. 2007; 18: 2873–82.
- Jeong H., Yim H.W., Park H.J. et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Stem Cells*. 2018; 11(1): 1–12.
- Kanelidis A.J., Premer C., Lopez J. et al. Route of Delivery Modulates the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Preclinical Studies and Clinical Trials. *Circ Res*. 2017; 120(7): 1139–50.
- Kim Y.S., Noh M.Y., Kim J.Y. et al. Direct GSK-3 β inhibition enhances mesenchymal stromal cell migration by increasing expression of β -PIX and CXCR4. *Mol Neurobiol*. 2013; 47(2): 811–20.
- Krampera M., Pasini A., Rigo A. et al. HB-EGF/HER-1 signaling in bone marrow mesenchymal stem cells: inducing cell expansion and reversibly preventing multilineage differentiation. *Blood*. 2005; 106: 59–66.
- Kumar S., Ponnazhagan S. Bone homing of mesenchymal stem cells by ectopic alpha 4 integrin expression. *FASEB J*. 2007; 21: 3917–27.



30. Lau T.T., Wang D.A. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11: 189–97.
31. Li Q., Zhang A., Tao C. et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 441: 675–80.
32. Li Y., Yu X., Lin S. et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3): 780–4.
33. Ling L., Gu S., Cheng Y., Ding L. bFGF promotes Sca-1+ cardiac stem cell migration through activation of the PI3K/Akt pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17: 2349–56.
34. Marquez-Curtis L.A., Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int.* 2013; 561098.
35. McIntyre L.A., Moher D., Fergusson D.A. et al. Canadian Critical Care Translational Biology Group. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Acute Lung Injury in Preclinical Animal Models: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147170.
36. Peng Q., Alipour H., Porsborg S. et al. Evolution of ASC immunophenotypical subsets during expansion in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1408.
37. Peng W., Sun J., Sheng C. et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells on locomotor recovery in animal models of traumatic brain injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6(1): 47.
38. Ponte A.L., Marais E., Gallay N. et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells.* 2007; 25(7): 1737–45.
39. Ran L.J., Zeng Y., Wang S.C. et al. Effect of co-culture with amniotic epithelial cells on the biological characteristics of amniotic mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2018; 18(1): 723–32.
40. Ries C., Egea V., Karow M. et al. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood.* 2007; 109: 4055–63.
41. Rojewski M.T., Weber B.M., Schrezenmeier H. Phenotypic Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Various Tissues. *Transfus Med Hemother.* 2008; 35(3): 168–84.
42. Ruster B., Gottig S., Ludwig R.J. et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood.* 2006; 108: 3938–44.
43. Sackstein R., Merzaban J.S., Cain D.W. et al. Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nat. Med.* 2008; 14: 181–7.
44. Scarfe L., Taylor A., Sharkey J. et al. Non-invasive imaging reveals conditions that impact distribution and persistence of cells after in vivo administration. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1): 332.
45. Schmidt A., Ladage D., Schinköthe T. et al. Basic fibroblast growth factor controls migration in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2010; 24: 1750–8.
46. Shi M., Li J., Liao L. et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica.* 2007; 92(7): 897–904.
47. Steingen C., Brenig F., Baumgartner L. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008; 44: 1072–84.
48. Strioga M., Viswanathan S., Darinskas A. et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(14): 2724–52.
49. Suila H., Hirvonen T., Kotovuori A. et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells display a novel interaction between P-selectin and galectin-1. *Scand. J. Immunol.* 2014; 80: 12–21.
50. Tang J.M., Wang J.N., Zhang L. et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Res.* 2011; 91(3): 402–11.
51. Valorani M.G., Montelatici E., Germani A. et al. Pre-culturing human adipose tissue mesenchymal stem cells under hypoxia increases their adipogenic and osteogenic differentiation potentials. *Cell Prolif.* 2012; 45(3): 225–38.
52. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) mesenchymal stromal cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy.* 2019; 21: 1019–24.
53. Von Lüttichau I., Notohamiprodjo M., Wechselberger A. et al. Human adult CD34+ progenitor cells functionally express the chemokine receptors CCR1, CCR4, CCR7, CXCR5, and CCR10 but not CXCR4. *Stem Cells and Development.* 2005; 14(3): 329–36.
54. Vu Q., Xie K., Eckert M. et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells for ischemic stroke. *Neurology.* 2014; 82(14): 1277–86.
55. Wagner W., Horn P., Castoldi M. Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process. *PLoS One.* 2008; 3(5): 2213.
56. Williams A.R., Trachtenberg B., Velazquez D.L. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res.* 2011; 108(7): 792–6.
57. Xinaris C., Morigi M., Benedetti V. et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion. *Cell Transplant.* 2013; 22(3): 423–36.
58. Yanai A., Häfeli U.O., Metcalfe A.L. et al. Focused magnetic stem cell targeting to the retina using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Cell Transplant.* 2012; 21(6): 1137–48.
59. Yun W.S., Choi J.S., Ju H.M. et al. Enhanced Homing Technique of Mesenchymal Stem Cells Using Iron Oxide Nanoparticles by Magnetic Attraction in Olfactory-Injured Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1376.
60. Zhang S.J., Song X.Y., He M., Yu S.B. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 899–905.
61. Zhuang Y., Chen X., Xu M. et al. Chemokine stromal cell-derived factor 1/CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. *Chin Med J (Engl).* 2009; 122(2): 183–7.

DOI: 10.56871/RBR.2023.32.30.007

УДК 616.13.002.2-004.6+617.58+616.137.8-004.6+616-036.22

ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, РУКОВОДСТВО И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ (НАУЧНОЕ СОЧИНЕНИЕ)

© Аршед Ахмад Кучай^{1, 3, 4}, Александр Николаевич Липин^{2, 3}, Никита Николаевич Груздев²,
Алексей Геннадьевич Борисов², Валерия Андреевна Ширан⁴, Милена Курач⁴

¹ Клиника Мед2. 191036, г. Санкт-Петербург, ул. Восстания, 11

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Городская больница № 14. 198099, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Аршед Ахмад Кучай — старший преподаватель кафедры анатомии человека; врач сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь Городского центра спасения конечностей. E-mail: drarshedcvs@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7974-9369 SPIN: 5455-9033

Для цитирования: Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Ширан В.А., Курач М.. Заболевание периферических артерий нижних конечностей: современная эпидемиология, руководство и перспективные направления (научное сочинение) // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 54–64. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.30.007>

Поступила: 16.10.2023

Одобрена: 22.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Заболевание периферических артерий нижних конечностей (ЗПА) поражает более 230 миллионов взрослых пациентов во всем мире ежегодно. Это число указывает на высокую распространенность данного заболевания и связанных с ним негативных клинических исходов, например, ишемической болезни сердца, инсульта и ампутации. Исторически ЗПА недооценивалось медицинскими работниками и пациентами по нескольким причинам. Одна из них — ограниченная доступность в клиниках диагностического теста первой линии для ЗПА, такого как лодыжечно-плечевой индекс. Этот тест позволяет определить наличие стеноза и окклюзии артерий нижних конечностей. Еще одна причина — неправильное представление о том, что заболевания сосудов ног не являются фатальными. Однако за последние годы было проведено несколько исследований, которые показали недостаточное использование научно обоснованной терапии у пациентов с ЗПА. Это указывает на то, что нам необходимо обновить свои знания о ЗПА и улучшить практику лечения. Данное исследование представляет собой информацию о современной эпидемиологии ЗПА, включая распространенность заболевания, временные тенденции, факторы риска и осложнения. Оно также освещает современные методы диагностики, такие как физиологические тесты и методы визуализации, и основные пробелы в лечении ЗПА, включая медикаментозную терапию, лечебную физкультуру и реваскуляризацию. Этот научный материал поможет специалистам здравоохранения быть в курсе последних достижений в области ЗПА и обеспечить пациентам оптимальное лечение. В целом болезнь периферических артерий нижних конечностей является серьезной и распространенной проблемой, которая требует внимания и последовательного подхода к диагностике и лечению. Научные исследования играют важную роль в обеспечении оптимальной заботы о пациентах с ЗПА и снижении их риска осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз; артерия; нижняя конечность; эпидемиология; сосуд.

LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERY DISEASE: CONTEMPORARY EPIDEMIOLOGY, MANAGEMENT AND FUTURE TRENDS (A SCIENTIFIC STATEMENT)

© Arshed A. Kuchay^{1, 3, 4}, Alexander N. Lipin^{2, 3}, Nikita N. Gruzdev³, Aleksey G. Borisov³,
Valeria A. Shiran⁴, Milena Kurach⁴



¹ Med2 clinic. Vosstaniya st., 11, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademichan Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044³ City Hospital № 14. Kosinov str., 19/9, Saint Petersburg, Russian Federation, 198099⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Arshed Ahmad Kuchay — Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy; cardiovascular surgeon, clinical researcher of the City Limb Salvage Center. E-mail: drarshedcvs@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-7974-9369 SPIN: 5455-9033

For citation: Kuchay AA, Lipin AN, Gruzdev NN, Borisov AG, Shiran VA, Kurach M. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement) // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):54-64. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.30.007>

Received: 16.10.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Lower extremity peripheral artery disease (PAD) affects >230 million adults worldwide and is associated with increased risk of various adverse clinical outcomes (other cardiovascular diseases such as coronary heart disease and stroke and limb outcomes such as amputation). Despite its prevalence and clinical importance, PAD has been historically underappreciated by health care professionals and patients. This underappreciation seems multifactorial (eg, limited availability of the first-line diagnostic test, the ankle-brachial index, in clinics; incorrect perceptions that a leg vascular disease is not fatal and that the diagnosis of PAD would not necessarily change clinical practice). In the past several years, a body of evidence has indicated that these perceptions are incorrect. Several studies have consistently demonstrated that many patients with PAD are not receiving evidence-based therapies. Thus, this scientific statement provides an update for health care professionals regarding contemporary epidemiology (eg, prevalence, temporal trends, risk factors, and complications) of PAD, the present status of diagnosis (physiological tests and imaging modalities), and the major gaps in the management of PAD (eg, medications, exercise therapy, and revascularization). The statement also lists key gaps in research, clinical practice, and implementation related to PAD. Mastermind efforts among different parties (eg, health care providers, researchers, expert organizations, and health care organizations) will be needed to increase the awareness and understanding of PAD and improve the diagnostic approaches, management, and prognosis of PAD.

Key words: atherosclerosis; artery; lower extremity; epidemiology; vessel.

DEFINITION OF PAD

Historically, the terms peripheral artery (or arterial) disease and peripheral vascular disease have been used loosely. These terminologies have often included any or all atherosclerotic disease separate from cardiac disease, including carotid artery, renal artery, leg artery, and aortic diseases. Peripheral vascular disease may additionally include peripheral venous and lymphatic disease. In an era of precision medicine, we believe that precise definitions should be used. For the purpose of this scientific statement, we define peripheral artery disease (PAD) as “lower extremity PAD”. Specifically, we are referring to atherosclerotic obstruction from the aortoiliac segments to the pedal arteries.

PREVALENCE AND TEMPORAL TRENDS

Overall PAD

PAD is the third leading cause of atherosclerotic morbidity, following coronary heart disease and stroke. A systematic review of 34 studies (22 from high-income countries and 12 from low- and middle-income countries) demonstrated that the prevalence of PAD was ≈5% at 40 to 44 years of age and ≈12% at 70 to 74 years of age in both men and women in high-income coun-

tries. The prevalence of PAD in women in low- and middle-income countries was very similar to that in high-income countries, but the corresponding estimates for men in low- and middle-income countries compared with high-income countries were ≈2% and ≈8%, respectively. Between the years 2000 and 2010, the number of persons living with PAD increased by 13.1% in high-income countries and 28.7% in low- and middle-income countries.

Another recent systematic review estimated that 238 million people were living with PAD in 2015: 64 million living in high-income countries and 172 million living in low- and middle-income countries. Thus, PAD should be recognized as an increasingly global problem. A recent publication from the Global Burden of Disease study also indicates that PAD cases have risen each year since 1990. Similarly, disability-adjusted life-years, years of life lost, and years lived with disability increased over this period. These changes represent population growth rather than a change in age-specific incidence. Worldwide, the age-specific prevalence has been largely steady.

Critical limb ischemia/amputation

Critical limb ischemia (CLI) (or chronic limb-threatening ischemia) is a severe form of PAD and usually defined as PAD with rest pain, nonhealing wounds, or tissue loss [1, 18]. A systematic

review has reported that the 1-year cumulative incidence for each of mortality and amputation is $\approx 20\%$ among patients with CLI [18]. Because few population-based studies have investigated CLI, the epidemiology of CLI is not well understood. Using data from the Market scan database, which includes medical records from large employers' health plans, Medicare, and Medicaid, Nehler et al reported that the prevalence of CLI is 1.3%, accounting for 11% of diagnosed PAD cases, among the eligible study population ≥ 40 years of age. The rate of CLI admission was constant between 2003 and 2011, with ≈ 150 per 100 000 population [5].

The rate of lower extremity amputation declined from 2000 to 2009, but since has started to increase in people with diabetes. Specifically, the total annual amputation rate per 1000 individuals with diabetes was 3 in 2009 but exceeded 4.5 in 2015. Although the exact reasons behind this increase in lower extremity amputation in diabetes are unclear, it is important to note that the increase was consistently observed in both major (above ankle) and minor (below ankle) amputations. In the same period, the annual amputation rate in people without diabetes was constant at ≈ 0.17 per 1000 individuals.

Lifetime risk

Lifetime risk estimate is a useful parameter to communicate long-term risk, especially among younger adults whose 10-year risk estimate is low and thus cannot inform long-term decision-making of preventive therapies. The American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC) 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol provides a lifetime risk algorithm for people 20 to 59 years of age but does not take into account PAD. In this regard, a recent US study estimated lifetime risk of PAD by pooling 6 community-based US cohorts. According to that study, the lifetime risk of PAD was estimated to be $\approx 30\%$ in Black men and women and $\approx 20\%$ in White and Hispanic women and men. The study demonstrated that, for a given age, sex, and race/ethnicity, the lifetime risk estimate of PAD can vary by 3- to 5-fold depending on the status of the traditional risk factors for PAD such as smoking and diabetes.

DIAGNOSIS

Physiological testing

ABI, the ratio of ankle-to-brachial systolic blood pressure, is the first-line noninvasive diagnostic method for PAD, requiring standardized measurement methodology [6]. An ABI ≤ 0.90 is considered PAD. The diagnostic performance of ABI to detect PAD, with $>50\%$ stenosis based on imaging modalities as the gold standard, is reasonably good, with sensitivity and specificity, respectively, at 61 to 73% and 83 to 96%.

Several studies have shown that women tend to have lower ABIs than men, potentially because of shorter height [8, 9]. A population-based study specifically explored this issue and found that, after accounting for demographic and clinical factors (eg, age and height), healthy women had on average an

ABI 0.017 lower than healthy men. Nonetheless, given the small difference from a clinical perspective for individual diagnosis, major clinical guidelines use the same ABI threshold of 0.90 in both sexes [1, 2, 20].

The ABI can be falsely high in the presence of stiffened ankle arteries related to medial artery calcification, a condition mostly observed in patients with diabetes or chronic kidney disease (CKD). In this scenario, it is recommended to measure the toe-brachial index (TBI), the ratio of the toe-to-brachial systolic blood pressure [1], because medial calcification rarely affects digital arteries (detailed techniques to measure TBI can be found elsewhere). In general, a TBI ≤ 0.70 is accepted as diagnostic for PAD [1, 2].

An ABI 0.90 to 1.0 is considered as borderline low ABI and cannot rule out PAD [8]. As detailed later in the statement, a body of evidence indicates that borderline low ABI is associated with increased risk of mortality and reduced physical function. In the case of borderline low ABI, particularly if symptoms suspect for exertional leg ischemia are present, the sensitivity to detect PAD can be improved by measuring ABI after a treadmill test (heel raise is an alternative method) [3, 4, 9, 20]. Although the criteria to evaluate postexercise ABI have not been standardized, postexercise ABI < 0.90 or a drop of ABI $> 20\%$ or ankle pressure drop > 30 mm Hg are usually considered as diagnostic [10]. Postexercise ABI should be also considered in patients with potential intermittent claudication with normal ABI.

Another option to overcome ABI limitations is to study the ankle arteries' Doppler flow pattern and velocities. In my personal investigation of patients, the addition of tibial artery Doppler assessment identified 20% additional diseased legs missed by the ABI. Waveform analysis enables us to detect occlusive disease despite calcified arteries in patients with diabetes, and to identify those at high risk of cardiovascular disease (CVD) and limb events [3, 4].

Imaging

Noninvasive imaging for the assessment of anatomy and severity of arterial stenosis for patients with PAD has evolved over the past decade because of technical improvements [11]. These include the ability to image distal vessels with calcification, lower contrast dose, and higher spatial resolution. The selection of imaging modalities to diagnose PAD should depend on several factors, including the patients' symptoms (eg, claudication versus CLI), kidney function, and ABIs.

COMPUTED TOMOGRAPHIC ANGIOGRAPHY

Multidetector computed tomography scanners, including helical and multistation axial acquisitions, have now enabled the rapid scanning of the entire arterial system [12]. For evaluating the indication of revascularization in patients with PAD, both computed tomographic angiography (CTA) and magnetic resonance angiography (MRA) are accepted as appropriate imaging tests. The sensitivity and specificity of multidetector CTA compared with angiography is $\approx 90\%$ for detecting PAD [13]. CTA uses iodinated

contrast and ionizing radiation to visualize pathology from the aorta to the lower extremity. The scan times take a few seconds, but diagnosis can be difficult in small tibial vessels with calcification and multiple occlusions. The recent development of 256-row CTA has made detecting stenosis in the tibial location possible [13], except in patients with calcified disease. New imaging techniques are being developed, including computed tomography perfusion to allow visualization of hypoxic regions of the lower extremity [14, 15], which can also demonstrate the effect of interventional treatment [7, 26, 31].

MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY

The sensitivity and specificity of MRA in detecting PAD with stenosis >50% is the same as CTA, 90 to 100% [35]. MRA has several advantages in diagnosing PAD over CTA. MRA requires no radiation, calcium does not interfere with the diagnosis, and it can be helpful in evaluating for bone marrow edema in patients who have ulcers with possible osteomyelitis. However, the procedure time is considerably longer. Also, there is a concern of gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis in patients with decreased kidney function. Also, noncontrast MRA can be an option in some patients in capable facilities [16]. Another advantage of MRA is that it allows for hemodynamic measurements. Advanced techniques such as blood oxygenation level-dependent imaging and arterial spin labeling allow for assessing changes in perfusion to the calf muscle without gadolinium.

DUPLEX ULTRASOUND

This modality is safe to all patients but is operator dependent. The sensitivity and specificity depend on several factors, including the presence of calcium in the arterial wall, the location or depth of the vessel, and the presence of multiple occlusions at different locations [16, 17]. The femoral and popliteal arteries can usually be assessed well, whereas the iliac vessels and aorta can be challenging because of the presence of bowel gas and body habitus. This modality can also take some time to perform a complete examination [6]. Ultrasound is often used to assess the effectiveness and patency after endovascular and surgical treatment. New advances using contrast-mediated ultrasound are being developed to evaluate perfusion to the lower extremity [17].

Catheter-based angiography

Catheter-based angiography remains the gold standard for diagnosing PAD but is now limited to patients receiving endovascular revascularization [1]. New techniques are available that help to reduce the use of iodinated contrast, where CTA and MRA imaging can be fused to the angiogram, which has the potential to reduce the use of contrast and radiation [19]. Also, in some institutions, CO₂ angiography is used as a replacement or supplement (to reduce contrast) of conventional contrast-based angiography.

RISK FACTORS

Conventional risk factors

Evidence has supported traditional cardiovascular risk factors in PAD such as diabetes, smoking, dyslipidemia, and hypertension. A sedentary lifestyle also increases the risk in the development of PAD. The Edinburgh study reported that the risk of PAD is inversely related to physical activity. Of these conventional risk factors, diabetes and smoking are particularly strongly related to the development of PAD.

Individuals with diabetes are at an increased risk of developing asymptomatic or symptomatic PAD, with an increase in claudication of 2- to 3-fold greater compared with individuals without diabetes. Diabetes worsens outcomes in patients with PAD, by mostly affecting infrapopliteal arteries, increasing risk of CLI, amputation, and mortality [27]. Accordingly, ≈70% of nontraumatic lower extremity amputations occur in patients with diabetes, disproportionately to its overall prevalence of 12% [28, 30].

From another perspective, PAD is an important contributor to diabetes-related foot ulcer, a devastating condition with a high mortality risk and high medical cost affecting ≈13% of patients with diabetes in the United States [25, 27]. Up to half of patients with diabetes-related foot ulcer have PAD [28, 29]. The presence of PAD significantly worsens the prognosis in patients with diabetes-related foot ulcer with decreased healing rates, recurrence of ulceration, major limb amputation, and long-term survival.

Like diabetes, cigarette smoking doubles the risk of PAD compared with nonsmoking. The risk increases cumulatively with the number of cigarettes smoked and the start age of tobacco use, with starting before 16 years of age having the greatest risk [32, 33]. Although smoking cessation decreases the risk of PAD, a recent community-based cohort study demonstrated that it takes up to 30 years for the risk for PAD of the individuals who stopped smoking to reach that of individuals who do not smoke, whereas the risk for coronary heart disease returns to the baseline within 20 years (Figure 1).

Several studies have demonstrated total cholesterol and low levels of high-density lipoprotein cholesterol to be associated with PAD. In addition, apolipoprotein B and lipoprotein(a) levels have been shown as independent risk factors. A recent trial in patients with established CVD treated with hepatocyte-directed antisense oligonucleotide revealed a dose-dependent reduction of lipoprotein(a) [34], although the risk reduction of CVD including PAD is yet to be determined. A recent study has shown that triglyceride-rich lipoproteins may be especially important in the development of PAD. This observation has a clinical implication because icosapent ethyl, a triglyceride-lowering medication, has reduced major adverse cardiovascular events in REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) [37], although this trial has not reported results for PAD as an outcome.

Nonconventional risk factors

PAD develops as an inflammatory cascade within arterial walls leading to atherosclerosis. In the Edinburgh Artery Study,

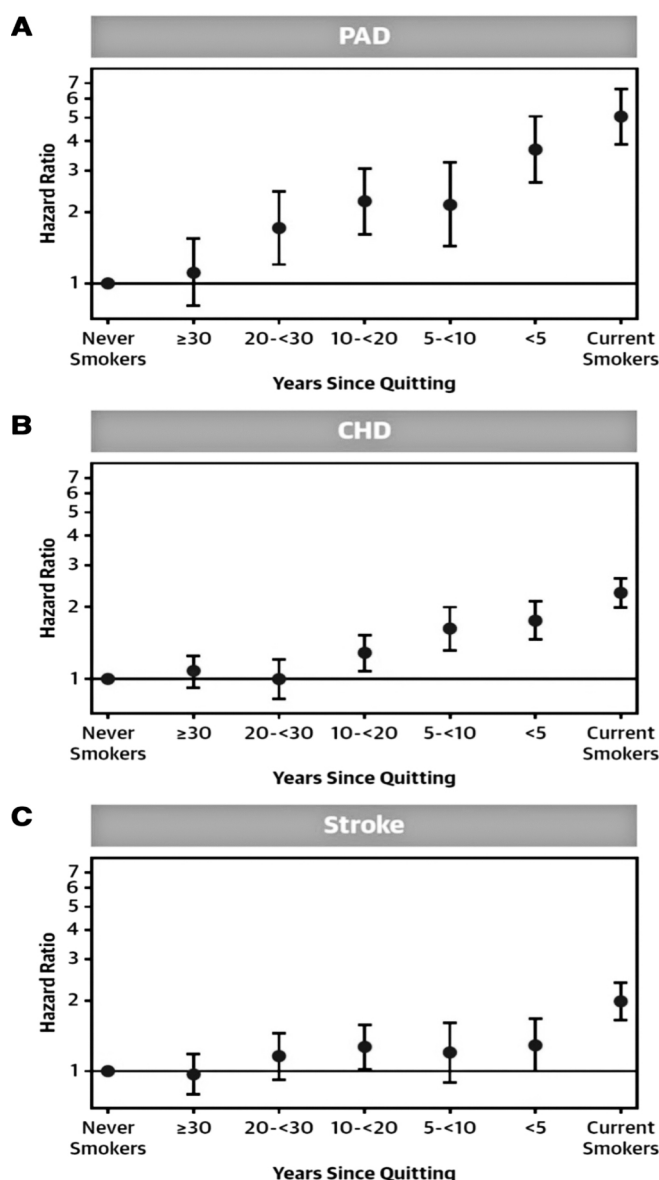


Fig. 1. Adjusted hazard ratio of 3 major atherosclerotic diseases according to time since quitting smoking: A — peripheral artery disease (PAD); B — coronary heart disease (CHD); C — stroke

Рис. 1. Скорректированный коэффициент опасности трех основных атеросклеротических заболеваний с момента прекращения курения: А — болезнь периферических артерий (PAD); В — ишемическая болезнь сердца (CHD); С — инсульт

inflammatory markers such as CRP (C-reactive protein) and IL-6 (interleukin-6) were found to be elevated in patients with symptomatic PAD. Studies have found that elevated levels of these inflammatory markers are associated with the most severe form of PAD and at the highest risk for CVD events. Hemostatic factors such as fibrinogen have been associated as an independent risk factor [36] and a strong predictor for the development of PAD.

Some studies suggest HIV as a risk factor for PAD. A US study including veterans showed that individuals with a sustained CD4 cell count <200 cells/mm³ had nearly 2-fold higher risk of PAD than individuals without HIV. There was no excess risk among individuals with a CD4 cell count ≥ 500 cells/mm³.

There is an evidence demonstrating an association between metals and cardiovascular disease [38]. Despite mounting evidence, the relationship is underappreciated. For instance, lead exposure has been shown to contribute to 10 times the number of cardiovascular deaths originally estimated. The association of blood lead and PAD in National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2000, revealed that blood lead levels were 14% higher in cases with PAD than without. The Strong Heart Study evaluated the association of urine cadmium concentrations with the incidence of PAD, showing a prospective association between PAD and urine cadmium, independent from smoking. Higher urine cadmium levels have been associated with an increase in PAD severity, with no PAD having the lowest urine cadmium concentration and CLI with the highest levels of urine cadmium [39].

Air pollution exposure is linked with CVD, including PAD [39]. A population-based study of 18 000 individuals, associated urban living with a 2- to 3-fold increased risk of PAD compared with individuals living in rural areas. Similarly, those living near major roadways demonstrated a decrease in ABI [39].

Depression has emerged as a risk factor for the incidence and progression of PAD. This may be attributable to medication noncompliance or a decrease in physical activity. The Heart and Soul study revealed a hazard ratio of 2.09 (95% CI, 1.09–4.00) of developing PAD in patients with depressive symptoms after adjustment for sex and age [39]. Individuals with depression and PAD had worse functional outcomes, greater need for revascularization, and worse quality of life [40].

Microvascular abnormalities

PAD is usually recognized as a manifestation of macrovascular disease. However, several recent studies have indicated the potential involvement of microvascular disease in the progression of PAD. For example, an international consortium of individual-level data including 0.8 million adults has shown that albuminuria, a representative measure of microvascular disease, is more strongly associated with leg amputation than overall PAD (eg, adjusted hazard ratio ≈ 6 versus ≈ 3 in urinary albumin-to-creatinine ratio >300 versus <10 mg/g) [40, 42]. Moreover, a community-based cohort has demonstrated that the presence of any retinopathy (eg, hemorrhage or exudates) was more strongly associated with the incidence of CLI and PAD than that of coronary heart disease or stroke.

These observations have important diagnostic and therapeutic implications. For example, the ABI, which reflects stenosis in relatively large arteries, may not be helpful to classify the risk of CLI or leg amputation in some patients. A small case series has reported wide distribution of ABI (ranging from 0.7 to 1.1) in patients with diabetes and CLI. Of note, this study has demonstrated

that all patients had TBI <0.7. Also, the current therapeutic options for patients with PAD (eg, statins and antiplatelets) are mainly based on evidence to prevent large artery disease or macrovascular disease (ie, coronary heart disease and stroke). Thus, future investigations on any therapeutic options targeting microvascular disease would be warranted.

COMPLICATIONS/COMORBIDITIES

Leg Symptoms, Physical Function, and Quality of Life

The magnitude and significance of functional impairment in PAD is underappreciated. Despite difficulty walking long distances, individuals with PAD frequently have atypical leg symptoms that can be mistaken for comorbidities such as hip or knee arthritis or spinal stenosis. Some clinicians may attribute difficulty walking to normal aging. Some people with PAD report no exertional leg symptoms (ie, are asymptomatic) either because they have restricted their physical activity or slowed their walking speed to avoid ischemic leg symptoms. Therefore, it is important for clinicians to suspect the possibility of PAD in people who report difficulty in walking because of discomfort, weakness, cramping, or other symptoms in the hips, lower extremities, or feet. This is particularly the case if the symptoms resolve with rest and do not begin with rest and if the patient is >55 years of age with cardiovascular risk factors or a history of other cardiovascular disease. Cilostazol is the sole medication that the AHA/ACC PAD guideline recommends for ameliorating leg symptoms and improving walking distance in patients with PAD [1].

The gradual but progressive nature of functional decline in PAD is also difficult for clinicians to detect without objective testing. Furthermore, patients with PAD who restrict their activity to avoid leg symptoms may not appreciate that their walking endurance has declined and may report stabilization of leg symptoms even as their 6-minute walk distance has declined [35, 41]. A 6-minute walk test can be used to measure objective change in walking ability. Greater declines in 6-minute walk distance over time are associated with adverse outcomes, including mortality and mobility loss.

Atherosclerotic obstructions in lower extremity arteries prevent delivery of oxygenated blood to lower extremity skeletal muscle during walking activity, and many people with PAD cannot walk >2 to 3 blocks without stopping to rest because of ischemic leg symptoms such as cramping, weakness, or pain. It is important for health care providers to acknowledge patterns of atypical symptoms in patients with PAD [18, 21]. For example, hip, buttock, and lower back pain that occur with walking and resolve with rest are common in people with PAD and are likely attributable to atherosclerotic disease in locations proximal to the femoral arteries.

Consistent with the phenomenon of walking-induced ischemia, people with PAD have lower physical activity levels, poorer walking endurance, slower walking velocity, and poorer balance than people without PAD. More severe PAD is associated with lower physical activity levels and greater functional impairment. In the Walking and Leg Circulation Study cohort of 460 partici-

pants with PAD and 240 without PAD, lower ABI was progressively associated with a higher odds ratio of stopping to rest during a 6-minute walk test (eg, 11.7 [95% CI, 4.9–27.7] in ABI <0.50 and 6.6 [95% CI, 3.1–14.1] in ABI 0.50 to <0.70 compared with participants with ABI 0.9–1.5).

People with asymptomatic PAD also have significantly poorer functional performance than those without PAD. In 2 large observational studies of older community-dwelling men and women, ≈65% of those with an ABI <0.90 consistent with PAD were asymptomatic (ie, reported no exertional leg symptoms). Yet these individuals with asymptomatic PAD still had significantly slower walking velocity, lower physical activity, and poorer walking endurance than people without PAD who also report no exertional leg symptoms. Of note, borderline low ABI 0.9 to 1.0 has also been independently associated with reduced physical function.

In addition to poorer performance on objective assessments of functional performance, people with PAD report poorer quality of life than those without PAD. In the ARIC Study with 5115 older adults, lower ABI was independently associated with lower quality of life. The association was more evident for physical domains than mental domains of quality of life. This pattern was consistently observed in other studies. Nonetheless, in a study of 957 patients with PAD presenting to 16 specialty clinics in the United States, Netherlands, and Australia, 336 (35%) had significant mental health concerns consisting of depressive symptoms, anxiety, and stress.

Despite the significant functional impairment and impaired quality of life, people with PAD have traditionally been considered to have a benign natural history with regard to lower extremity outcomes [23]. This is because relatively few people with PAD will develop CLI or require amputation [31, 41]. The gradual decline in walking performance may be less perceptible to patients and to clinicians than acute events such as ALI, creating a false perception of a benign natural history of lower extremity PAD.

Leg outcomes (CLI/ALI, leg amputations)

Lower extremity major amputations (typically defined at the level of the ankle or above) and ALI are often considered major adverse limb events. Amputation is not simply a complication but an important treatment option to save lives and proximal limbs. The association of PAD with mortality and other cardiovascular outcomes like myocardial infarction and stroke has been extensively evaluated. However, few studies have quantified the association of PAD (versus no PAD) with severe leg outcomes, although several clinical studies are exploring those outcomes only among PAD patients [35]. There are no validated models to identify patients with PAD who are likely to develop CLI or need amputation. To the best of our knowledge, whether ABI is associated with future CLI or leg amputation in the general population has yet to be reported.

ALI is a vascular emergency requiring immediate treatment for limb salvage and has recently attracted attention as an important complication of PAD. ALI usually represents a rapid or sudden (eg, <2 weeks) decrease of leg perfusion causing pain, pulseless,

pallor, sensory loss, or paralysis. However, to efficiently establish evidence on ALI, the field needs to develop a standardized definition of ALI [41].

Mortality and cardiovascular outcomes

The ABI Collaboration reported a robust association of a low (≤ 0.90) and high (>1.40) ABI with all-cause and cardiovascular mortality from a meta-analysis of 16 population-based cohort studies. In persons with an ABI between 0.81 and 0.90, total mortality was doubled and in those with an ABI ≤ 0.70 it was quadrupled. In this study, borderline low ABI also demonstrated significantly elevated mortality. Multiple studies in diverse populations have demonstrated that persons with PAD have higher risk of other CVDs such as coronary heart disease, stroke, and abdominal aortic aneurysm [1, 39]. Another study adds heart failure to these outcomes. The elevated CVD risk has been shown to be only partially attributable to shared CVD risk factors, such that at any given level of CVD risk factors, PAD is independently related to future CVD events and mortality. PAD has also been shown to be predictive of future CVD events even when adjusted for other markers of subclinical atherosclerosis [40].

PAD recently gained attention in the context of polyvascular disease. This refers to a subset of patients with atherosclerotic involvement of multiple vascular beds, including PAD. In several trials assessing new lipid-lowering or antithrombotic therapies in the field of cardiovascular prevention such as the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk) and the COMPASS trial (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation

Strategies), patients with polyvascular disease demonstrated higher risk than those without, which was translated into higher absolute risk reduction with these new treatments. For example, in the FOURIER trial, as anticipated, PAD plus myocardial infarction/stroke had the highest risk of major adverse cardiovascular events (CVD mortality, myocardial infarction, and stroke), with 2.5-year risk of 14.9% (Figure 2). It is notable that PAD without myocardial infarction/stroke had a higher risk of major adverse cardiovascular events (10.3%) than myocardial infarction/stroke without PAD (7.6%).

CHALLENGES IN PAD MANAGEMENT

Underutilization of evidence-based preventive therapy

The most recent PAD guideline was developed in 2016 [1] and lists antiplatelet therapy, statins, antihypertensive agents, glycemic control, and smoking cessation as the Class I (strong) and IIa (moderate) recommendations. Despite these evidence-based guideline recommendations, patients with PAD remain undertreated. In an analysis of persons with PAD (defined by ABI ≤ 0.9) from the National Health and Nutrition Examination Survey, the use of aspirin, statins, and renin-angiotensin system inhibitors was only 35.8, 30.5 and 24.9%, respectively. A more contemporary study of patients undergoing peripheral revascularization, a subgroup at heightened risk for cardiovascular and limb ischemic outcomes, reported use of aspirin, P2Y₁₂ inhibitor, and renin-angiotensin system inhibitors in 67.3, 57.7 and 47.6% of patients, respectively, at discharge. In the latter analysis, only 61.7% of patients were discharged on a statin. Provider efforts to help patients with smoking cessation were examined among 1272 patients with PAD cared for in vascular specialty clinics followed in the PORTRAIT Registry (Patient-Centered Outcomes Related to Treatment Practices in Peripheral Arterial Disease: Investigating Trajectories). In this study, 37.3% (n=474) were smoking actively at baseline. Of these, only 16% were referred to smoking cessation counseling, and 11% were prescribed pharmacological treatment. At 12 months, 72% of all individuals who smoked at baseline continued to smoke. The illustrated underutilization of preventive therapies may reflect the lack of clarity regarding prevention goals in PAD, because many trials have included PAD as a minority subgroup of broader atherosclerotic CVDs such as coronary heart disease and stroke. Nonetheless, these data clearly highlight the need for efforts to improve the use of evidence-based therapies in patients with PAD.

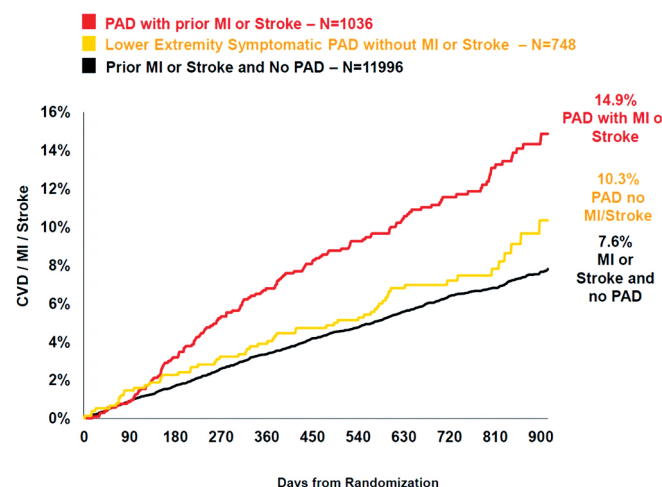


Fig. 2. Cumulative incidence of major adverse cardiovascular events in the placebo group according to CVD status at baseline. CVD indicates cardiovascular disease; MI — myocardial infarction; PAD — peripheral artery disease

Рис. 2. Кумулятивная частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе плацебо в соответствии с состоянием CVD на базовом уровне. CVD указывает на сердечно-сосудистые заболевания; MI — инфаркт миокарда; PAD — заболевания периферических артерий

Underutilization of supervised exercise therapy

Supervised exercise is first-line therapy to improve walking impairment in people with PAD. Supervised treadmill exercise is the most thoroughly studied exercise therapy for people with PAD. More than 30 randomized clinical trials of supervised treadmill exercise in people with PAD involving >1400 participants have been completed. In 1 meta-analysis, mean improvement in treadmill walking distance was 180 meters and mean improvement in pain-free walking distance was 128 meters, compared with a

nonexercise control group. Supervised exercise also significantly and meaningfully improves 6-minute walk distance and health-related quality of life in people with PAD. Several randomized trials have also demonstrated that arm and leg ergometry exercise, respectively, each significantly improve walking distance in people with PAD.

Structured home-based walking exercise interventions receive Class IIa recommendations in the AHA/ACC 2016 PAD guideline and have the potential to overcome some barriers of supervised exercise programs. However, home-based walking exercise interventions have had mixed benefits for improving walking ability in people with PAD [43, 44]. Three randomized trials of home-based walking exercise significantly improved walking ability, measured by 6-minute walk distance and treadmill walking performance, compared with a control group that did not exercise. These effective interventions have required periodic visits to the medical center for in-person coaching and feedback. A 6-month home-based exercise intervention that included weekly on-site visits to the medical center while helping patients with PAD adhere to walking exercise at home improved the 6-minute walk distance by 52 meters relative to a control group. In contrast, a 9-month randomized trial of home-based exercise that primarily relied on telephone calls, tapering to once per month did not show significant benefit compared with usual care. Although home-based exercise interventions can significantly and meaningfully improve 6-minute walk distance, it is important to keep in mind that the most effective interventions have incorporated regular visits to the medical center. A recent randomized clinical trial of home-based exercise in 305 participants with PAD demonstrated that exercise at an intensity that induced ischemic leg symptoms, but not exercise conducted at a comfortable pace without ischemic leg symptoms, significantly improved walking performance [44].

CHALLENGES IN REVASCULARIZATION

Revascularization for intermittent claudication

Guidelines from the AHA/ACC [1] and the Society for Vascular Surgery [22] recommend best medical treatment as the first-line treatment for claudication, with revascularization reserved for only refractory cases. These recommendations are based on data showing that there is a relatively low likelihood of limb loss associated with mild PAD and that long-term improvements in symptomatology may be limited. For example, recent data from the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication trial demonstrated that, after 5 years of follow-up, revascularization for claudication lost any early benefit and did not result in long-term health-related quality of life compared with best medical therapy. Despite guidelines recommending medical management as the first-line therapy for claudication, recent registry data from the Vascular Quality Initiative demonstrate that 27% of all open bypass procedures and even a higher percentage of endovascular interventions are performed for claudication. It is possible that many of the patients undergoing revascularization for claudication

experienced severe claudication symptoms and that conservative management failed. For instance, in the CLEVER study (Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization) [45], the revascularization group and the supervised exercise therapy group had better 18-month outcomes than optimal medical care alone. Quality improvement initiatives aimed at reducing unnecessary procedures are emerging to address outlier behavior in the overuse of invasive interventions for mild disease [47]. Higher-quality data about the benefits of revascularization for severe claudication symptoms are needed.

PERCUTANEOUS REVASCULARIZATION

The impact of percutaneous intervention in CLI is a subject of emergent research and the focus of active investigation. In a large observational study, percutaneous intervention compared with surgical therapy was associated with reduced in-hospital mortality (2.34% versus 2.73%, $P<0.001$), length of stay (8.7 days versus 10.7 days, $P<0.001$), and cost of hospitalization (\$31 679 versus \$32 485, $P<0.001$) despite similar rates of major amputation (6.5% versus 5.7%, $P=0.75$) [5]. Also, the increase in percutaneous leg revascularization has been related to a decline in leg amputation in the United States [5]. Although many observational studies have suggested the benefit of percutaneous intervention in decreased amputation rates and mortality, to date, only one trial has compared percutaneous intervention with medical or surgical therapy in patients with CLI.

Furthermore, most studies to date have failed to account for anatomic factors that may influence patient selection toward percutaneous versus surgical intervention. The Society for Vascular Surgery has developed 2 limb-staging classification schemes to allow for more objective comparison of revascularization outcomes. The Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) stage [48] and the Global Anatomic Staging System (GLASS) are 2 classification systems intended to permit more meaningful analysis of outcomes for various forms of therapy in heterogeneous populations with CLI and should be reported whenever possible in major comparative studies moving forward.

With the increased use of percutaneous intervention in PAD, restenosis has been a continual obstacle. A growing proportion of patients are undergoing lower extremity bypass for a prior failed percutaneous intervention, and these secondary revascularization procedures have been associated with inferior 1-year outcomes. Although many devices lack comparative proof to support their use as a definite approach, multiple randomized studies of drug-eluting stent or drug-coated balloon show promising results for decreasing restenosis rates in the femoral-popliteal segment. Among the current therapeutic options, the paclitaxel-eluting or paclitaxel-coated devices consistently show a significantly higher primary patency rate, better target lesion revascularization rate, and cost effectiveness. Although a meta-analysis has reported an increase of mortality in patients receiving paclitaxel drug-coated balloon/drug-eluting stent DES compared with controls, there is some recent

evidence against this finding. Nonetheless, the continued use of these devices should be individualized, carefully balancing the risks and benefits.

SURGICAL REVASCULARIZATION

The majority of open surgery for lower extremity revascularization is performed for CLI [18, 21, 26]. Although lower extremity revascularization for PAD is becoming increasingly common in the Russian Federation and all around the world, the rate of open surgery is stable or declining [31, 35, 41]. Approximately 40% of all lower extremity revascularization procedures performed in the Russian Federation are open bypass surgery (versus 60% endovascular) because of the lower morbidity associated with endovascular procedures [46,48].

However, there is still substantial debate about the efficacy of open surgery versus endovascular interventions for the treatment of PAD. In the BASIL trial (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg), which is the only randomized controlled trial on the topic to date, a bypass-first strategy had overall outcomes similar to an angioplasty-first strategy [24]. However, there was a significant overall survival benefit and a trend toward a benefit for amputation-free survival associated with open surgery among patients who survived >2 years. Since that trial concluded >15 years ago, there have been major advances in endovascular technology that are associated with better long-term outcomes at higher costs. As a result, the efficacy of endovascular versus open surgery revascularization for PAD remains unknown. The BEST-CLI trial (Best Endovascular vs Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia), which just completed enrollment, will hopefully clarify optimal therapies for CLI [31]. As noted earlier, the application of objective anatomic staging systems such as Wifl or GLASS are necessary to equalize clinical and anatomic factors in addition to baseline patient risk factors in clinical trials and observational studies moving forward.

Lower extremity PAD is a global public health issue that has been systematically understudied and underappreciated. This statement summarizes major gaps in research, clinical practice, and implementation related to PAD. Health care professionals, researchers, expert organizations, health care organizations, government agencies, industry, and the community should collaborate to increase the awareness and understanding of PAD and improve the quality of PAD diagnosis, management, prognosis and treatment.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135: e726–79. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471.
2. Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286: 1317–24. DOI: 10.1001/jama.286.11.1317.
3. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circ Res*. 2015; 116: 1540–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303517.
4. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
5. Agarwal S., Sud K., Shishehbor M.H. Nationwide trends of hospital admission and outcomes among critical limb ischemia patients: from 2003–2011. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1901–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.040.
6. Lijmer J.G., Hunink M.G., van den Dungen J.J. et al. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22:391–398. DOI: 10.1016/0301-5629(96)00036-1.
7. Stivalet O., Paisant A., Belabbas D. et al. Exercise testing criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease assessed by computed-tomography angiography. *PLoS One*. 2019; 14: e0219082. DOI: 10.1371/journal.pone.0219082.
8. Herraiz-Adillo Á., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C. et al. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 315: 81–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.026.
9. Allison M.A., Cushman M., Solomon C. et al. Ethnicity and risk factors for change in the ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2009; 50:1049–56. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.05.061.



10. Aboyans V., Lacroix P., Tran M.H. et al. The prognosis of diabetic patients with high ankle-brachial index depends on the coexistence of occlusive peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2011; 53: 984–91. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.054.
11. Misra S., Shishehbor M.H., Takahashi E.A. et al. on behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Perfusion assessment in critical limb ischemia: principles for understanding and the development of evidence and evaluation of devices: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 140: e657–72. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000708.
12. Kumamaru K.K., Hoppel B.E., Mather R.T., Rybicki F.J. CT angiography: current technology and clinical use. *Radiol Clin North Am.* 2010; 48: 213–35, vii. DOI: 10.1016/j.rcl.2010.02.006.
13. Buls N., de Brucker Y., Aerden D. et al. Improving the diagnosis of peripheral arterial disease in below-the-knee arteries by adding time-resolved CT scan series to conventional run-off CT angiography. First experience with a 256-slice CT scanner. *Eur J Radiol.* 2019; 110: 136–41. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.11.030.
14. Hur S., Jae H.J., Jang Y. et al. Quantitative assessment of foot blood flow by using dynamic volume perfusion CT technique: a feasibility study. *Radiology.* 2016; 279: 195–206. DOI: 10.1148/radiol.2015150560.
15. Sah B.R., Veit-Haibach P., Strobel K. et al. CT-perfusion in peripheral arterial disease – correlation with angiographic and hemodynamic parameters. *PLoS One.* 2019; 14: e0223066. DOI: 10.1371/journal.pone.0223066.
16. Allard L., Cloutier G., Durand L.G. et al. Limitations of ultrasonic duplex scanning for diagnosing lower limb arterial stenoses in the presence of adjacent segment disease. *J Vasc Surg.* 1994; 19: 650–7. DOI: 10.1016/s0741-5214(94)70038-9.
17. Hou X.X., Chu G.H., Yu Y. Prospects of contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of peripheral arterial disease: a meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2018; 37: 1081–90. DOI: 10.1002/jum.14451.
18. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance.* 2022; 10(S3): 187–9. EDN IWSMIP.
19. Serhal A., Koktzoğlu I., Edelman R.R. Feasibility of image fusion for concurrent MRI evaluation of vessel lumen and vascular calcifications in peripheral arterial disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 212: 914–8. DOI: 10.2214/AJR.18.20000.
20. US Preventive Services Task Force: Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018; 320: 177–83. DOI: 10.1001/jama.2018.8357.
21. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Revascularization of lower limb based on the angiosome concept with early local flap reconstruction (A CASE REPORT). *Forcipe.* 2022; 5(4): 29–35.
22. Conte M.S., Pomposelli F.B. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities management of asymptomatic disease and claudication. Introduction. *J Vasc Surg.* 2015; 61(3 suppl): 1S. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.12.006.
23. Lindholt J.S., Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 390: 2256–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X.
24. Ortmann J., Nüesch E., Traupe T. et al. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 98–104. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.074.
25. Pande R.L., Creager M.A. Socio economic inequality and peripheral artery disease prevalence in US adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7: 532–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000618.
26. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R. et al. Revascularization in extended occlusions of the superficial part of the femoral artery and multi-storey lesions of the arteries of the lower extremity. *Forcipe.* 2022; 5(3): 4–14.
27. Zhang P., Lu J., Jing Y. et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017; 49: 106–16. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932.
28. Hinchliffe R.J., Forsythe R.O., Apelqvist J. et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(suppl 1): e3276. DOI: 10.1002/dmrr.3276.
29. Morbach S., Furchert H., Gröblichhoff U. et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care.* 2012; 35: 2021–7. DOI: 10.2337/dc12-0200.
30. Bevilacqua N.J., Rogers L.C., Armstrong D.G. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(suppl 1): S81–3. DOI: 10.1002/dmrr.858.
31. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Hybrid approach in treatment of extended occlusive arteries of the lower extremities in CLTI. *Angiology and vascular surgery;* 2019; 25(S2): 260–4.
32. Willigendael E.M., Teijink J.A., Bartelink M.L. et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004; 40: 1158–65. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.08.049.
33. Leng G.C., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. The relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease. The Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 1995; 16: 1542–8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060775.
34. Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I. et al. AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2020; 382: 244–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
35. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Treatment for multi-story lesions of lower extremities in CLTI. *Angiology and vascular surgery;* 2021; 27(S2): 410–2.
36. Aday A.W., Lawler P.R., Cook N.R. et al. Lipoprotein particle profiles, standard lipids, and peripheral artery disease incidence.

- Circulation. 2018; 138: 2330–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035432.
37. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
 38. Chowdhury R., Ramond A., O’Keeffe L.M. et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018; 362: k3310. DOI: 10.1136/bmj.k3310.
 39. Hoffmann B., Moebus S., Kröger K. et al. Residential exposure to urban air pollution, ankle-brachial index, and peripheral arterial disease. *Epidemiology.* 2009; 20: 280–8. DOI: 10.1097/EDE.0b013e-3181961ac2.
 40. Ruo B., Liu K., Tian L. et al. Persistent depressive symptoms and functional decline among patients with peripheral arterial disease. *Psychosom Med.* 2007; 69: 415–24. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318063ef5c.
 41. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Concept of a “DISTAL HYBRID” for long occlusions of the superficial femoral artery with severe damage to the outflow pathways at critical ischemia of the lower extremity. *Angiology and vascular surgery.* 2022; 28(S1): 157–61.
 42. Yang C., Kwak L., Ballew S.H. et al. Retinal microvascular findings and risk of incident peripheral artery disease: an analysis from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2020; 294: 62–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.012.
 43. Collins T.C., Lunos S., Carlson T. et al. Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2174–9. DOI: 10.2337/dc10-2399.
 44. McDermott M.M., Spring B., Tian L. et al. Effect of low-intensity vs high-intensity home-based walking exercise on walk distance in patients with peripheral artery disease: the LITE randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325: 1266–76. DOI: 10.1001/jama.2021.2536.
 45. Giacoppo D., Cassese S., Harada Y. et al. Drug-coated balloon versus plain balloon angioplasty for the treatment of femoropopliteal artery disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 1731–42. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.008.
 46. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Hybrid approach to long occlusion of SFA with CLTI. *Angiology and vascular surgery.* 2022; 28(S1): 161–3.
 47. Rosenfield K., Jaff M.R., White C.J. et al. LEVANT 2 Investigators. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 145–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1406235.
 48. Kurianov P., Lipin A., Antropov A. et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. *Annals of vascular surgery;* 2020; 62(68): 417–25.

DOI: 10.56871/RBR.2023.27.50.008
УДК 615.454.1

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ — НОВЫЙ СПОСОБ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

© Елена Владимировна Андрусенко¹, Александра Дмитриевна Гершон², Руслан Иванович Глушаков¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена. 191186, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48–52, лит. А

Контактная информация: Елена Владимировна Андрусенко — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.
E-mail: elena.asu@bk.ru ORCID ID: 0000-0003-0588-4960 SPIN: 1825-9671

Для цитирования: Андрусенко Е.В., Гершон А.Д., Глушаков Р.И. Глубокие эвтектические растворители — новый способ трансдермальной доставки лекарств // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 65–73. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.27.50.008>

Поступила: 29.09.2023

Одобрена: 26.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Системы трансдермальной доставки лекарственных средств имеют ряд преимуществ благодаря неинвазивному введению и особенностям фармакокинетики, что делает данный способ крайне привлекательным в педиатрической практике. Фармакокинетические преимущества заключаются в повышении биологической доступности из-за отсутствия эффекта первичного прохождения через печень, равномерного поступления действующего вещества в системный кровоток, благодаря чему кривая концентрации лекарственного вещества приобретает более равномерный характер. На данный момент в мире в качестве систем трансдермальной доставки используются пластыри, однако глобальные сложности правоприменительной практики вывода препаратов для акушерской и педиатрической аудитории на рынок лимитируют возможности создания трансдермальных терапевтических систем. В данном обзоре рассмотрены системы трансдермальной доставки лекарственных средств на основе глубоких эвтектических растворителей. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как простота синтеза, низкая токсичность и стоимость, высокая стабильность и биосовместимость, глубокие эвтектические растворители являются привлекательными системами доставки активных фармацевтических субстанций для применения в педиатрии.

Ключевые слова: глубокие эвтектические растворители; трансдермальная доставка лекарств; вакцина; активная фармацевтическая субстанция.

DEEP EUTECTIC SOLVENTS — A NEW METHOD FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY

© Elena V. Andrusenko¹, Aleksandra D. Gershon², Ruslan I. Glushakov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² Herzen University. Moika River Embankment, 48–52, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 191186

Contact information: Elena V. Andrusenko — PhD in Chemistry, Senior Researcher at the Laboratory of tissue engineering, Department of Medical and Biological Research, Research Center of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: elena.asu@bk.ru
ORCID ID: 0000-0003-0588-4960 SPIN: 1825-9671

For citation: Andrusenko EV, Gershon AD, Glushakov RI. Deep eutectic solvents — a new method for transdermal drug delivery // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):65-73. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.27.50.008>

Received: 29.09.2023

Revised: 26.10.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Transdermal drug delivery systems are more advantageous due to non-invasive treatment and pharmacokinetics, which makes / makes this method attractive in pediatric practice. Pharmacokinetic advantages consist of increasing bioavailability due to the absence of the effect of primary passage through the liver and uniform intake of the active

substance into the systemic circulation, which is why the concentration curve of the medicinal substance is more uniform. Currently, plasters are used as transdermal delivery systems in the world, but the legal difficulties of commercialization of drugs for obstetric and pediatric audiences limit the possibilities of using transdermal therapeutic systems. In this review, transdermal drug delivery systems based on deep eutectic solvents are discussed. Due to unique properties such as ease of synthesis, low toxicity and cost, high stability and biocompatibility, deep eutectic solvents are attractive delivery systems for active pharmaceutical substances for use in pediatrics.

Key words: deep eutectic solvents; transdermal drug delivery; vaccine; active pharmaceutical substance.

За несколько последних десятилетий трансдермальная система доставки лекарств (ТСДЛ) стала третьим по распространенности способом введения лекарств после перорального приема и инъекций. Такая популярность трансдермальных терапевтических систем обусловлена удобством применения и особенностями фармакокинетики, при этом чрескожное введение является преимущественным вариантом доставки лекарственной субстанции у особых категорий пациентов. Среди данных когорт отмечаются пациенты с хроническим болевым синдромом, где равномерное поступление анальгетика обеспечивает стабильность противоболевого эффекта, пациенты с различными заболеваниями пищеварительной системы, при которых всасывание лекарственного препарата в различных отделах желудочно-кишечного тракта может быть нарушено, другие пациенты, имеющие проблемы с пероральной доставкой лекарственных средств, — дети раннего возраста, пострадавшие и раненые с травмами челюстно-лицевой области, шеи и органов средостения, пациенты с различными формами дисфагии. Следует также отметить, что пероральный прием лимитирован проблемой гидролитической устойчивости активного вещества в кислой среде желудка, а также к воздействию ферментов кишечника — данные субстанции возможно доставить в организм только парентеральным путем.

СИСТЕМЫ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Разработка эффективных ТСДЛ для широкого спектра активных фармацевтических субстанций остается актуальной задачей. Известно, что около 40% доступных пероральных препаратов и 90% новых химических соединений имеют плохую растворимость и чрескожную проницаемость, что снижает их биодоступность при аппликации на поверхности кожи [32, 51]. Для решения вышеуказанных проблем были разработаны различные способы, направленные на физическую (диспергирование), фармацевтическую и химическую модификацию активных фармацевтических субстанций. Увеличение проницаемости за счет химических методов достигается путем взаимодействия с такими веществами, как вода, углеводороды (алканы и алкены), спирты, кислоты, эфиры, алкиловые аминокислоты, амиды, мочевины и ее производные, амины и основания, сульфоксиды, терпены, стероиды, диок-

саны, производные пирролидона и имидазола, лаурокапрам (Azone) [41]. Это приводит к: 1) изменению текучести препарата на роговом слое кожи за счет дезорганизации липидной алкильной цепи; 2) повышению коэффициента распределения препарата на коже; 3) созданию резервуара с лекарственным средством в верхних слоях кожи путем образования гидрофильных пор. Однако в коммерческих лекарственных препаратах используется относительно небольшой круг дополнительных химических веществ (сульфоксид, терпеноиды, гликозиды, этанол), усиливающих трансдермальную проницаемость, прежде всего из-за отсутствия сведений относительно их токсичности и особенностей взаимодействия с лекарственной субстанцией, а также в связи с высокими затратами при выполнении клинических исследований. Таким образом, разработка и исследование новых биосовместимых и биоразлагаемых трансдермальных систем доставки активных лекарственных субстанций для детей является актуальной современной задачей.

Существующие методы ТСДЛ можно разделить на два больших класса: чрескожная доставка с помощью активных методов (методы основаны на доставке лекарств с помощью ультразвука, тока определенной частоты или лазера) и чрескожная доставка с помощью пассивных методов (методы основаны на нанесении активной фармацевтической субстанции на различные химические вещества или биологические объекты, которые из-за своих специфических функций могут преодолевать роговой слой кожи: природные полимеры, везикулы, наноэмульсии).

К активным методам относятся: сонофорез, ионофорез, электропорация, фотомеханические волны, термическая абляция и микроиглы.

Сонофорез. Метод основан на использовании низкочастотного ультразвука, который, воздействуя на поверхностный слой кожи, разрыхляет за счет кавитации соединительную ткань и повышает ее проницаемость. Лекарственный препарат смешивается с гелем или кремом, который, в свою очередь, выступает проводником ультразвуковых волн на кожу. Таким образом, движение препарата происходит по каналам, созданным ультразвуковыми волнами с энергией от 20 кГц до 16 МГц. При таком методе воздействия на кожу локально повышается температура ее участка, создается тепловой эффект, что еще больше способствует проникновению лекарственного вещества [33, 38].



К преимуществам данного метода относятся:

- 1) быстрое попадание лекарственного вещества непосредственно в пораженный участок тела и максимальная концентрация в нем;
- 2) длительное воздействие лекарственных веществ, которые депонируются в тканях и постепенно высвобождаются;
- 3) дополнительное разрушение тромбов.

К недостаткам можно отнести:

- 1) необходимость в большем количестве процедур в сравнении с инвазивными методами;
- 2) возможность возникновения незначительных покалываний, раздражений, жжений;
- 3) невозможность применения данного метода при наличии повреждений на роговом слое кожи.

Ионофорез. Суть метода состоит в проведении гальванического тока низкого напряжения, который воздействует на верхние и срединные слои кожи и способствует высвобождению и движению ионов активных фармацевтических субстанций с плохой абсорбцией / проницаемостью. Эффективность ионофореза зависит от полярности, валентности и подвижности молекулы лекарственного средства, природы приложенного электрического тока и состава носителя, содержащего лекарственное средство [12, 13, 34, 38]. Преимущества данного метода заключаются в том, что:

- 1) можно осуществлять доставку полярных молекул, а также высокомолекулярных соединений;
- 2) можно вводить в организм чистые лекарственные субстанции в непосредственно обрабатываемую область, не повреждая другие органы, что снижает риск возникновения аллергий и воспалений;
- 3) метод гиперполяризует нервные окончания, тем самым повышая порог возбудимости и обеспечивая более высокий обезболивающий эффект.

К недостаткам можно отнести:

- 1) риск получения ожога при неправильном использовании электродов;
- 2) трудность стабилизации терапевтического агента в носителе;
- 3) сложность высвобождения лекарственного средства из носителя;
- 4) не подходит для людей с кардиостимуляторами или металлическими протезами.

Электропорация. Метод основан на применении электрических импульсов высокого напряжения в диапазоне от 5 до 500 В при коротком времени воздействия (~мс) на кожу, что приводит к образованию мелких пор в роговом слое. Через эти поры происходит диффузия лекарственного средства. Данный метод подтвердил свою эффективность доставки как препаратов с низкой молекулярной массой, таких как доксорубин, маннитол или кальцеин, так и препаратов с высокой молекулярной массой, таких как антиангиогенные пептиды, олигонуклеотиды, и отрицательно заряженный антикоагулянт гепарин [8, 49].

Преимущества данного метода:

- 1) осуществляется стимулирующее воздействие на мышцы, улучшается их тонус и кровоснабжение, активизируется метаболизм клеток, ускоряется обновление кожи;
- 2) высокоэффективное направленное введение лекарственного средства.

Недостатки:

- 1) используется только на небольших участках;
- 2) возможно повреждение клеток кожи за счет нагревания;
- 3) возможно разрушение лекарственной субстанции при использовании тока высокого напряжения.

Фотомеханические волны, генерируемые лазером, воздействуют на кожу и вызывают растяжение рогового слоя, позволяя лекарственному средству проходить через временно созданные каналы. Такие волны производят ограниченную абляцию, которая достигается за счет низкой дозы облучения (около 5–7 Дж/см²), при этом глубина канала составляет до 50–400 мкм. К примеру, с помощью фотодинамического лазерного импульса длительностью 23 нс могут быть доставлены макромолекулы декстрана массой 40 кДа и частицы латекса размером 20 нм [27].

Преимущества данного способа:

- 1) улучшает перенос молекул лекарственного вещества через плазматическую мембрану клеток *in vitro*, сохраняя их жизнеспособность;
- 2) не повреждает кожу;
- 3) безболезненная процедура.

Недостатки: отсутствие клинических испытаний.

Микроиглы. Иглы микронного размера повреждают поверхностный слой кожи, что приводит к диффузии лекарства через эпидермис или верхний слой дермы. Поскольку микроиглы короткие и тонкие, их использование помогает избежать неприятных болевых ощущений, а лекарственное вещество для активного всасывания доставляется непосредственно в область кровеносных капилляров. Микроиглы могут быть нескольких типов: 1) микроиглы, которые создают физический путь, по которому лекарства могут всасываться; 2) микроиглы с лекарственным покрытием; 3) микроиглы, изготовленные непосредственно из лекарственных форм, которые растворяются в организме, «тающие» иглы; 4) различные пластыри с микроиглами [3, 16, 19, 23].

К преимуществам можно отнести:

- 1) безболезненное введение активной фармацевтической субстанции;
- 2) быстрое заживление места инъекции.

Недостатки:

- 1) могут использоваться только небольшие дозы препарата;
- 2) снижение всасывания при повторном введении в определенной топической области вследствие образования микротромбов и/или изменения регионарного кровотока.

Термическая абляция. Данный метод точечного разрушения структуры рогового слоя с помощью воздействия лока-

лизированного тепла также обеспечивает улучшенную доставку лекарств через микроканалы, образовавшиеся в ходе процедуры в коже. Такой метод основан на воздействии температуры выше 100 °С, что приводит к нагреву и испарению кератина. Термическое воздействие в данном случае очень короткое, в пределах микросекунд, при этом не происходит повреждение эпидермиса. Дефекты микронного размера, возникающие в результате термической абляции, достаточно малы (50–100 мкм в диаметре), что помогает избежать возникновения боли, кровотечений, раздражения и попадания инфекции. Метод обеспечивает эффективную доставку как небольших молекул, так и высокомолекулярных соединений. Термическую абляцию обычно можно вызывать лазерными и радиочастотными методами [3]. Лазерная термоабляция позволяет увеличить скорость проникновения лекарств более чем в 100 раз и усилить доставку как липофильных, так и гидрофильных субстанций, включая пептиды, белки, вакцины и ДНК. Методом радиочастотной термической абляции осуществляется высвобождение и доставка широкого спектра лекарств гидрофильной природы, включая макромолекулы [25, 37].

Преимущества:

- 1) отсутствие боли;
- 2) применяется недорогое одноразовое устройство;
- 3) быстрое восстановление.

Недостатки: нельзя использовать при нарушениях системы гемостаза.

Пассивные методы представлены везикулами, наночастицами и наноэмульсиями.

Везикулы — это липидные пузырьки, которые секретируются практически всеми типами клеток. Будучи переносчиками РНК, мембранных и цитоплазматических белков, липидов и углеводов, они выполняют различные функции в организме, например участвуют в межклеточной коммуникации. В зависимости от происхождения везикулы подразделяют на экзосомы (происходят от нейтрофилов / моноцитов), вехсомы (ассоциированы с аденовирусным вектором) и т.д. По механизму биогенеза разделяют на экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца [14]. Размер везикул также варьирует, например, размер экзосом находится в пределах 40–120 нм, а микровезикул — 50–1000 нм [4]. Благодаря таким свойствам, как биосовместимость, неиммуногенность (при получении из подходящего типа клеток), а также способности проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), везикулы рассматривают как перспективное средство доставки различных молекул.

Преимущества:

- 1) контролируемое высвобождение лекарственного вещества;
- 2) контроль скорости всасывания лекарственного вещества за счет многослойной структуры.

Недостатки:

- 1) химически нестабильны;
- 2) высокая стоимость;
- 3) ограничение по объему загрузки лекарственного препарата.

Наночастицы (НЧ) представляют собой наноносители размером от 1 до 1000 нм. Введение лекарственного вещества в виде НЧ приводит к целенаправленному и контролируемому высвобождению, изменению динамики препарата *in vivo* и увеличению времени его пребывания в организме, что в дальнейшем приводит к улучшению биодоступности, снижению токсичности и побочных эффектов. НЧ обычно получают путем полимеризации или сшивания, при этом часто используют биоразлагаемые полимерные материалы, такие как желатин и полимолочная кислота [13, 18].

К преимуществам можно отнести:

- 1) таргетная доставка лекарственного препарата;
- 2) механическая прочность носителя;
- 3) могут быть изготовлены из различных биоразлагаемых материалов;
- 4) возможна загрузка как гидрофильных, так и гидрофобных препаратов;
- 5) отсутствие иммунного ответа на носитель.

Недостатки:

- 1) сложности высвобождения лекарственного препарата;
- 2) недостаточная токсикологическая оценка.

Наноэмульсии представляют собой смеси, характеризующиеся низкой вязкостью, изотропной, термодинамической и динамической стабильностью. Смесь состоит из прозрачных или полупрозрачных масляных глобул, диспергированных в водной фазе, стабилизированной межфазной мембраной, которая образована молекулами поверхностно-активного вещества. Размер частиц используемых наноэмульсий колеблется от 100 до 1000 нм. Небольшой размер, большая удельная поверхность и низкое поверхностное натяжение наноэмульсий обуславливает отличную смачиваемость, обеспечивающую тесный контакт с кожей. Наноэмульсии демонстрируют лучшую трансдермальную абсорбцию, чем обычно используемые препараты для местного применения [21, 36].

Преимущества:

- 1) термодинамическая стабильность;
- 2) высокая сольubilизационная способность и физическая стабильность.

Недостатки: переменная кинетика процессов распределения и клиренса.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Глубокие эвтектические растворители открывают привлекательные перспективы для контролируемой трансдермальной доставки лекарств. Известно, что такие растворители могут преодолевать барьер рогового слоя и усиливать чрескожный, межклеточный и парацеллюлярный транспорт за счет нарушения клеточной целостности, создания диффузионных путей и растворения липидных компонентов рогового слоя [44, 47].

Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) впервые описаны Abbott и соавт. [1]. Если ГЭР состоит из компонен-

тов природного происхождения, он далее определяется как природный глубокий эвтектический растворитель (ПГЭР) [45]. ГЭР/ПГЭР представляют собой смеси двух или более компонентов, а именно акцепторов водородных связей (HBA — Hydrogen Bond Acceptor) и доноров водородных связей (HBD — Hydrogen Bond Donor), которые способны образовывать эвтектические смеси, характеризующиеся сильно пониженной температурой плавления, чем у их составляющих.

ГЭР обладают следующими преимуществами: термическая и химическая стабильность, высокая скорость растворения интересующих субстанций, негорючесть, низкая температура плавления. Кроме того, ГЭР можно получать простым и экономичным способом: путем комбинирования и нагревания натуральных и/или широкодоступных веществ. В результате такие растворители дешевле, часто биоразлагаемы, а также обладают малой токсичностью или вообще не являются токсичными [52].

ГЭР можно разделить на различные классы в зависимости от природы HBA и HBD, используемых при их получении: соли четвертичного аммония и безводные галогениды металлов (тип I), соли четвертичного аммония и гидратированные галогениды металлов (тип II), четвертичные соли аммония и нейтральные органические соединения (тип III), соли хлоридов металлов и нейтральные органические соединения (тип IV) и смеси неионогенных соединений (тип V) [2, 48]. В рамках этих пяти классов ГЭР отдельные компоненты могут быть объединены с образованием бинарных или тройных эвтектических смесей.

ПГЭР представляют собой подгруппу ГЭР, состоящую из природных компонентов, таких как сахара, органические кислоты, спирты, аминокислоты, мочевины, хлорид холина и вода. В биологических системах ПГЭР могут играть роль среды: альтернативы воде и липидам, участвовать в биосинтезе, хранении и транспорте плохо растворимых в воде биомолекул, а также в выживании организмов при предельно низких температурах [10]. ПГЭР особенно привлекательны, так как они характеризуются низкой летучестью, жидким состоянием даже при отрицательных температурах, биоразлагаемостью, стабильностью растворенных веществ, устойчивостью к воздуху и простотой синтеза. Одним из основных преимуществ ПГЭР является то, что их свойства можно моделировать: изменять соотношение компонентов, разбавлять водой или синтезировать адресные смеси для соответствующих применений [20].

Наиболее изученные ГЭР содержат ChCl (хлорид 2-гидроксиэтилтриметиламмония, форма витамина B₄), представляющий собой четвертичную аммониевую соль и спирт. В эвтектических смесях ChCl ведет себя как акцептор водородной связи с различными ее донорами, такими как мочевины, спирты, сахара, гидроксикислоты и аминокислоты [45]. ГЭР на основе ChCl очень просты, и при их синтезе возможно управлять их характеристиками: снижать или повышать вязкость, pH и полярность, что делает их особенно

привлекательными для применения в фармацевтической промышленности, изготовлении продуктов питания и косметологии [11].

ГЭР на основе ChCl можно разделить на группы по типу доноров водородной связи: спирто- и сахаросодержащие, кислотные, амидные, водные и тройные смеси. Большинство таких смесей являются жидкими при комнатной температуре и поэтому могут использоваться в качестве растворителей во многих областях.

В спирто- и сахаросодержащих глубоких эвтектических растворителях в качестве HBD чаще всего используются гликоли, глицерин и различные сахара. Эти растворители имеют нейтральный pH в смеси, что может существенно расширить области применения [31].

Кислотные ГЭР состоят из природных карбоновых кислот (молочная, лимонная, винная и т.д.), а также аминокислот.

Среди амидных ГЭР наиболее изученной является смесь ChCl и мочевины в соотношении 1:2 [1]. Можно также синтезировать и тройные смеси путем добавления третьего донора водородных связей к ГЭР. Обычно третьим компонентом является вода. Помимо воды также использовали глицерин, метанол, этанол, 2-пропанол и др. [42].

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ИНСУЛИНА

Инсулин является наиболее распространенным препаратом для лечения диабета и диабетических осложнений. В настоящее время инсулин в основном вводят подкожно, и подобный инвазивный метод достаточно болезненно переносится пациентами, поэтому одной из задач врачей и исследователей был поиск неинвазивных способов лечения диабета. Так, в работе A. Vaidya, S. Mitragotri (2020) ГЭР на основе холина и герановой кислоты использовался для растворения инсулина в качестве трансдермальной системы доставки и контролируемого высвобождения [50]. Такой препарат представлял собой вязкий гель, который можно применять пероральным способом, было показано, что фармакологическое действие инсулина сохранялось. Было показано, что вследствие местного применения инсулиносодержащих глубоких эвтектических растворителей (доза инсулина 25 ЕД/кг) значительно снижался уровень глюкозы в крови в течение 4 ч [24].

Был изучен способ назального введения системы ГЭР–инсулин (глубокий эвтектический растворитель представлял собой смесь хлорид холина: яблочная кислота), которая продемонстрировала гипогликемический эффект [24]. В работе было проведено сравнение двух систем доставки инсулина: на основе гидрогеля и на основе глубокого эвтектического растворителя, оказалось, что система ГЭР–инсулин превосходит систему гидрогель–инсулин, а также классические растворы инсулина, что говорит о возможности использования глубоких эвтектических растворителей в качестве систем доставки инсулина для терапии диабета.

Таким образом, можно сделать вывод о возможном использовании ГЭР в качестве перспективных носителей инсулина при лечении эндокринного диабета посредством введения таких смесей через кожу, слизистую оболочку носа или слизистую оболочку полости рта.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой наиболее часто назначаемые препараты для лечения болевого синдрома и воспалений. Основной эффект таких препаратов достигается за счет их способности блокировать специфический синтез простагландинов путем ингибирования ферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Ингибирование ЦОГ-2 играет центральную роль в механизме противовоспалительного и анальгетического эффекта данных препаратов, однако также влияет на состояние сердечно-сосудистой системы. Недостатками процесса ингибирования ЦОГ-1 является образование тяжелых язв желудочно-кишечного тракта и почечной токсичности. Если воздействие на желудочно-кишечный тракт может быть нивелировано сочетанием таких препаратов с фосфолипидами или одновременным применением гастропротекторных фармацевтических препаратов (таких как ингибиторы протонной помпы), то для устранения кардионейротоксичных побочных эффектов решение пока не найдено [17]. Учитывая распространенное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, их трансдермальное введение является привлекательной альтернативой, которая может обеспечить большую эффективность, безопасность и психологический комфорт в ходе лечения.

Исследования показали, что препараты, которые традиционно вводятся через вену, могут проникать также и через кожу [15]. Таким образом, стали доступны многочисленные формы НПВП, такие как кремы, гели, пластыри и растворы (лосьоны), которые в основном используются при болях в опорно-двигательном аппарате. Однако создание таких систем с НПВП затруднено из-за низкой растворимости в воде действующих веществ, что требует использования высоких концентраций органических растворителей, таких как этанол.

Для того чтобы уйти от использования органических растворителей и улучшить доставку малорастворимых в воде молекул, в качестве альтернативных фармацевтических растворителей и усилителей чрескожной проницаемости были исследованы глубокие эвтектические растворители [6, 39]. Было показано, что, используя ГЭР, можно улучшить растворимость противовоспалительных препаратов (таких как ибупрофен, напроксен, кетопрофен [26] и парацетамол [29]), а также усилить проникновение данных препаратов через кожу.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

При злокачественной трансформации клетки наличие драйверных и «пассажирских» мутаций приводят к значимым изменениям в сигнальных путях, что существенно меняет метаболизм опухолевых клеток. Пространственная организация опухоли и особенности кровоснабжения злокачественно измененной ткани формируют гипоксильное ядро в условном геометрическом центре первичного новообразования и/или метастазов, где происходит селекция наиболее устойчивых к дефициту нутриентов и кислорода клеточных клонов, вследствие чего происходит локальная эволюция сигнальных путей и перепрограммирование опухолевого метаболизма [30]. Таким образом, метаболические пути являются привлекательными терапевтическими мишенями для терапии онкологических заболеваний. Например, было обнаружено, что лимонен индуцирует апоптоз через митохондриальный путь и влияет на выживаемость / апоптоз клеток через сигнальный путь PI3K/Akt при колоректальном раке [5, 7].

К настоящему времени синтезировано значительное количество противоопухолевых лекарственных препаратов, воздействующих на различные метаболические пути, однако вопросы селективной доставки лекарственной субстанции находятся на острие научного поиска. Существуют исследования, в которых глубокие эвтектические растворители применялись для лечения рака благодаря их собственной противоопухолевой активности или способности растворять активные фармацевтические субстанции. Было показано, что ГЭР на основе лимонена (ибупрофен: лимонен с молярным соотношением 1:4) может эффективно ингибировать пролиферацию линии клеток рака толстой кишки человека HT29, не влияя на жизнеспособность здоровых клеток [40]. Такая система не только сохраняла терапевтические эффекты лимонена и ибупрофена, но также увеличивала растворимость двух компонентов и снижала побочное действие лимонена в отношении нормальных клеточных линий.

ГЭР на основе бетаина и миндальной кислоты был синтезирован для доставки перорального противоопухолевого препарата (циклопептид RA-XII). Растворимость и биодоступность RA-XII при пероральном приеме были увеличены в 17,5 и 11,6 раза соответственно [28]. Следует отметить, что особый интерес представляет ГЭР на основе холина и его метаболита бетаина, так как данные соединения участвуют в поддержании базовых физиологических процессов: поддержание структурной стабильности и эластичности мембран за счет образования фосфатидилхолина в процессе метаболизма, синтез ацетилхолина, участие в метаболизме гомоцистеина [28].

С помощью методов молекулярной динамики была исследована цитотоксичность ГЭР на основе N,N-диэтиламмоний хлорида и ГЭР на основе хлорида холина путем взаимодействия данных растворителей и линий раковых клеток (HelaS3,

AGS, MCF-7 и WRL-68) [35, 46]. Результаты показали, что ГЭР на основе N,N-диэтиламмоний хлорида проявляли бóльшую цитотоксичность, чем ГЭР на основе холинхлорида, что указывает на потенциал ГЭР на основе N,N-диэтиламмоний хлорида в качестве самостоятельного противоракового средства.

Интересные результаты представлены в работе P. Pradeerkumar и соавт. (2021) [43]. Авторы разработали ГЭР на основе серина и молочной кислоты, затем на полимерный носитель хитозан привили полученный растворитель и биотин. Затем нанесли препарат доксирубицин для его контролируемого высвобождения. В качестве модели исследования противоопухолевой активности и апоптоза *in vitro* была использована клеточная линия HeLa.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ХРАНЕНИЯ И ДОСТАВКИ ВАКЦИН

Для стабилизации и сохранности эффективности вакцины обычно содержатся в условиях охлаждения (2–8 °C). Поддержание таких температур, а также риски внезапного изменения условий хранения мотивируют исследователей на разработку систем, обеспечивающих повышенную стабильность, продлевающих срок хранения вакцины и облегчающих ее хранение в условиях, не требующих охлаждения. Более того, обычно вакцинация осуществляется путем инвазивной процедуры, хотя в последнее время набирает популярность назальное введение. Оба метода несут большую психологическую нагрузку на детей разного возраста. Именно поэтому разработка систем, которые не только позволяли бы хранить в более мягких условиях, но и обеспечивали неинвазивное введение препарата, является актуальной задачей.

В научном исследовании [22] использовался ГЭР для хранения человеческого интерферона- α_2 при комнатной температуре, а также в качестве стабилизатора и носителя живых аттенуированных вакцин [53]. В другом исследовании [9] была продемонстрирована возможность использования природной глубокой эвтектической системы, состоящей из трегалозы и глицерина для хранения и доставки вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP) и гемагглютинаина (HA) гриппа. ГЭР поддерживал стабильность и активность HA-VLP до 4 ч при 50 °C (ускоренное исследование стабильности). Кроме того, HA-VLP были стабильны в таком растворителе более одного месяца при комнатной температуре (исследование краткосрочной стабильности).

Данные исследования открывают перспективы в области изменений температурного режима крупных белковых молекул, вакцин и сывороток, что в ближнесрочной перспективе позволит снизить экономические затраты на их хранение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Области применения глубоких эвтектических растворителей, в том числе и в фармацевтической промышленности, за последнее десятилетие значительно расширились, что

обусловлено их уникальными характеристиками: низкая токсичность, термическая и химическая стабильность, биоразлагаемость, высокая биодоступность. Такие растворители могут использоваться для солюбилизации и стабилизации лекарств в системах трансдермальной доставки, а также для разработки ТСДЛ на их основе, что особенно важно в педиатрии. Стоит отметить, что ГЭР сами по себе проявляют антибактериальную, противогрибковую и противораковую активность. Также, основываясь на специфических свойствах ГЭР, открывается привлекательный путь к разработке «умных» нановакцин. В такие растворители можно включать модифицированные наночастицы для достижения контролируемой и длительной чрескожной иммунизации. В отличие от традиционного метода инвазивной доставки, использование ГЭР позволяет сформировать резервуар лекарственного средства в коже и тем самым обеспечить долговременность и низкую токсичность чрескожной иммунизации, а также отсутствие болевого синдрома и психологического дискомфорта в лечении детских заболеваний.

Тем не менее, несмотря на огромное количество преимуществ, при использовании большинства лекарственных субстанций в составе глубоких эвтектических растворителей трудно добиться длительного устойчивого высвобождения, что делает данные сочетания, прежде всего, вариантом разовой неинвазивной доставки лекарственной субстанции. Для создания трансдермальных терапевтических систем требуются многочисленные исследования по изучению кинетики высвобождения растворенного в них лекарственного вещества. Необходимо также уточнить правоприменительную практику клинических исследований лекарственных препаратов с изученной лекарственной субстанцией в форме трансдермальных гелей на основе глубоких эвтектических растворителей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abbott A.P. et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chemical Communications*. 2003; 1: 70–1.
- Abranches D.O. et al. Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chemical Communications*. 2019; 69(55): 10253–6.
- Amjadi M., Mostaghaci B., Sitti M. Recent Advances in Skin Penetration Enhancers for Transdermal Gene and Drug Delivery. *Current Gene Therapy*. 2017; 2(17).
- Andaloussi S.El. et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nature reviews. Drug discovery*. 2013; 5(12): 347–57.
- Araújo-Filho H.G. de et al. Anticancer activity of limonene: A systematic review of target signaling pathways. *Phytotherapy Research*. 2021; 9(35): 4957–70.
- Aroso I.M. et al. Design of controlled release systems for THEDES — Therapeutic deep eutectic solvents, using supercritical fluid technology. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 1–2(492): 73–9.
- Bishnupuri K.S. et al. IDO1 and Kynurenine Pathway Metabolites Activate PI3K-Akt Signaling in the Neoplastic Colon Epithelium to Promote Cancer Cell Proliferation and Inhibit Apoptosis. *Cancer research*. 2019; 6(79): 1138–50.
- Chen X. et al. Electroporation-enhanced transdermal drug delivery: Effects of logP, pKa, solubility and penetration time. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 151: 105410.
- Correia R. et al. Improved storage of influenza HA-VLPs using a trehalose-glycerol natural deep eutectic solvent system. *Vaccine*. 2021; 24(39): 3279–86.
- Dai Y. et al. Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in *carthamus tinctorius* L. *Analytical Chemistry*. 2013; 13(85): 6272–8.
- Dai Y. et al. Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Food Chemistry*. 2015; 187: 14–9.
- Dhal S. et al. Facile transdermal delivery of upconversion nanoparticle by iontophoresis-responsive magneto-upconversion oleogel. *Nano Express*. 2020; 1(1): 010012.
- Dhal S., Pal K., Giri S. Transdermal Delivery of Gold Nanoparticles by a Soybean Oil-Based Oleogel under Iontophoresis. *ACS Applied Bio Materials*. 2020; 10 (3): 7029–39.
- Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlassov V.V. Nucleic acids in exosomes: Disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry (Moscow)*. 2013; 1(78): 1–7.
- Hadgraft J., Whitefield M., Rosher P.H. Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: an in vitro comparative study. *Skin pharmacology and applied skin physiology*. 2003; 3(16): 137–42.
- Han D. et al. 4D Printing of a Bioinspired Microneedle Array with Backward-Facing Barbs for Enhanced Tissue Adhesion. *Advanced Functional Materials*. 2020; 11(30): 1909197.
- Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2013; 5(16): 821–47.
- Jeong W.Y. et al. Transdermal delivery of Minoxidil using HA-PLGA nanoparticles for the treatment in alopecia. *Biomaterials Research*. 2019; 1(23): 1–10.
- Kim H.M. et al. Transdermal drug delivery using disk microneedle rollers in a hairless rat model. *International Journal of Dermatology*. 2012; 7(51): 859–63.
- Kovács A. et al. Modeling the Physicochemical Properties of Natural Deep Eutectic Solvents. *ChemSusChem*. 2020; 15(13): 3789–3804.
- Kumar Harwansh R. et al. Nanoemulsions as vehicles for transdermal delivery of glycyrrhizin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 4(47): 769–78.
- Lee M.S. et al. Natural deep eutectic solvents as a storage medium for human interferon- α 2: a green and improved strategy for room-temperature biologics. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2018; 65: 343–8.
- Lee Y. et al. Localized Delivery of Theranostic Nanoparticles and High-Energy Photons using Microneedles-on-Bioelectronics. *Advanced Materials*. 2021; 24 (33): 2100425.
- Li Y. et al. Improving the hypoglycemic effect of insulin via the nasal administration of deep eutectic solvents. *International journal of pharmaceutics*. 2019; 569.
- Li Y., Guo L., Lu W. Laser ablation-enhanced transdermal drug delivery. *Photonics and Lasers in Medicine*. 2013; 4(2): 315–22.
- Li Z., Lee P. I. Investigation on drug solubility enhancement using deep eutectic solvents and their derivatives. *International journal of pharmaceutics*. 2016; 1–2(505): 283–8.
- Lin C.H., Aljuffali I.A., Fang J.Y. Lasers as an approach for promoting drug delivery via skin. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014; 4(11): 599–614.
- Liu M. et al. Novel amorphous solid dispersion based on natural deep eutectic solvent for enhancing delivery of anti-tumor RA-XII by oral administration in rats. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2021; 166.
- Lu C. et al. Significantly improving the solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs in deep eutectic solvents for potential non-aqueous liquid administration. *MedChemComm*. 2016; 5(7): 955–9.
- Martínez-Reyes I., Chandel N.S. Cancer metabolism: looking forward. *Nature Reviews Cancer*. 2021; 10(21): 669–80.
- Maugeri Z., Domínguez De María P. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: levulinic acid and sugar-based polyols. *RSC Advances*. 2011; 2(2): 421–5.
- Md Moshikur R. et al. Biocompatible ionic liquids and their applications in pharmaceutics. *Green Chemistry*. 2020; 23(22): 8116–39.



33. Mitragotri S. Sonophoresis: Ultrasound-mediated transdermal drug delivery. *Percutaneous Penetration Enhancers Physical Methods in Penetration Enhancement*. 2017; 3–14.
34. Moarefian M. et al. Modeling iontophoretic drug delivery in a microfluidic device. *Lab on a Chip*. 2020; 18(20): 3310–21.
35. Motlagh S.R. et al. COSMO-RS Based Prediction for Alpha-Linolenic Acid (ALA) Extraction from Microalgae Biomass Using Room Temperature Ionic Liquids (RTILs). *Marine Drugs*. 2020; 2(18): 108.
36. Pandey P. et al. Nanoemulsion: A Novel Drug Delivery Approach for Enhancement of Bioavailability. *Recent patents on nanotechnology*. 2020; 4 (14): 276–93.
37. Parhi R., Mandru A. Enhancement of skin permeability with thermal ablation techniques: concept to commercial products. *Drug delivery and translational research*. 2021; 3(11): 817–41.
38. Park J. et al. Enhanced Transdermal Drug Delivery by Sonophoresis and Simultaneous Application of Sonophoresis and Iontophoresis. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 3 (20): 1–7.
39. Pedro S. N. et al. Deep eutectic solvents comprising active pharmaceutical ingredients in the development of drug delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*. 2019; 5(16): 497–506.
40. Pereira C. V. et al. Unveil the Anticancer Potential of Limonene Based Therapeutic Deep Eutectic Solvents. *Scientific Reports*. 2019; 1(9): 1–11.
41. Pereira R. et al. Current Status of Amino Acid-Based Permeation Enhancers in Transdermal Drug Delivery. *Membranes*. 2021; 5(11).
42. Pierucci S. et al. Potential of Choline Chloride-Based Natural Deep Eutectic Solvents (NaDES) in the Extraction of Microalgal Metabolites. *CHEMICAL ENGINEERING TRANSACTIONS*. 2017; 57.
43. Pradeepkumar P. et al. Targeted Delivery of Doxorubicin in HeLa Cells Using Self-Assembled Polymeric Nanocarriers Guided by Deep Eutectic Solvents. *ChemistrySelect*. 2021; 28 (6): 7232–41.
44. Qi Q.M. et al. Comparison of Ionic Liquids and Chemical Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Advanced Functional Materials*. 2020; 45 (30): 2004257.
45. Radošević K. et al. Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015; 112: 46–53.
46. Ramos A.P., Bouwstra J.A., Lafleur M. Very long chain lipids favor the formation of a homogeneous phase in stratum corneum model membranes. *Langmuir*. 2020; 46(36): 13899–907.
47. Santos de Almeida T. et al. Choline- versus imidazole-based ionic liquids as functional ingredients in topical delivery systems: cytotoxicity, solubility, and skin permeation studies. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017; 11(43): 1858–65.
48. Smith E.L., Abbott A.P., Ryder K.S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews*. 2014; 21(114): 11060–82.
49. Sokołowska E., Błażnio-Zabielska A.U. A Critical Review of Electroporation as A Plasmid Delivery System in Mouse Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 11(20): 2776.
50. Vaidya A., Mitragotri S. Ionic liquid-mediated delivery of insulin to buccal mucosa. *Journal of Controlled Release*. 2020; 327: 26–34.
51. Wu H. et al. Improved transdermal permeability of ibuprofen by ionic liquid technology: Correlation between counterion structure and the physicochemical and biological properties. *Journal of Molecular Liquids*. 2019; 283: 399–409.
52. Zdanowicz M., Wilpiszewska K., Spychaj T. Deep eutectic solvents for polysaccharides processing. A review. *Carbohydrate Polymers*. 2018; 200: 361–80.
53. WO2019122329 LIQUID VACCINES OF LIVE ENVELOPED VIRUSES [Электронный ресурс]. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2019122329> (дата обращения: 04.10.2023).

DOI: 10.56871/RBR.2023.84.68.009

УДК 618.6-092+159.942+159.972+616.89-07-08-092.12-06+618.2/.7

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И РОДАМИ: ДЕФИНИЦИИ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА

© Екатерина Викторовна Кожадей, Андрей Глебович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Екатерина Викторовна Кожадей — врач-психиатр, врач-психотерапевт, аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: ekaterinakozhadey@gmail.com ORCID ID: 0009-0005-7552-8533 SPIN: 8727-9660**Для цитирования:** Кожадей Е.В., Васильев А.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами: дефиниции, современные представления, патофизиологические механизмы, факторы риска, диагностика // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 74–84. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.84.68.009>

Поступила: 22.09.2023

Одобрена: 01.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Обзор посвящен посттравматическому стрессовому расстройству, связанному с беременностью и родами. В литературе существует понятие посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, которое описывает психические нарушения у родителей в период от начала беременности до 12 месяцев после родов. В отличие от классического понятия посттравматического стрессового расстройства данный термин употребляется в большинстве случаев по отношению к матери, реже по отношению к отцу ребенка, при наличии травмирующих событий, связанных с беременностью и родами, начиная от начала беременности и включительно до 1 года после родов. Подчеркивается уникальность данного термина с позиции психических нарушений у родителей, что связано с травмирующими событиями на протяжении беременности, родов и дальнейшей судьбой и прогнозом для недоношенного ребенка и/или ребенка с патологией. Приводятся данные о сложностях терминологии, используемой для описания травмирующих событий от начала беременности до 12 месяцев после родов. Изложена информация о распространенности стрессовых состояний в период, связанный с беременностью и родами, у родителей, подробно описываются факторы риска, в том числе акушерские, социально-экономические, патофизиологические, психиатрические. Отдельно описываются стрессовые состояния родителей, чьи дети находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии, с описанием реакции родителей при различном исходе госпитализации ребенка. Освещаются варианты профилактики стрессовых состояний у родителей, а также приводятся рекомендации по выявлению пациентов, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством, связанным с беременностью и родами, взаимодействию с данной группой пациентов работников родовспомогательных учреждений.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство; послеродовое посттравматическое стрессовое расстройство; перинатальная утрата; послеродовой период; травматичные роды.

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER ASSOCIATED WITH PREGNANCY AND CHILDBIRTH: DEFINITIONS, MODERN CONCEPTS, PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, RISK FACTORS, DIAGNOSIS

© Ekaterina V. Kozhadey, Andrei G. Vasiliev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Ekaterina V. Kozhadey — Psychiatrist, Psychotherapist, Postgraduate Student Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. E-mail: ekaterinakozhadey@gmail.com ORCID ID: 0009-0005-7552-8533 SPIN: 8727-9660**For citation:** Kozhadey EV, Vasiliev AG. Post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth: definitions, modern concepts, pathophysiological mechanisms, risk factors, diagnosis // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):74-84. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.84.68.009>

Received: 22.09.2023

Revised: 01.11.2023

Accepted: 20.12.2023



Abstract. The review focuses on post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth. In the literature, there is the concept of post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth, which describes mental disorders in parents during the period from the beginning of pregnancy to 12 months after childbirth. In contrast to the classical concept of post-traumatic stress disorder, this term is used in most cases in relation to the mother, less often in relation to the father of the child, in the presence of traumatic events associated with pregnancy and childbirth, starting from the beginning of pregnancy and up to 1 year after childbirth. The uniqueness of this term is emphasized from the perspective of mental disorders in parents associated with traumatic events during pregnancy, childbirth and the subsequent fate and prognosis for a premature child and/or a child with pathology. Data is provided on the complexities of terminology used to describe traumatic events from the beginning of pregnancy to 12 months after childbirth. Information is presented on the prevalence of stressful conditions during the period associated with pregnancy and childbirth in parents, risk factors are described in detail, including obstetric, socio-economic, pathophysiological, and psychiatric. The stressful conditions of parents whose children are in the intensive care unit are described separately, with a description of the parents' reactions to different outcomes of the child's hospitalization. Options for the prevention of stressful conditions in parents are highlighted, and recommendations are provided for identifying patients suffering from post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth, and for the interaction of maternity workers with this group of patients.

Key words: post-traumatic stress disorder; postpartum post-traumatic stress disorder; perinatal loss; postpartum period; traumatic birth.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) определяют как «комплекс соматических, когнитивных, аффективных и поведенческих последствий психологической травмы» [19, 20]. ПТСР, связанное с беременностью и родами (P-PTSD), представляет собой разновидность ПТСР, но является уникальной разновидностью последнего и имеет общие черты с классическим ПТСР, которому подвержены в среднем от 4 до 8% общей популяции в любой момент времени. Чаще классическое ПТСР встречается у женщин [6, 13, 17, 38].

ПТСР, связанное с беременностью и родами, возникает после пережитого травматического события у женщин в любое время после зачатия и до 6–12 месяцев после родов, длится дольше 1 месяца и оказывает крайне негативное влияние на здоровье матери и ребенка [8]. От 3 до 15% женщин сталкиваются с ПТСР в период беременности и родов [8]. Приблизительно 3,3% беременных женщин страдают ПТСР и 4% женщин — послеродовым ПТСР [3]. По ряду данных частота ПТСР, связанного с беременностью, у женщин колеблется от 2,3 до 24% [13]. Таким образом, данные о распространенности ПТСР в период беременности и родов неодинаковы.

В настоящее время количество исследований, посвященных ПТСР в период беременности и родов, ограничено. В 1990-х годах начали появляться первые исследования, прицельно изучающие послеродовое ПТСР, однако ни одна из матерей не соответствовала критериям классического ПТСР [3, 6].

ПТСР в период беременности и после родов может быть продолжением ранее существовавшего посттравматического стресса или реактивацией посттравматического стресса, находящегося в ремиссии [17].

Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами, вплоть до выраженных клиниче-

ских проявлений, может также наблюдаться у медицинских работников родовспомогательных учреждений в случае оказания медицинской помощи в сложных ситуациях, связанных с риском для женщины и ребенка, а также при сочетании данных факторов и личной психологической травмы [32].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И РОДАМИ, И РЕАКЦИИ НА СТРЕСС

При перинатальной потере одним из факторов развития посттравматического стрессового расстройства является прерывание химически опосредованной связи, осуществляемой между матерью и ребенком путем репродуктивных гормонов [8].

Посттравматическое стрессовое расстройство во время беременности связывают с нарушением регуляции кортизола, вазопрессина и окситоцина. Нарушение регуляции последнего может вызывать осложнения в родах [9, 16, 26].

Исследования посттравматического стресса показали, что воспоминания о травмирующем событии активируют миндалевидное тело и стимулируют появление реакции страха у человека по типу реакции «бей или беги», увеличивая частоту дыхания и сердечных сокращений, повышая артериальное давление и способствуя смещению кровотока от висцеральных мышц к скелетным [14]. При адаптации к опасным ситуациям реакция «бей или беги» может стать преобладающей по умолчанию с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, сохраняясь вне опасных ситуаций при воздействии триггера [14].

Существует поливагальная теория стресса, она же теория блуждающего нерва Стивена Поргеса, в которой в случае стрессовых событий задействованы симпатическая нервная

система через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось путем высвобождения катехоламинов и парасимпатическая система — путем высвобождения окситоцина, вследствие чего человек старается снизить уровень стрессовых проявлений, ищет партнерства с другим человеком, который не испытывает реакцию «бей или беги» [14].

Предстоящие роды могут способствовать активации реакции «бей или беги», изменять функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и уровень катехоламинов [14]. Поиск поддержки среди окружения и персонала, взаимная регуляция симпатической и парасимпатической систем могут являться терапевтическим ответом на стрессовые события путем антистрессовых свойств окситоцина [14].

Одной из теорий посттравматического стрессового расстройства является неспособность угасания реакции страха [14]. При действии триггера, вызывающего реакцию страха, продолжается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, поскольку гиппокамп и префронтальная кора (которые обычно редуцируют реакцию страха при отсутствии реальной опасности) не реагируют обычным образом. Триггер-специфичная реакция при посттравматическом стрессовом расстройстве недостаточно модулирована [14]. Возможна гипермодулированная реакция, похожая на замирание или обморок. Для прерывания реакции страха необходимо задействовать когнитивные процессы, управляющие триггером, и преобразовать провоцирующие автоматические повторные переживания и реакции гипо- и гипервозбуждения [14, 17, 25, 36]. Современные исследования показывают, что использование когнитивно-поведенческой терапии работает через тормозящее обучение, когда человек понимает, что он может переносить триггеры, тем самым ослабляются привычные реакции страха и избегания на напоминания о травмирующем событии [14, 25, 27, 36].

Кроме того, стресс во время беременности приводит к подавлению плацентарного фермента 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, выполняющей защитную функцию путем блокировки избытка кортизола, что способствует выживанию в сложных условиях, но оказывает негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка [14].

При посттравматической дисрегуляции окситоцина возможно возникновение болевого синдрома, который является вторичным по отношению к дисрегуляции перистальтики гладкой мускулатуры у пациентов с тазовой болью, синдромом раздраженного кишечника, болями мочевого пузыря. Существует каскадная теория, согласно которой травматические переживания в детском возрасте, например жестокое отношение, приводят к каскаду адаптационных функций окситоцина, катехоламинов и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которые могут сохраняться во взрослом возрасте [14].

Таким образом, существуют отдельные теории возникновения послеродовых аффективных расстройств, таких как послеродовая депрессия и послеродовой психоз. Однако, если говорить о посттравматическом стрессовом расстройстве и стрессовых реакциях, связанных с беременностью и родами,

то изменение уровня гормонов, генетических механизмов, изменения нейроиммунной системы не объясняют полностью стрессовые реакции в период беременности и после родов, что, несомненно, требует дополнительного изучения патофизиологических механизмов стресса в эти периоды, отсюда — возможные сложности в клинических критериях и лечении посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами [26, 27].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И РОДАМИ. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Через 1–2 месяца после родов 33% женщин испытывали так называемые *intrusion symptoms* (навязчивые воспоминания, ночные кошмары, соматические проявления), связанные с перенесенным стрессом в период беременности и родов, 33% женщин сообщали о постоянном нервном напряжении, возбуждении [6]. Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами, характеризуется депрессивными симптомами, суицидными мыслями, чувством вины, гнева, непосредственно стрессовыми реакциями, переживанием горя, навязчивыми мыслями и воспоминаниями (часто воспоминания яркие), чувством заторможенности, чувством эмоционального онемения, избеганием напоминаний о рождении или других событий, связанных с ребенком, повышенной раздражительностью, ощущением потери контроля над своей жизнью, чувством нахождения в ловушке [4, 17, 36]. Значительно снижается концентрация внимания, нарушается ежедневное нормальное функционирование пациентов, могут заметно ухудшаться внутрисемейные взаимоотношения и отношения с окружающими [4, 12].

В настоящий момент разными исследователями предпринимаются попытки выделения и обобщения критериев послеродового посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, однако врачи продолжают руководствоваться основными критериями посттравматического стрессового расстройства.

В действующей международной классификации болезней посттравматическое стрессовое расстройство отнесено к рубрике F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушение адаптации». Непосредственно посттравматическое стрессовое расстройство кодируется шифром F43.1. Диагностическими критериями, согласно МКБ-10, являются: исключительно сильное, но непродолжительное (в течение часов, дней) травматическое событие, угрожающее психической или физической целостности личности, резкое изменение социального статуса или окружения [1].

В DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) также описываются основные симптомы посттравматического стрессового расстройства: повторение навязчивых мыслей и снов, связанных с травмирующим событием, постоянное избегание любых напоминаний о травме, нарушения сна, раздражительность, вспышки гнева

и агрессии, негативные изменения настроения и мыслей [2, 5, 18].

Стоит отметить, что такие критерии посттравматического стрессового расстройства, как реальная угроза жизни, травма, насилие не могут быть применимы к посттравматическому стрессовому расстройству, связанному с беременностью и родами, поскольку у большей части женщин не было реальной угрозы жизни ни для самой пациентки, ни для новорожденного [5].

Таким образом, основные отличительные особенности посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, связаны с такими событиями, как травматичные роды, смерть ребенка или его нахождение в отделении реанимации.

В клинической картине посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, типичными проявлениями являются повторные переживания психотравмы в виде навязчивых воспоминаний (реминисценций), например навязчивые воспоминания экстренного кесарева сечения или кровотечения, кошмарные сновидения, фантазии и представления; в качестве фона повторных переживаний психотравмы наблюдаются чувство «оцепенения» и уплощение аффекта, социальной отчужденности, сниженной реакции на окружающих людей и события, ангедония, избегание ситуаций, напоминающих о психотравме, избегание места, где произошли психотравмирующие события; в редких случаях женщина может избегать своего ребенка, стараясь меньше времени проводить с ним, временами могут наблюдаться острые эпизоды страха, паники, агрессии, вызванные неожиданными воспоминаниями о психотравме или реакции на нее, состояние повышенного нервного напряжения, которое, например, проявляется вздрагиванием при плаче ребенка, бессонницей. Отмечаются также повышенная вегетативная возбудимость, повышенный уровень бодрствования с бессонницей, выраженные реакции испуга. Начало расстройства после латентного периода — от нескольких недель до шести месяцев [1, 2, 6, 8, 36].

В клинике посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, существует понятие интернального и экстернального дистресса. Экстернализация дистресса заключается в негативных реакциях, направленных на других людей. Такие реакции, по-видимому, вызываются чувством отчаяния или же мести. Реакции интернального дистресса, по-видимому, встречаются у лиц, ранее травмированных в детском возрасте. Однако данные проявления возникают далеко не у всех лиц, переживающих стресс в период беременности и после родов. Пациенты с нарушениями поведения, проявляющие агрессию в родовспомогательных учреждениях, должны находиться под постоянным наблюдением медицинского персонала [6].

При интернализации дистресса в период беременности и после родов пациенты склонны во всех произошедших событиях винить себя, отмечаются психосоматические

проявления, ухудшение общего самочувствия, обострение хронических заболеваний, возможно краткосрочное проявление данных явлений или же долгосрочное, вплоть до нескольких месяцев или лет. Отмечаются проявления тревоги и депрессии, возможно развитие пищевых расстройств, таких как нервная анорексия, переедание и др. [6, 22]. Длительное течение материнской депрессии негативно влияет на диадку мать–ребенок, нарушается привязанность (ненадежная привязанность), что также негативно влияет на последующие поколения [3].

Таким образом, посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами, хоть и схоже с классическим посттравматическим стрессовым расстройством, но имеет свои уникальные критерии в связи с беременностью и родами, что необходимо учитывать при диагностике, лечении и работе с данной группой пациентов.

ФАКТОРЫ РИСКА

Выявление факторов риска дает возможность предотвратить или уменьшить клинические проявления посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами [8, 17].

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА РОДОВ

К факторам риска относят травматичные роды. Женщины, имея в виду процесс травматичных родов, подразумевают потерю ребенка в перинатальном периоде, использование щипцов или вакуум-экстрактора, экстренное кесарево сечение, родовую боль, страх эпидуральной анестезии, страх самих родов, недостаточное обезболивание, послеродовое кровотечение, постгеморрагическую анемию, преждевременные роды, многоплодную беременность, тяжелый токсикоз, чувство потери своего достоинства или унижительные для женщины переживания в процессе родов [5, 8, 17–19]. К группе риска относят также пациенток, переживших преждевременные роды, страдающих преэклампсией и гиперемезисом беременных [5, 8].

Через 6 недель после родов частота посттравматического стрессового расстройства варьирует от 2,8 до 5,6%. После процесса травматичных родов распространенность посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, варьирует от 3,1 до 15,9% у матерей из групп высокого риска. Около 50% женщин сообщают, что пережили травматичные роды [8]. В одном из первых исследований было обнаружено, что 75% женщин в течение нескольких дней после экстренного кесарева сечения считали это травмирующим событием, 48% женщин отмечали у себя навязчивые воспоминания о родах, а 24% сообщали о постоянном нервном напряжении [6]. Женщины, считающие роды травматичными, чаще соответствуют критериям посттравматического стрессового расстройства [15]. Данная группа пациенток может не соответствовать всем критериям посттравматического стрессового расстройства, однако

возможно развитие посттравматического синдрома после родов, значительно ухудшающего качество жизни [15, 17].

Родовая боль является одним из предрасполагающих факторов к развитию посттравматического стрессового расстройства, что подчеркивает важность вовремя определить потребность женщины в обезболивании [19, 20]. Страх родовой боли и процесса родовой деятельности может действовать как фактор, вызывающий развитие симптомов ПТСР, связанного с беременностью и родами, даже при благополучном завершении родовой деятельности, а также способствовать негативной субъективной оценке процесса родовой деятельности независимо от объективных характеристик [13, 15]. Страх перед родовой деятельностью и родовой болью увеличивает запросы женщин на проведение кесарева сечения и является важным и уникальным предиктором развития посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами [15, 17].

Таким образом, страх перед родовой деятельностью, пережитый женщиной опыт в процессе рождения ребенка, как субъективный, так и объективный, могут служить маркером возможного развития психопатологии в послеродовом периоде, что важно, по нашему мнению, учитывать при клиническом наблюдении таких пациенток [15].

Фактором риска является субъективный дистресс во время родов, включающий в себя наличие отрицательных эмоций, потерю контроля над происходящим, развитие такого состояния, как диссоциация, характеризующаяся потерей выраженности эмоций, временная потеря ощущения реальности [8, 17]. Отсутствие поддержки во время родов от медицинского персонала или родственников снижает чувство контроля у женщины в период родов, что увеличивает риск развития послеродовых психических расстройств. Через 4 недели после родов субъективное восприятие женщиной родового процесса связано с посттравматическим синдромом, однако уже через 8 недель после родов эта связь менее выражена [15]. Данные показатели связывают с тем, что субъективное восприятие родов женщиной носит временный характер, ослабевая с течением времени от момента родов [15, 17]. Неудовлетворенность процессом родов также увеличивает риск развития психической патологии в послеродовом периоде [17]. Однако после родов увеличивается значимость других факторов, которые могут оказать влияние на развитие и поддержание психопатологических симптомов, например трудности с грудным вскармливанием, трудности в уходе за ребенком, проблемы в браке и др. [15, 17].

Известно, что профилактикой посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, является наличие плана родов, когда женщина подготовлена психологически ко всем этапам родов, использование эпидуральной анестезии и кожный контакт матери и младенца, а также возраст матери 35 лет и старше. Применение приема Кристлера, инструментальные роды или роды путем кесарева сечения, разрывы промежности III и IV степени, а также использование общего наркоза, ручного отделения плаценты

являются факторами риска развития посттравматического стрессового расстройства [19, 20].

Материнская оценка качества общения с медицинским персоналом родовспомогательных учреждений также является фактором риска развития посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами. К данным факторам риска относят отсутствие поддержки от медицинского персонала, отсутствие проявлений сочувствия, неполучение информации о состоянии своего здоровья и/или состоянии здоровья ребенка, негативное общение персонала с пациентами [8, 19, 20]. Например, матери, чьи дети находятся в отделении интенсивной терапии, часто не имеют полной картины реального состояния здоровья ребенка и считают, что ребенок более здоров, чем есть на самом деле [24]. Таким образом, у родителей, чьи дети находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии, к основным факторам риска посттравматического стрессового расстройства добавляются факторы, связанные с тяжестью состояния ребенка и восприятием этого состояния самим родителем [24, 28]. Такие когнитивно-поведенческие факторы, как негативное когнитивное восприятие процесса родов, характер воспоминаний о психотравмирующем факторе, избегающее поведение, закрепляющее психотравмирующее событие, способствуют развитию посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами [9, 21].

Таким образом, в процессе родов существует большое количество факторов, способных оказать влияние на развитие посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, начиная от страха родов, объективными и субъективными характеристиками самого процесса родов и заканчивая общением женщины с медицинским персоналом, что, по нашему мнению, важно учитывать при работе в родовспомогательных учреждениях.

НАЛИЧИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА У МАТЕРИ И ТРАВМАТИЧЕСКОГО СОБЫТИЯ В АНАМНЕЗЕ. ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПОТЕРЯ

Существуют данные, что психиатрическая заболеваемость может являться ведущей причиной материнской смертности в послеродовом периоде [3]. Известно о 80-кратном увеличении самоубийств у женщин, страдающих тяжелыми психическими заболеваниями, в течение 1 года после родов [3].

К риску развития посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, относят наличие психиатрического анамнеза у матери, тревогу и депрессию во время беременности и после родов, неблагоприятный акушерский анамнез, пережитое травматическое событие или несколько травматических событий, пережитая перинатальная потеря, сексуальное насилие и личностные особенности [5, 6, 8, 10, 13, 19, 20, 23].

Женщины, у которых нет других детей, после перинатальной потери испытывают более выраженные симптомы горя и стрес-

са [21]. Женщины с посттравматическим стрессовым расстройством, ассоциированным с беременностью и родами, имеют пятикратный риск большого депрессивного расстройства и трехкратный риск генерализованного тревожного расстройства [11].

Обнаружено, что наличие предыдущего травматического опыта оказывает умеренное влияние на вероятность развития посттравматического стресса, обусловленного новым травмирующим опытом. Чаще всего дополнительные травматические воздействия дают возможность прогнозировать развитие стрессовых переживаний у определенных групп населения. К таким предикторам относятся множественные травматические воздействия, наличие межличностной травмы (*Interpersonal trauma*). Отмечается ухудшение клинического прогноза при переживании нескольких стрессовых событий в течение короткого промежутка времени [6].

Повышенному риску развития посттравматического стрессового расстройства, в том числе ассоциированного с беременностью и родами, подвержены пациенты с подтвержденными или подозреваемыми расстройствами личности, такими как пограничное расстройство личности, нарциссическое расстройство личности и диссоциальное расстройство личности [6]. Наличие невротических расстройств увеличивает риск развития посттравматического стрессового расстройства, в том числе связанного с беременностью и родами. Полностью оценить влияние невротических состояний на развитие посттравматического стрессового расстройства в послеродовой период возможно после выяснения наличия травматического события в процессе непосредственного клинического осмотра в послеродовом периоде [6].

Женщины, страдающие аффективными расстройствами, подвержены риску рецидива в период беременности и после родов, особенно если не принимают лекарственную терапию [3, 36]. Такие психические расстройства, как большое депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами, имеют общие факторы риска, часто являются коморбидными друг с другом, однако каждое из данных заболеваний представляет отдельную нозологию [15, 33, 34]. Частое сочетание послеродовой депрессии и посттравматического стрессового расстройства затрудняет выделение уникальных характеристик посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, таких как *traumatic intrusions* и *avoidance* [15, 17].

Известно, что риск рецидива биполярного расстройства (хотя бы одного) во время беременности составляет 71%, риск увеличивается в 2 раза у женщин, прекративших прием стабилизаторов настроения [3]. У пациенток с большим депрессивным эпизодом частота рецидивов во время беременности, прекративших прием медикаментозной поддерживающей терапии, составляет 68%, относительно 26% женщин, принимающих терапию [3]. Очень важно принимать поддерживающую терапию во время беременности, поскольку у женщин с биполярным аффективным расстройством в анамнезе может в 300 раз увеличиваться частота послеродовых психозов,

у женщин с предыдущим эпизодом послеродового психоза частота рецидива составляет более 50% [3, 26].

Распространенность посттравматического стрессового расстройства в послеродовой период значительно увеличивается при мертворождении, госпитализации ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии, смерти ребенка в отделении реанимации от 25 до 35% [8, 28]. В семейных парах, переживающих перинатальную потерю, отмечено, что увеличение уровня стресса у мужчины способствует увеличению уровня стресса у женщины и наоборот [4]. Перинатальная потеря является травмирующим опытом, негативно влияющим не только на физическое состояние пациентов, но и на психическое состояние и социальную жизнь [12]. По мнению ряда авторов, при перинатальной потере, особенно ранней, родителям не уделяется должного внимания, поскольку последствия ранней перинатальной потери также могут достигать значительной выраженности, как и при других тяжелых травмирующих событиях [12]. По данным статистики, до 25% беременностей заканчиваются перинатальной потерей, после которой 50–80% женщин имеют повторную беременность. Однако такие семьи не получают достаточной специализированной помощи. До 25% женщин могут иметь клинические проявления посттравматического стрессового расстройства в первый месяц после перинатальной потери [12]. Возможно появление симптомов посттравматического стрессового расстройства в последующей беременности после перинатальной потери, а у 4% женщин развивается хроническое посттравматическое стрессовое расстройство [12]. Женщины с симптомами посттравматического стресса, связанного с беременностью и родами, в последующем с меньшей вероятностью беременеют, имеют более длительный интервал между беременностями, качество жизни ухудшается как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [7, 19, 20]. Через год после рождения здорового ребенка в беременности после перинатальной потери распространенность посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, составляет от 4 до 6% [12]. При перинатальной потере дополнительными отягощающими факторами являются переживание чувства вины и стыда, дополнительный стресс при нахождении в отделении реанимации, что также усугубляется нарушением сна и нейроэндокринными изменениями, нарушением взаимоотношений в родительской паре [8].

Часто женщины, перенесшие перинатальную потерю, не включаются в исследования о посттравматическом стрессовом расстройстве, связанном с беременностью и родами, поскольку диагностика данного состояния может быть осложнена выраженным компонентом утраты [13].

Симптомы посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, наблюдаются и у отцов, активно участвующих в наблюдении беременности, видящих своего ребенка на УЗИ [4].

Снижение проявления симптомов посттравматического стресса быстрее происходило у работающих женщин, а также у мужчин, не употребляющих алкоголь, с хорошим уровнем

образования и доходов, поскольку повышались психологические защитные механизмы [4]. Употребление алкоголя и психоактивных веществ увеличивает у мужчин риск развития посттравматического стрессового расстройства. При употреблении психоактивных веществ вдвое увеличиваются проявления посттравматического стрессового расстройства среди общей популяции [4, 6]. Значительно ухудшается состояние психического здоровья при одновременном возникновении посттравматического стрессового расстройства и начале употребления психоактивных веществ [6, 31].

В исследовании, посвященном изучению уровня стресса после потери ребенка, было обнаружено, что уровень стресса у женщин, чьи беременности закончились потерей между 22-й и 29-й неделями и после 38-й недели, оказался выше, чем у тех женщин, у кого беременность закончилась между 30-й и 37-й неделями. Считается, что повышенный уровень стресса при потере ребенка между 22-й и 29-й неделями связан с неожиданными патологическими причинами. Таким образом, преждевременные роды являются одним из важных факторов развития посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами [4]. Матери воспринимают преждевременные роды как угрожающее событие, и часто родители опасаются, что ребенок может умереть [6]. После 38-й недели беременности при перинатальной потере повышенный уровень посттравматического стрессового расстройства связывают с тем, что чаще всего женщина с нетерпением ожидает увидеть своего ребенка и готовится к нормальному исходу беременности [4]. Также уровень симптомов посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, был ниже у тех мужчин, кто видел своих детей после рождения [4].

В исследовании родителей, чьи новорожденные находились в отделении реанимации, на момент выписки более половины отцов и более 60% матерей сообщили, что опасались смерти ребенка. Реакция горя родителей с выжившими младенцами были сходны с эмоциональными переживаниями родителей, столкнувшихся с перинатальной утратой [6]. Из 94 матерей, чьи младенцы находились в отделении реанимации, 89 матерей после выписки детей сообщили, что сталкиваются с непроизвольными травмирующими воспоминаниями, самое частое из которых — это переживание воспоминания о возможной смерти ребенка [6].

В некоторых случаях родители не давали имя своему ребенку из-за страха того, что он может не выжить. Такие проявления вначале косвенно могут облегчить эмоциональное состояние родителей, чьи дети находятся в отделении реанимации, но также могут помешать развитию детско-родительской привязанности, развитию избегающего типа привязанности [3, 6]. В некоторых случаях матери предпочитали не посещать отделения реанимации и не видеть своего ребенка [6]. Чувство любви к своему ребенку в течение первых 24 часов после родов испытывают 76% матерей, родивших доношенных новорожденных, и 31% матерей, родивших недоношенных новорожденных. У половины матерей недоношенных

новорожденных на 2 месяца задерживалось развитие чувства любви к своему ребенку [6]. У обоих родителей ребенка с очень низкой массой тела выше уровень послеродового посттравматического стресса, чем у родителей доношенных детей [18].

У матерей, чьи дети родились с очень низкой массой тела, повышен риск острого стрессового расстройства (ASD — acute stress disorder) и субсиндромальные уровни посттравматического стресса одинаково высокие у обоих родителей, чьи дети родились с очень низкой массой тела. Уменьшение количества визитов в отделение реанимации и интенсивной терапии может быть связано с реакцией на травматическое событие — рождение ребенка с очень низкой массой тела [18]. Травматический стресс может ограничить восприятие родителями информации о состоянии ребенка, лечебных мероприятиях [18]. Согласно данным литературы, после перинатальной потери женщины имеют больший риск развития посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, чем мужчины [4, 10]. Известно, что от 18 до 78% матерей, чьи дети родились недоношенными, испытывают хотя бы один симптом ПТСР [24].

Таким образом, наличие психиатрического анамнеза у матери, а также травматические события жизни играют важную роль в развитии ПТСР, связанного с беременностью и родами, являясь его предиктором. При наличии уже подтвержденного психического заболевания требуется строгий контроль приема терапии, что необходимо учитывать при работе с данными пациентами.

Отдельно следует выделять в группу риска родителей, чьи дети родились недоношенными, возможно, с соматической патологией и находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии, что, по нашему мнению, необходимо учитывать специалистам в отделениях перинатального профиля и разрабатывать меры по уменьшению развития посттравматического стрессового расстройства у данной группы пациентов.

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И НАЛИЧИЕ СОЦИАЛЬНОЙ И СЕМЕЙНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Необходимо отметить ряд важных социально-экономических факторов, которые могут дополнительно усиливать уровень стресса в период беременности и после родов: молодой возраст, низкий уровень дохода, низкий уровень образования, отсутствие работы, плохое качество жилья, проживание в неблагополучных районах [4, 8, 10, 17, 30].

В редких случаях отягощать проявление послеродовых аффективных расстройств может рождение ребенка определенного пола, что важно для некоторых культур [30].

Одним из основных факторов риска и предикторов развития посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, является отсутствие социальной и семейной поддержки, проблемы в браке, вынашива-

ние беременности в одиночестве, отсутствие положительной реакции на беременность со стороны отца ребенка и близких, отсутствие медицинского работника рядом, который мог бы ответить на интересующие вопросы, наличие хронических соматических заболеваний во время беременности [17, 30]. Причем отсутствие социальной поддержки является более сильным предиктором посттравматического стрессового расстройства, чем предыдущие травматические события [6, 8]. Недостаточная супружеская поддержка, так же как и недостаточная социальная поддержка, способствует усилению симптомов [23]. Социальная поддержка может оказывать stress-buffering effect (уменьшать влияние стрессовых факторов на человека) путем подавления стрессовых реакций, таких как воспалительная реакция на стрессоры и ослабление активности симпатической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Женщины с недостаточной социальной поддержкой чаще испытывают опасения по поводу родов и оценивают процесс родов как негативный [15].

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Важным является уточнение анамнестических данных о психопатологически отягощенной наследственности и наличии психотравмирующих факторов и ситуаций как в периоде беременности, так и на протяжении жизни пациентов, проведение скрининга для выявления групп риска, поскольку посттравматическое стрессовое расстройство, ассоциированное с беременностью и родами, может быть не диагностировано или диагностировано неправильно [8, 13, 35, 37], что ухудшает качество жизни пациентов, функционирование диады мать–ребенок и благополучие семьи в целом [7, 13, 39, 40].

Для выявления посттравматического стрессового расстройства медицинский персонал родовспомогательных учреждений должен уделять особое внимание пациентам с подтвержденным психиатрическим заболеванием, в том числе расстройствами личности. Важно выявлять пациентов с нарушениями поведения, проявляющих выраженные негативные эмоции. У родителей, переживающих стресс в связи с рождением ребенка и его состоянием, важно поощрять проявление доброжелательности и положительных эмоций [6].

Для выявления посттравматического стрессового расстройства в период беременности и после родов медицинский персонал родовспомогательных учреждений должен внимательно наблюдать за родителями со сниженным настроением, агрессивными тенденциями. Возможно применение специальных опросников, используемых для выявления классического посттравматического стрессового расстройства, а также различных модификаций данных опросников для периода беременности и послеродового периода [6].

Перспективной задачей является создание новых опросников целенаправленно для посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами. Данные опросники могут заполняться самим пациентом или же

специалистом по психическому здоровью. Возможна также адаптация и валидизация некоторых зарубежных опросников [9].

При выявлении выраженных нарушений со стороны психического здоровья матери необходима консультация врача-психиатра и в редких случаях госпитализация в психиатрический стационар [13]. Тяжесть клинических проявлений посттравматического стрессового расстройства, а также других психических расстройств в период беременности и после родов может по-разному восприниматься пациентом и персоналом, поэтому в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход в оценке тяжести симптомов [14].

Показано, что психообразование в период беременности, проведение когнитивной психотерапии, посещение групп, обучающих релаксации при родах, значительно снижает страх перед родами и уменьшает количество операций кесарева сечения [15, 25, 27]. Одним из факторов риска посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, является отсутствие медицинского работника, который мог бы ответить на интересующие вопросы о беременности, нахождение ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии [17]. Таким образом, существует необходимость разработки специальных мер по снижению тревоги у родителей, чьи дети находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие специально обученного персонала или возможность более частого общения с врачами для получения ответа на интересующие родителей вопросы [23]. Доказана эффективность спокойной невербальной музыки для родителей, испытывающих стрессовые переживания, на фоне госпитализации ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии, что также может быть использовано в клинической практике [29].

При своевременно оказанной качественной медицинской помощи, включающей в себя, в том числе, доступность консультации с врачом-психиатром, врачом-психотерапевтом, значительно снижаются риски развития и проявления посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, а также других психических расстройств послеродового периода [17]. Очень важно изучать благополучие психического состояния матери, и также важно благополучное развитие отношений в диаде мать–ребенок [3].

Таким образом, посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами, является уникальной разновидностью классического посттравматического стрессового расстройства и требует дальнейшего подробного изучения данной нозологии, выработки четких диагностических критериев, проведения грамотной дифференциальной диагностики с другими психическими расстройствами послеродового периода, а также периода беременности. По нашему мнению, необходимо привлекать специалистов разных профилей для более детального изучения посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с беременностью и родами, с целью создания профилактических мероприятий, а также разработки плана маршрутизации пациентов при выявлении психопатологии в период беременности и после родов, поскольку от грамотно и своевременно

оказанной медицинской помощи зависит благополучие диады мать–ребенок, благополучие семьи и в дальнейшем благополучие будущих поколений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нуллер Ю.Л., Циркин. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клиническое описание и указания по диагностике. СПб.: Адис; 1994.
2. American Psychiatric Association Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, 5th Edition DSM 5. Washington. American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Austin M.P. Classification of mental health disorders in the perinatal period: future directions for DSM-V and ICD-11. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 1(1): 41–4. DOI: 10.1007/s00737-009-0110-5.
4. Baransel E.S., Uçar T. Posttraumatic stress and affecting factors in couples after perinatal loss: A Turkish sample. *Perspect Psychiatr Care*. 2020; 56(1): 112–20. DOI: 10.1111/ppc.12390.
5. Beck C.T. Posttraumatic Stress Disorder After Birth: A Metaphor Analysis. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2016; 41(2): 76–83. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000211.
6. Callahan J.L., Borja S.E. Psychological outcomes and measurement of maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2008; 22(1): 49–9. DOI: 10.1097/01.JPN.0000311875.38452.26.
7. Çankaya S., Dikmen H.A. The relationship between posttraumatic stress symptoms of maternity professionals and quality of work life, cognitive status, and traumatic perinatal experiences. *Arch Psychiatr Nurs*. 2020; 34(4): 251–60. DOI: 10.1016/j.apnu.2020.04.002.
8. Cirino N.H., Knapp J.M. Perinatal Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2019; 74(6): 369–76. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000680.
9. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018; 225(1): 18–31. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.045.
10. Daugirdaite V., van den Akker O., Purewal S. Posttraumatic Stress and Posttraumatic Stress Disorder after Termination of Pregnancy and Reproductive Loss: A Systematic Review. *Journal of Pregnancy*. 2015: 1–14. DOI: 10.1155/2015/646345.
11. Erickson N., Julian M., Muzik M. Perinatal depression, PTSD, and trauma: Impact on mother-infant attachment and interventions to mitigate the transmission of risk. *Int Rev Psychiatry*. 2019; 31(3): 245–63. DOI: 10.1080/09540261.2018.1563529.
12. Fernández-Ordoñez E., González-Cano-Caballero M., Guerra-Marmolejo C. et al. Perinatal Grief and Post-Traumatic Stress Disorder in Pregnancy after Perinatal Loss: A Longitudinal Study Protocol. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(6): 1–6. DOI: 10.3390/ijerph18062874.
13. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46(6): 912–22. DOI: 10.1016/j.jogn.2017.04.136.
14. Granner J.R., Seng J.S. Using Theories of Posttraumatic Stress to Inform Perinatal Care Clinician Responses to Trauma Reactions. *J Midwifery Womens Health*. 2021; 66(5): 567–78. DOI: 10.1111/jmwh.13287.
15. Grekin R., O'Hara M.W., Brock R.L. A model of risk for perinatal posttraumatic stress symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2021; 24(2): 259–70. DOI: 10.1007/s00737-020-01068-2.
16. Habersaat S., Borghini A., Nessi J. et al. Effects of perinatal stress and maternal traumatic stress on the cortisol regulation of preterm infants. *J Trauma Stress*. 2014; 27(4): 488–91. DOI: 10.1002/jts.21939.
17. Harrison S.E., Ayers S., Quigley M.A. et al. Prevalence and factors associated with postpartum posttraumatic stress in a population-based maternity survey in England. *J Affect Disord*. 2021; 279: 749–56. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.102.
18. Helle N., Barkmann C., Ehrhardt S., Bindt C. Postpartum post-traumatic and acute stress in mothers and fathers of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicenter cohort study. *J Affect Disord*. 2018; 235: 467–73. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.013.
19. Hernández-Martínez A., Rodríguez-Almagro J., Molina-Alarcón M. et al. Postpartum post-traumatic stress disorder: Associated perinatal factors and quality of life. *J Affect Disord*. 2019; 249: 143–50. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.042.
20. Hernández-Martínez A., Rodríguez-Almagro J., Molina-Alarcón M. et al. Perinatal factors related to post-traumatic stress disorder symptoms 1-5 years following birth. *Women Birth*. 2020; 33(2): 129–35. DOI: 10.1016/j.wombi.2019.03.008.
21. Krosch D.J., Shakespeare-Finch J. Grief, traumatic stress, and posttraumatic growth in women who have experienced pregnancy loss. *Psychol Trauma*. 2017; 9(4): 425–33. DOI: 10.1037/tra0000183.
22. Liu C.H., Erdei C., Mittal L. Risk factors for depression, anxiety, and PTSD symptoms in perinatal women during the COVID-19 Pandemic. *Psychiatry Res*. 2021; 295: 1–18. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113552.



23. Liu Y., Zhang L., Guo N., Jiang H. Postpartum depression and postpartum post-traumatic stress disorder: prevalence and associated factors. *BMC Psychiatry*. 2021; 21(1): 1–11. DOI: 10.1186/s12888-021-03432-7.
24. Malin K.J., Johnson T.S., McAndrew S. et al. Infant illness severity and perinatal post-traumatic stress disorder after discharge from the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev*. 2020; 140: 1–18. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104930.
25. Matsumoto K., Sato K., Hamatani S. et al. Cognitive behavioral therapy for postpartum panic disorder: a case series. *MC Psychol*. 2019; 7(1): 1–14. DOI: 10.1186/s40359-019-0330-z.
26. Meltzer-Brody S., Howard L.M., Bergink V. et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 1–18. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
27. Nillni Y.I., Mehralizade A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018; 66: 136–48. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
28. Nillni Y.I., Shayani D.R., Finley E. et al. The Impact of Posttraumatic Stress Disorder and Moral Injury on Women Veterans' Perinatal Outcomes Following Separation From Military Service. *J Trauma Stress*. 2020; 33(3): 248–56. DOI: 10.1002/jts.22509.
29. Pourmovahed Z., Yassini Ardekani S.M., Roozbeh B., Ezabad A.R. The Effect of Non-verbal Music on Posttraumatic Stress Disorder in Mothers of Premature Neonates. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2021; 26(2): 150–3. DOI: 10.4103/ijnmr.IJNMR_37_20.
30. Robertson E., Grace S., Wallington T., Stewart D.E. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004; 26(4): 289–95. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2004.02.006.
31. Seng J.S., Kohn-Wood L.P., McPherson M.D., Sperlich M. Disparity in posttraumatic stress disorder diagnosis among African American pregnant women. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14(4): 295–306. DOI: 10.1007/s00737-011-0218-2.
32. Sheen K., Spiby H., Slade P. Exposure to traumatic perinatal experiences and posttraumatic stress symptoms in midwives: prevalence and association with burnout. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(2): 578–87. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.11.006.
33. Shivakumar G., Anderson E.H., Suris A.M. Managing posttraumatic stress disorder and major depression in women veterans during the perinatal period. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24(1): 18–22. DOI: 10.1089/jwh.2013.4664.
34. Speisman B.B., Storch E.A., Abramowitz J.S. Postpartum obsessive-compulsive disorder. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2011; 40(6): 680–90. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2011.01294.x.
35. Thomas J.L., Cleveland S., Pietrzak R.H. et al. Elucidating post-traumatic stress symptom dimensions and health correlates among postpartum women. *J Affect Disord*. 2021; 294: 314–21. DOI: 10.1016/j.jad.2021.07.025.
36. Thomson M., Sharma V. Pharmacotherapeutic considerations for the treatment of posttraumatic stress disorder during and after pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(6): 705–14. DOI: 10.1080/14656566.2020.1854727.
37. Vignato J., Connelly C.D., Bush R.A. et al. Correlates of Perinatal Post-Traumatic Stress among Culturally Diverse Women with Depressive Symptomatology. *Issues Ment Health Nurs*. 2018; 39(10): 840–9. DOI: 10.1080/01612840.2018.1488313.
38. Vignato J., Georges J.M., Bush R.A., Connelly C.D. Post-traumatic stress disorder in the perinatal period: A concept analysis. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23–24): 3859–68. DOI: 10.1111/jocn.13800.
39. Yildiz P.D., Ayers S., Phillips L. The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 208: 634–45. DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.009.
40. Zhang D., Zhang J., Gan Q. et al. Validating the Psychometric Characteristics of the Perinatal Posttraumatic Stress Disorder Questionnaire (PPQ) in a Chinese Context. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018; 32(1): 57–61. DOI: 10.1016/j.apnu.2017.09.016.

REFERENCES

1. Nuller Yu.L., Tsirkin. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10-go peresmotra. Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv. Klinicheskoye opisanie i ukazaniya po diagnostike. [International Classification of Diseases, 10th revision. Classification of mental and behavioral disorders. Clinical description and diagnostic guidelines]. Sankt-Peterburg: Adis Publ.; 1994. (in Russian).
2. American Psychiatric Association Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, 5th Edition DSM 5. Washington. American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Austin M.P. Classification of mental health disorders in the perinatal period: future directions for DSM-V and ICD-11. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 1(1): 41–4. DOI: 10.1007/s00737-009-0110-5.
4. Baransel E.S., Uçar T. Posttraumatic stress and affecting factors in couples after perinatal loss: A Turkish sample. *Perspect Psychiatr Care*. 2020; 56(1): 112–20. DOI: 10.1111/ppc.12390.
5. Beck C.T. Posttraumatic Stress Disorder After Birth: A Metaphor Analysis. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2016; 41(2): 76–83. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000211.
6. Callahan J.L., Borja S.E. Psychological outcomes and measurement of maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2008; 22(1): 49–9. DOI: 10.1097/01.JPN.0000311875.38452.26.
7. Çankaya S., Dikmen H.A. The relationship between posttraumatic stress symptoms of maternity professionals and quality of work life, cognitive status, and traumatic perinatal experiences. *Arch Psychiatr Nurs*. 2020; 34(4): 251–60. DOI: 10.1016/j.apnu.2020.04.002.
8. Cirino N.H., Knapp J.M. Perinatal Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2019; 74(6): 369–76. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000680.
9. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018; 225(1): 18–31. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.045.
10. Daugirdaitė V., van den Akker O., Purewal S. Posttraumatic Stress and Posttraumatic Stress Disorder after Termination of Pregnancy and Reproductive Loss: A Systematic Review. *Journal of Pregnancy*. 2015: 1–14. DOI: 10.1155/2015/646345.
11. Erickson N., Julian M., Muzik M. Perinatal depression, PTSD, and trauma: Impact on mother-infant attachment and interventions to mitigate the transmission of risk. *Int Rev Psychiatry*. 2019; 31(3): 245–63. DOI: 10.1080/09540261.2018.1563529.

12. Fernández-Ordoñez E., González-Cano-Caballero M., Guerra-Marmolejo C. et al. Perinatal Grief and Post-Traumatic Stress Disorder in Pregnancy after Perinatal Loss: A Longitudinal Study Protocol. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(6): 1–6. DOI: 10.3390/ijerph18062874.
13. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46(6): 912–22. DOI: 10.1016/j.jogn.2017.04.136.
14. Granner J.R., Seng J.S. Using Theories of Posttraumatic Stress to Inform Perinatal Care Clinician Responses to Trauma Reactions. *J Midwifery Womens Health*. 2021; 66(5): 567–78. DOI: 10.1111/jmwh.13287.
15. Grekin R., O'Hara M.W., Brock R.L. A model of risk for perinatal posttraumatic stress symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2021; 24(2): 259–70. DOI: 10.1007/s00737-020-01068-2.
16. Habersaat S., Borghini A., Nessi J. et al. Effects of perinatal stress and maternal traumatic stress on the cortisol regulation of preterm infants. *J Trauma Stress*. 2014; 27(4): 488–91. DOI: 10.1002/jts.21939.
17. Harrison S.E., Ayers S., Quigley M.A. et al. Prevalence and factors associated with postpartum posttraumatic stress in a population-based maternity survey in England. *J Affect Disord*. 2021; 279: 749–56. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.102.
18. Helle N., Barkmann C., Ehrhardt S., Bindt C. Postpartum posttraumatic and acute stress in mothers and fathers of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicenter cohort study. *J Affect Disord*. 2018; 235: 467–73. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.013.
19. Hernández-Martínez A., Rodríguez-Almagro J., Molina-Alarcón M. et al. Postpartum post-traumatic stress disorder: Associated perinatal factors and quality of life. *J Affect Disord*. 2019; 249: 143–50. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.042.
20. Hernández-Martínez A., Rodríguez-Almagro J., Molina-Alarcón M. et al. Perinatal factors related to post-traumatic stress disorder symptoms 1-5 years following birth. *Women Birth*. 2020; 33(2): 129–35. DOI: 10.1016/j.wombi.2019.03.008.
21. Krosch D.J., Shakespeare-Finch J. Grief, traumatic stress, and post-traumatic growth in women who have experienced pregnancy loss. *Psychol Trauma*. 2017; 9(4): 425–33. DOI: 10.1037/tra0000183.
22. Liu C.H., Erdei C., Mittal L. Risk factors for depression, anxiety, and PTSD symptoms in perinatal women during the COVID-19 Pandemic. *Psychiatry Res*. 2021; 295: 1–18. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113552.
23. Liu Y., Zhang L., Guo N., Jiang H. Postpartum depression and postpartum post-traumatic stress disorder: prevalence and associated factors. *BMC Psychiatry*. 2021; 21(1): 1–11. DOI: 10.1186/s12888-021-03432-7.
24. Malin K.J., Johnson T.S., McAndrew S. et al. Infant illness severity and perinatal post-traumatic stress disorder after discharge from the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev*. 2020; 140: 1–18. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104930.
25. Matsumoto K., Sato K., Hamatani S. et al. Cognitive behavioral therapy for postpartum panic disorder: a case series. *MC Psychol*. 2019; 7(1): 1–14. DOI: 10.1186/s40359-019-0330-z.
26. Meltzer-Brody S., Howard L.M., Bergink V. et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 1–18. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
27. Nillni Y.I., Mehralizade A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018; 66: 136–48. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
28. Nillni Y.I., Shayani D.R., Finley E. et al. The Impact of Posttraumatic Stress Disorder and Moral Injury on Women Veterans' Perinatal Outcomes Following Separation From Military Service. *J Trauma Stress*. 2020; 33(3): 248–56. DOI: 10.1002/jts.22509.
29. Pourmovahed Z., Yassini Ardekani S.M., Roozbeh B., Ezabad A.R. The Effect of Non-verbal Music on Posttraumatic Stress Disorder in Mothers of Premature Neonates. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2021; 26(2): 150–3. DOI: 10.4103/ijnmr.IJNMR_37_20.
30. Robertson E., Grace S., Wallington T., Stewart D.E. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004; 26(4): 289–95. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2004.02.006.
31. Seng J.S., Kohn-Wood L.P., McPherson M.D., Sperlich M. Disparity in posttraumatic stress disorder diagnosis among African American pregnant women. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14(4): 295–306. DOI: 10.1007/s00737-011-0218-2.
32. Sheen K., Spiby H., Slade P. Exposure to traumatic perinatal experiences and posttraumatic stress symptoms in midwives: prevalence and association with burnout. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(2): 578–87. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.11.006.
33. Shivakumar G., Anderson E.H., Surís A.M. Managing posttraumatic stress disorder and major depression in women veterans during the perinatal period. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24(1): 18–22. DOI: 10.1089/jwh.2013.4664.
34. Speisman B.B., Storch E.A., Abramowitz J.S. Postpartum obsessive-compulsive disorder. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2011; 40(6): 680–90. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2011.01294.x.
35. Thomas J.L., Cleveland S., Pietzak R.H. et al. Elucidating posttraumatic stress symptom dimensions and health correlates among postpartum women. *J Affect Disord*. 2021; 294: 314–21. DOI: 10.1016/j.jad.2021.07.025.
36. Thomson M., Sharma V. Pharmacotherapeutic considerations for the treatment of posttraumatic stress disorder during and after pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(6): 705–14. DOI: 10.1080/14656566.2020.1854727.
37. Vignato J., Connelly C.D., Bush R.A. et al. Correlates of Perinatal Post-Traumatic Stress among Culturally Diverse Women with Depressive Symptomatology. *Issues Ment Health Nurs*. 2018; 39(10): 840–9. DOI: 10.1080/01612840.2018.1488313.
38. Vignato J., Georges J.M., Bush R.A., Connelly C.D. Post-traumatic stress disorder in the perinatal period: A concept analysis. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23–24): 3859–68. DOI: 10.1111/jocn.13800.
39. Yildiz P.D., Ayers S., Phillips L. The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 208: 634–45. DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.009.
40. Zhang D., Zhang J., Gan Q. et al. Validating the Psychometric Characteristics of the Perinatal Posttraumatic Stress Disorder Questionnaire (PPQ) in a Chinese Context. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018; 32(1): 57–61. DOI: 10.1016/j.apnu.2017.09.016.



DOI: 10.56871/RBR.2023.14.90.010

УДК 616.831-001+616.714-001+616-07-08+611.81.013

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

© Анна Алексеевна Прохорычева¹, Александр Петрович Трашков^{1, 2}, Андрей Глебович Васильев³¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». 188300, Российская Федерация, Ленинградская область, г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт». 123182, Российская Федерация, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2**Контактная информация:** Анна Алексеевна Прохорычева — аспирант, отделение молекулярной и радиационной биофизики.

E-mail: a.prokhorycheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0001-5226-0803 SPIN: 5543-4462

Для цитирования: Прохорычева А.А., Трашков А.П., Васильев А.Г. Патологические особенности изменения глиальных клеток и маркеры повреждения тканей мозга при черепно-мозговой травме // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4.С. 85–94. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.14.90.010>

Поступила: 21.09.2023

Одобрена: 02.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является основной причиной смертности и психических расстройств среди неврологической патологии. У многих пациентов ЧМТ оставляет долгосрочные последствия, которые могут быть связаны как с легкими нарушениями когнитивных функций, так и с тяжелой инвалидизацией. Известно, что механизмы повреждения при ЧМТ могут быть первичными, связанными с механическим воздействием на головной мозг, и вторичными, в основном вызванными астроцитами, микроглией и инфильтрированными иммунными клетками из периферических тканей, которые приводят к нейрональной и сосудистой дисфункции. Ввиду того, что эти механизмы, в частности вторичное повреждение, остаются не до конца изученными, существуют сложности, связанные с диагностикой и лечением ЧМТ. В поисках решения этой проблемы в последние десятилетия накопились существенные данные о количественной оценке биомаркеров ЧМТ, что может обеспечить клинически доступное окно для изучения механизмов, диагностики, мониторинга и прогнозирования исходов травмы головного мозга. Представлен краткий обзор посттравматических изменений в ткани головного мозга, связанных с ионными нарушениями, активацией астро- и микроглии, участием клеток иммунной системы, а также основных биомаркеров повреждения головного мозга, выделенных из крови и цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; астроглия; микроглия; повреждение; биомаркеры.

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF GLIAL CELL CHANGES AND MARKERS OF BRAIN TISSUES DAMAGE IN TBI

© Anna A. Prokhorycheva¹, Alexander P. Trashkov^{1, 2}, Andrey G. Vasiliev³¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC “Kurchatov Institute”. Mkr. Orlova roshcha, 1, Gatchina, Leningradskaya Oblast, Russian Federation, 188300² National Research Center “Kurchatov Institute”. Academician Kurchatov Square, 1, Moscow, Russian Federation, 123182³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100**Contact information:** Anna A. Prokhorycheva — Postgraduate student, Department of Molecular and Radiation Biophysics.

E-mail: a.prokhorycheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0001-5226-0803 SPIN: 5543-4462

For citation: Prokhorycheva AA, Trashkov AP, Vasiliev AG. Pathophysiological features of glial cell changes and markers of brain tissues damage in TBI // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):85-94. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.14.90.010>

Received: 21.09.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of mortality and psychiatric disorders among neurologic pathology. In many patients, TBI leaves long-term sequelae that may involve both mild cognitive impairment and severe disability. It is known that the mechanisms of damage in traumatic brain injury can be primary, related to the mechanical impact on the brain, and secondary, mainly caused by astrocytes, microglia and infiltrated immune cells from peripheral tissues that lead to neuronal and vascular dysfunction. Because these mechanisms, particularly secondary injury, remain incompletely understood, there are difficulties associated with the diagnosis and treatment of TBI. In search of a solution to this problem, substantial data on the quantification of biomarkers of traumatic brain injury have accumulated in recent decades, which may provide a clinically accessible window to study the mechanisms, diagnosis, monitoring, and prediction of brain injury outcomes. The article is a brief review of posttraumatic changes in brain tissue associated with ionic disturbances, activation of astro- and microglia, involvement of immune system cells, and major biomarkers of brain injury isolated from blood and cerebrospinal fluid.

Key words: traumatic brain injury; astroglia; microglia; damage; biomarkers.

В современном мире черепно-мозговая травма (ЧМТ) является глобальной проблемой здравоохранения. Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии [7]. Эпидемиологические исследования указывают на неуклонный рост числа черепно-мозговых травм, особенно в больших городах [6]. В Российской Федерации черепно-мозговая травма встречается с частотой 130–400 случаев на 100 тыс. жителей [9]. Риск травмы головы увеличился, учитывая новую динамику развития современного технологического общества. Автомобильные аварии, экстремальные виды спорта и вооруженные конфликты увеличили частоту ЧМТ [6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 5 лет ежегодно в мире ЧМТ диагностируется более чем у 10 млн пострадавших, из них 200–300 тыс. умирают. Считается, что основными причинами инвалидизации после перенесенной ЧМТ населения являются психические и когнитивные нарушения, грубые двигательные и речевые расстройства, возникшая посттравматическая эпилепсия и др. Отмечается неуклонный рост инвалидизации после ЧМТ у трудоспособного слоя населения (средний возраст 20–40 лет) [13, 14]. Ввиду этого имеется отрицательный рост в реализации трудового потенциала страны (потери бюджета около 495 млрд руб. в год), при этом затрачиваются огромные средства для обеспечения медицинских учреждений всем необходимым для лечения и реабилитации инвалидизированных лиц [1, 12].

Инвалидизация при черепно-мозговой травме обусловлена как первичным поражением головного мозга, так и формированием в отдаленном периоде и периоде последствий новых клинических синдромов по механизмам дисрегуляции и снижения адаптационных резервов [3].

В настоящей работе приводится обзор актуальных исследований, нацеленных на изучение проблем, связанных с диагностикой ЧМТ. В тексте работы рассмотрены такие вопросы, как повреждение клеток головного мозга при ЧМТ,

участие микроглии в патогенезе ЧМТ, участие астроглии в патогенезе ЧМТ, а также вопросы, связанные с исследованием биомаркеров ЧМТ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ЧМТ возникает в результате сильного столкновения, ускорения–замедления и вращательного движения мозга, что ведет к нарушению его работы. В патофизиологии можно провести различие между первичным и вторичным повреждением головного мозга. Первичное повреждение головного мозга может быть вызвано: а) прямым воздействием механической силы, приводящим к очаговому повреждению, характеризующемуся переломами, кровоизлияниями в мозг и очаговым некрозом нейронов, или б) быстрыми ускоряющими и замедляющими силами, которые определяют растяжение ткани головного мозга, с сопутствующим диффузным повреждением аксонов, в основном представленным на уровне ствола мозга и мозолистого тела, которое может сохраняться в течение нескольких месяцев после травмы. Вторичное повреждение головного мозга, обусловленное биохимическими и клеточными изменениями, вторичными по отношению к первичному повреждению, связано с многочисленными факторами, включая перекисное окисление липидов, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление и аксональную дегенерацию.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Прямое механическое воздействие приводит к быстрому возникновению необратимых механических повреждений костей черепа, его оболочек, сосудов мозга и ткани мозга разной степени выраженности [2]. При первичном повреждении происходит нарушение структуры нейронов и глиальных кле-



ток, образуются синаптические разрывы или растяжения аксонов, повреждение гематоэнцефалического барьера, возникает тромбоз сосудов и нарушается целостность сосудистой стенки [47].

После травмы вокруг очага первичного повреждения формируется перифокальная зона, в которой клетки сохраняют свою жизнеспособность [16], но становятся крайне чувствительными к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных веществ (зона пенумбры) [8].

В области повреждения из-за значительной потребности тканей головного мозга в кислороде и глюкозе происходит смещение перфузии, приводящее к истощению субстратов и накоплению токсичных метаболитов. Вследствие этого изменяется скорость продукции энергии клетками головного мозга — срыв ионных градиентов, снижение мембранных потенциалов.

Поврежденные клетки высвобождают глутамат из внутриклеточных запасов [25, 53]. Глутамат вызывает гибель нервных клеток с помощью нескольких механизмов. Он гиперстимулирует как NMDA (N-метил-D-аспартат), так и AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат) типы глутаматных рецепторов, что приводит к притоку Na^+ , оттоку K^+ и большому притоку Ca^{2+} в нейроны [29]. Данный процесс называется эксайтотоксичностью. Это приводит к неконтролируемому и устойчивому увеличению цитозольного кальция, что ведет к нарушению митохондриального транспорта электронов и стимулирует работу многих кальцийзависимых ферментов, включая липазы, фосфолипазы, кальпаины, синтазу оксида азота, протеинфосфатазы и различные протеинкиназы [15].

При длительном недостатке энергии нейроны и клетки глиии деполяризуются, изменяясь как функционально, так и структурно [34]. Повреждение и энергодифицит клеток в тканях приводит к нарушениям их взаимодействия, изменению компонентов межклеточной жидкости, высвобождению провоспалительных агентов, что вызывает активацию глиии.

РОЛЬ МИКРОГЛИИ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ

Микроглия является подтипом глиальных клеток ЦНС, которые выполняют функцию резидентных макрофагов [36]. В норме они утилизируют накопленные продукты метаболизма, а также влияют на процессы обучения и памяти, регулируя гибель клеток и нейрогенез.

Подобно периферическим клеткам, микроглия экспрессирует рецепторы распознавания патогенов, такие как toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), и, следовательно, реагирует на молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), и эндогенно вырабатываемые молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (DAMP), которые секретируются поврежденными нейронами и другими клетками ЦНС [32]. Они также экспрессируют рецепторы ряда других факторов, которые высвобождаются поврежденными нейронами, включая АТФ, глутамат, факто-

ры роста и цитокины. Микроглия представляет собой антиген-презентирующие клетки и взаимодействует с Т-лимфоцитами и активирует маркеры клеточной поверхности, такие как МНС II и CD86, а также молекулы адгезии и рецепторы комплемента [32].

Известно, что существует два фенотипа активированной микроглии: провоспалительный M1 и противовоспалительный M2. Активация по типу M1 ведет к синтезу фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ)-12, -6, -1 β , NO, активных форм кислорода (АФК), хемокинов CCL2, CXCL9, CXCL10 [23]. M2-микроглия производит противовоспалительные ИЛ-4, ИЛ-13, которые обладают нейротропным действием [52]. Однако очевидно, что высокореактивное состояние активированной микроглии по типу M1 в ответ на DAMP и другие внеклеточные сигналы повреждения приводит к высвобождению высоких уровней провоспалительных и цитотоксических медиаторов, которые способствуют дисфункции нейронов и гибели клеток [24, 38]. После ЧМТ активированная микроглия быстро мигрирует в зону повреждения, создает барьер между поврежденной и здоровой тканями и фагоцитирует поврежденные ткани, что, в свою очередь, является положительной стороной участия микроглии.

Например, после экспериментального исследования жидкостно-перкуSSIONной модели ЧМТ на крысах мечение Iba-1 показывает, что микроглия гипертрофируется и приобретает амебондную форму в коре головного мозга и таламусе, что сохраняется в течение 7 и 28 дней после ЧМТ и соотносится с подострым и хроническим течением при экспериментальной модели ЧМТ [22].

РОЛЬ АСТРОГЛИИ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ

Астроциты в головном мозге разделяют на фибриллярные, расположенные преимущественно в белом веществе, и протоплазматические, расположенные в сером веществе головного мозга. Повреждение этих клеток приводит к нарушению их основных функций: снабжение нейронов энергией, синаптогенез, перенос нейротрансмиттеров, поддержание нормального ионного баланса, образование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

В ответ на легкое или умеренное повреждение тканей астроциты подвергаются гипертрофическому реактивному астроглиозу, который включает молекулярные, структурные и функциональные изменения. Тяжелое повреждение тканей вызывает дегенерацию нервных и глиальных клеток, разрушение сосудов и сильный иммунный ответ, что приводит к образованию тканевых компартментов с различными формами реактивного астроглиоза. Непосредственно рядом с повреждением астроциты пролиферируют и переплетаются, образуя астроглиальный рубец, который окружает и ограничивает распространение интенсивной воспалительной реакции в очаге поражения [20].

Под влиянием DAMP, ионных изменений и дефицита энергии происходит преобразование клеток в реактивные

астроциты, уровень которых увеличивается в поврежденной области после травмы. У пациентов с ЧМТ и экспериментальных мышей с ЧМТ экспрессия эндотелина-1 (ЕТ-1) была увеличена [42], а увеличение ЕТ-1 способствовало превращению в реактивные астроциты через рецептор ЕТВ у мышей с жидкостно-перкуSSIONной моделью ЧМТ [42]. Некоторые воспалительные цитокины и хемокины также вызывают астроглиоз. ИЛ-1 способствует превращению астроцитов в реактивную форму [30], в то время как антагонист рецептора ИЛ-1 снижает астроглиоз гиппокампа в такой экспериментальной модели ЧМТ, как контролируемое кортикальное повреждение [50].

Поврежденные нейроны высвобождают белок группы высокой подвижности В1 (HMGB1), что индуцирует секрецию ИЛ-6 клетками микроглии, ИЛ-6 активирует водный канал аквапорина-4 (AQP4) астроцитов, участвующий в поглощении воды [39]. Отрицательной стороной реактивных астроцитов является то, что они могут напрямую повышать внутричерепное давление из-за цитотоксического отека и вырабатывать вредные медиаторы воспаления, которые усугубляют повреждение головного мозга.

Активированные астроциты также могут высвобождать матриксную металлопротеиназу-9 в ответ на механическое напряжение [48]. В результате ее активации разрушаются межклеточные контакты, что влияет на повышение проникновения в очаг травмы нейтрофилов, лейкоцитов и моноцитов крови, что ведет к повышению проницаемости ГЭБ и, как следствие, усугублению отека.

Для защиты нейронов астроциты производят растворимые факторы, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и простагландины, которые могут ингибировать активацию микроглии [37], а также обеспечивают питательными веществами и поддерживают гомеостаз внеклеточной жидкости за счет повышения поглощения глутамата и калия [33].

Из вышесказанного следует, что клетки глии могут оказывать различные эффекты, как негативные, так и положительные, что, в свою очередь, будет отражаться на восстановлении функций и пластичности нейронов во время реорганизации ткани. В начале активация глии носит протективный характер, ограничивая область повреждения, поддерживая жизнеспособность поврежденных нейронов, стимулируя нейрогенез, но последующее длительное выделение провоспалительных цитокинов и образование глиальных рубцов вызывает нарушения в головном мозге. Чтобы лучше понять эти события, необходимо дальнейшее изучение их участия в патогенезе ЧМТ.

К настоящему моменту также изучено большое количество биомаркеров, которые могут указывать на повреждения нейронов и нейроглии. Научным сообществом активно проводятся исследования по установлению биомаркеров, однозначно характеризующих ЧМТ, которые в дальнейшем могли бы быть включены в ее диагностические критерии.

Важным является поиск данных биомаркеров, чтобы предсказать возможные осложнения и использовать их в качестве показателей для оценки тяжести ЧМТ у пациентов.

ЖИДКОСТНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

1. *Легкий полипептид нейрофиламента (NfL)*, высвобождаемый из поврежденных аксонов, был предложен в качестве жизнеспособных биомаркеров легкой ЧМТ [31, 51, 59].

2. *Белок сосудистой адгезии 1 (sVAP-1)* повышается в плазме в соответствии с тяжестью ЧМТ [41]. Было установлено пороговое значение 8,61 нмоль/мл в час, при этом пациенты, достигшие уровней выше этого, показали повышение уровня смертности на 25%.

3. *Галектин-3*, член семейства лектинов, участвующий в активации микроглии, имеет повышенные концентрации в плазме у пациентов с ЧМТ, а также является индикатором госпитальной летальности [46].

4. *Белок 1-й группы высокой подвижности (HMGB1)* транслоцируется из ядра в цитоплазму в начале ЧМТ, затем проникает в фагоцитарную микроглию в более поздние моменты времени и представляет собой цитокин и маркер воспаления, являющийся предиктором годовой смертности у пациентов с ЧМТ [55, 56], как и повышенный уровень *гормона копептина* [26].

5. *S100B* представляет собой внутриклеточный кальций-связывающий белок, обнаруженный в астроцитах, и является одним из наиболее широко изучаемых биомаркеров ЧМТ [17]. Было показано, что концентрация S100B в сыворотке в острой фазе ЧМТ отрицательно коррелирует со связью мозга в состоянии покоя, что определяется функциональной MPT [54]. Одно исследование показало, что добавление теста S100B в рекомендации по ведению ЧМТ может оказаться экономически эффективным и снизить частоту использования КТ [21]. Было показано, что концентрации S100B в сыворотке значительно изменяются с течением времени, что имеет значение для раннего определения прогноза [28]. Интересно, что у пациентов, перенесших операцию по поводу переломов позвоночника или нижних конечностей, наблюдалось значительное увеличение концентрации S100B в сыворотке крови по сравнению с дооперационными концентрациями [57]. Было также показано, что размещение наружного желудочкового дренажа влияет на уровни S100B, хотя на этот раз в спинномозговой жидкости и в сыворотке уровни S100B выше 0,7 мкг/дл коррелируют со 100% смертностью при ЧМТ и субарахноидальном кровоизлиянии [35].

Было показано, что уровни S100B варьируют в зависимости от типа и количества поражений при ЧМТ. Тест S100B можно использовать в контексте пациентов с легкой ЧМТ с алкогольной интоксикацией. Тест S100B был более точным у трезвых пациентов по сравнению с пациентами в состоянии алкогольного опьянения. 24-часовые уровни S100B в сыворотке могут служить инструментом скрининга для раннего выявления пациентов с риском смерти головного мозга после тяжелой ЧМТ. S100B может быть эффективным инструментом мониторинга лечения ЧМТ, поскольку одно исследование показало, что уровни S100B снижаются после гипертонической терапии. Было высказано предположение, что образцы

S100B, полученные в течение 12 часов после травматического повреждения, имеют меньшую прогностическую ценность по сравнению с образцами S100B, полученными через 12–36 часов после травмы. Было также предложено, чтобы уровни S100B в моче имели прогностическое значение по сравнению с уровнями S100B в сыворотке. Было показано, что сочетание уровней S100B с уровнями глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) приводит к точному прогнозированию годовой смертности после ЧМТ.

6. *Тау-белок* (англ. Microtubule-associated protein tau, MAPT) представляет собой белок, который играет роль в развитии нейронов, стабилизации аксонов и полярности нейронов. Было отмечено, что уровни тау-белка в сыворотке и в спинномозговой жидкости могут считаться биомаркером ЧМТ, так как патологоанатомическое исследование показало повышенные уровни тау-белка, даже если макроскопически видимые повреждения не отмечались, что подразумевает, что некоторые повреждения все же могли иметь место [45].

Было также показано, что уровни расщепленного тау-белка в сыворотке значительно выше при тяжелой ЧМТ по сравнению с контрольной группой [49]. Уровни общего тау хорошо коррелировали с клиническими и рентгенологическими показателями ЧМТ [18]. Плохие исходы при тяжелой ЧМТ отмечались у пациентов с более высоким уровнем тау-белка в сыворотке крови [40].

7. *Нейрон-специфическая эналаза (NSE)* аналогично S100B повышается у пациентов с ЧМТ [44], прогрессивно в зависимости от тяжести травмы [60]. При этом медикаментозное лечение (мемантин) пациентов с ЧМТ средней степени тяжести приводит к значительному снижению уровня NSE в сыворотке крови и улучшению показателей по шкале Глазго [43]. Однако ряд зарубежных авторов считает, что NSE может быть не таким точным или клинически полезным по сравнению с S100B [54]. Но, опять же по сравнению с S100B, повышение NSE было более тесно связано с прогнозированием смерти головного мозга после тяжелой ЧМТ [19].

8. *Несфатин-1* связан с воспалением и является независимым предиктором госпитальной летальности. Его концентрации в плазме связаны с тяжестью ЧМТ, и он может стать надежным прогностическим маркером этих травм [58].

9. *Резистин*, также называемый адипоцит-специфическим секреторным фактором (ADSF), представляет собой секреторный фактор, специфичный для жировой ткани. Уровни резистина в плазме повышаются, начиная с 6-го часа после травмы, и достигают пика через 24 часа [27]. В исследовании было показано, что резистин является независимым предиктором месячной смертности пациентов.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что при ЧМТ клетки микроглии и астроциты чаще продуцируют, такие цитокины [4], как:

- *Интерлейкин-1 β* (ИЛ-1 β) является противовоспалительным цитокином, стимулирует апоптоз и фагоцитоз клеток, индуцирует лихорадку. После ЧМТ активная секреция ИЛ-1 β

способствует повышению возбудимости и эксайтотоксичности через глутаматергический и ГАМК-эргический механизмы и изменению концентрации ионов кальция, что потенциально может привести к развитию эпилепсии. Повышенное соотношение ИЛ-1 β в ликворе и сыворотке крови во время острой фазы ЧМТ связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии [11]. Таким образом, ИЛ-1 β играет значимую роль в воспалительных процессах при ЧМТ и может являться маркером тяжести ЧМТ и риска развития посттравматической эпилепсии.

- *Интерлейкин-6* (ИЛ-6) обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. ИЛ-6 считается основным регулятором воспалительных реакций, который обеспечивает краткосрочную защиту от инфекционного процесса и повреждения тканей, обладает нейропротективной функцией. Роль ИЛ-6 при ЧМТ изучалась в ряде клинических исследованиях [5]:

- отмечалось повышение ИЛ-6 в ликворе желудочков пациентов с ЧМТ, а также связь между ИЛ-6 и продукцией фактора роста нейронов, что позволило предположить значительную интракраниальную продукцию ИЛ-6 после ЧМТ;
- повышение уровня ИЛ-6 в крови в течение 48 часов после тяжелой ЧМТ связано с плохими отдаленными клиническими исходами;
- анализ сывороточных уровней ИЛ-6 у пациентов с тяжелой ЧМТ показал, что самые высокие концентрации ИЛ-6 были обнаружены в первый день госпитализации и были ассоциированы с формированием полиорганной недостаточности, сепсиса и неблагоприятного неврологического исхода;
- уровень ИЛ-6 в ликворе и крови достигает своего пика через 24–28 часов после ЧМТ;
- концентрация ИЛ-6 в плазме крови повышается к моменту установления диагноза смерти мозга.

Таким образом, высокие уровни ИЛ-6, измеренные в крови и ликворе, ассоциированы с плохими исходами травмы и повышенным риском летального исхода, являясь возможным предиктором внутричерепной гипертензии после изолированной ЧМТ.

- *Фактор некроза опухоли α* (ФНО α) вовлечен в патофизиологические процессы при многих заболеваниях и состояниях, в частности синдрома общего воспалительного ответа (SIRS), сочетанной травмы, массивных ожогов и ревматоидного артрита [10]. Экспериментальные исследования показали:

- активность ФНО α повышается в первые часы после ЧМТ и не обнаруживается в сыворотке крови уже на 3–7-е сутки после травмы;
- под действием ИЛ-1 на астроциты и микроглию происходит продукция провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α , который также будет стимулировать выработку ИЛ-6 клетками глии;
- исследований, освещающих роль ФНО α в патогенезе ЧМТ, немного; концентрации ФНО α достигают пика в первые часы после ЧМТ и коррелируют с высокой

летальностью и формированием полиорганной недостаточности;

- отмечается корреляция уровня ФНО α и развития внутричерепной гипертензии.

В целом цитокины, являясь группой гормоноподобных белков и пептидов, активация которых, по мнению как отечественных, так и зарубежных исследователей, приводит к разнообразным явлениям, которые можно наблюдать в головном мозге после ЧМТ, например пирексия, нейтрофилия, отек, нарушение проницаемости ГЭБ, играют важную роль в межклеточных коммуникациях и стимулируют репаративные процессы, такие как глиоз.

Однако глиоз, в свою очередь, вызывает дальнейшее выделение цитокинов гипертрофированными астроцитами и клетками микроглии, в дополнение к медиаторам, секретируемым клетками периферической иммунной системы: полиморфноядерными лейкоцитами, которые проникают через ослабленный ГЭБ, что может приводить к дальнейшему повреждению мозга.

Несмотря на большое количество известных на данный момент биомаркеров, которые могут быть ассоциированы с повреждениями при ЧМТ, большая часть из них не являются высокоспецифичными и могут быть характерны для других патологий. Таким образом, среди вышеописанных биомаркеров можно выделить ряд наиболее перспективных для диагностики и оценки динамики пациентов с ЧМТ. К ним относятся легкий полипептид нейрофиламента, нейрон-специфическая энолаза и глиальный фибриллярный кислый белок. Так, например, GFAP был включен в диагностические критерии ЧМТ Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food & Drug Administration) [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ЧМТ по-прежнему остается одним из самых тяжелых видов травм, даже при легкой ЧМТ у пациентов возможно длительное нарушение когнитивных функций, что может быть связано с затяжным течением нейровоспаления, виды которого различаются по патологии и исходу.

Чтобы иметь четкое представление о повреждении и регенерации нервов, необходимы детальные исследования и доказательства. Имеющиеся данные не позволяют уточнить окончательную роль воспаления после ЧМТ ввиду его сложных молекулярных и клеточных взаимодействий. Исследования показывают, что механизмы, включающиеся после травмы, выполняют защитную функцию при остром воспалении и оказывают негативные эффекты в долгосрочной перспективе. Основными участниками, запускающими каскад этих реакций, являются астроциты и микроглия, поэтому биологически активные факторы и функциональные молекулы, образуемые ими, могут быть привлекательными мишенями для изучения.

Патофизиологические маркеры повреждения ткани мозга свидетельствуют о разнообразии и мозаичности измене-

ний при разных видах полученных травм, что подчеркивает важность продолжения исследований ЧМТ и ее маркеров. Выделение спектра основных биомаркеров — показателей ЧМТ разных степеней тяжести — помогло бы упростить диагностику и дальнейший контроль пациентов после полученной травмы.

Таким образом, дальнейшие исследования механизмов нейровоспаления позволят разработать новые схемы лечения, способные ограничить влияние вторичного повреждения на головной мозг и улучшить долгосрочный прогноз пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анников Ю.Г., Кром И.Л., Еругина М.В. Пациенты с перенесенной черепно-мозговой травмой об удовлетворенности реабилитацией. Психосоматические и интегративные исследования. 2019; 5(1): 102–2.
2. Дубровин И.А. и др. Судебно-медицинская экспертиза черепно-мозговой травмы. Учебное пособие для вузов. Litres; 2019.
3. Емельянов А.Ю., Андреева Г.О., Барсуков И.Н. Особенности клинических проявлений декомпенсации посттравматических астений. Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения. 2017: 139–9.
4. Зудова А.И., Сухоросова А.Г., Соломатина Л.В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров. Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5(5): 60–7.
5. Каде А.Х. и др. Динамика интерлейкина-6 у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени



- тяжести. Международный журнал экспериментального образования. 2014; 5(2): 23–4.
6. Касимов Р.Р. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика тяжелой травмы у военнослужащих в мирное время. Скорая медицинская помощь. 2022; 23(2): 4–13.
 7. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Черепно-мозговая травма: Клиническое руководство. М.: Медицина. 2001; 2.
 8. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патолофизиологические механизмы 4 вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. Неврологический журнал. 2013; 18(4): 4–7.
 9. Лихтерман Л.Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. Нейрохирургия. 2019; 21(1): 83–9.
 10. Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние циткинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 3: 26–30.
 11. Музлаев Г.Г. и др. Динамика интерлейкина-1 β у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести. Международный журнал экспериментального образования. 2014; 5(2): 24–5.
 12. Овсянников Д.М. и др. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(3): 777–85.
 13. Пошатаев К.Е. Эпидемиологические и клинические аспекты черепно-мозговой травмы. Дальневосточный медицинский журнал. 2010; 4: 125–8.
 14. Трофимов А.О., Кравец Л.Я. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме. Современные технологии в медицине. 2010; 3: 92–7.
 15. Atkins C.M. et al. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinases after traumatic brain injury. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2006; 26(12): 1507–18.
 16. BK S. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. Ann Thorac Surg. 1995; 59: 1316–20.
 17. Blyth B.J. et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. 2009; 26(9): 1497–1507.
 18. Bogoslovsky T. et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. 2017; 34(1): 66–73.
 19. Böhmer A.E. et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. Neurosurgery. 2011; 68(6): 1624–31.
 20. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. Experimental neurology. 2016; 275: 305–15.
 21. Calcagnile O., Anell A., Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. BMC neurology. 2016; 16: 1–7.
 22. Cao T. et al. Morphological and genetic activation of microglia after diffuse traumatic brain injury in the rat. Neuroscience. 2012; 225: 65–75.
 23. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. Journal of neuroimmune pharmacology. 2009; 4: 399–418.
 24. David S., Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. Nature Reviews Neuroscience. 2011; 12(7): 388–99.
 25. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Free amino acid levels in laminectomized and traumatized rat spinal cord. Trans. Am. Soc. Neurochem. 1988; 19: 176.
 26. Dong X.Q. et al. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2011; 71(5): 1194–8.
 27. Dong X.Q. et al. Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. Critical care. 2010; 14(5): 1–5.
 28. Ercole A. et al. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. BMC neurology. 2016; 16(1): 1–8.
 29. Farooqui A.A., Ong W.Y., Horrocks L.A. Neurochemical aspects of excitotoxicity. New York: Springer. 2008: 1–290.
 30. Gayen M. et al. Exosomal microRNAs released by activated astrocytes as potential neuroinflammatory biomarkers. International journal of molecular sciences. 2020; 21(7): 2312.
 31. Guedes V.A. et al. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? Neurology. 2020; 94(23): e2412–23.
 32. Hanisch U.K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. Nature neuroscience. 2007; 10(11): 1387–94.
 33. Jeong H.K. et al. Repair of astrocytes, blood vessels, and myelin in the injured brain: possible roles of blood monocytes. Molecular Brain. 2013; 6(1): 1–16.
 34. Karve I.P., Taylor J.M., Crack P.J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. Br J Pharmacol. 2016; 173(4): 692–702. DOI: 10.1111/bph.13125. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25752446; PMCID: PMC4742296.
 35. Kellermann I. et al. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. Clinical neurology and neurosurgery. 2016; 145: 79–83.
 36. Kierdorf K. et al. Microglia in steady state. The Journal of clinical investigation. 2017; 127(9): 3201–9.
 37. Kim J. et al. Astrocytes in injury states rapidly produce anti-inflammatory factors and attenuate microglial inflammatory responses. Journal of neurochemistry. 2010; 115(5): 1161–71.
 38. Kumar A., Loane D. J. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. Brain, behavior, and immunity. 2012; 26(8): 1191–1201.
 39. Laird M. D. et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4. Glia. 2014; 62(1): 26–38.
 40. Liliang P.C. et al. τ proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. Journal of Surgical Research. 2010; 160(2): 302–7.
 41. Lin Z. et al. Soluble vascular adhesion protein-1: decreased activity in the plasma of trauma victims and predictive marker for severity of traumatic brain injury. Clinica Chimica Acta. 2011; 412(17-18): 1678–82.
 42. Michinaga S. et al. Endothelin receptor antagonists alleviate blood-brain barrier disruption and cerebral edema in a mouse model of

- traumatic brain injury: A comparison between bosentan and ambri-sentan. *Neuropharmacology*. 2020; 175: 108182.
43. Mokhtari M. et al. Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the Glasgow Coma Scale in patients with moderate traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 58(1): 42–7.
 44. Nekludov M. et al. Brain-derived microparticles in patients with severe isolated TBI. *Brain injury*. 2017; 31(13-14): 1856–62.
 45. Olczak M. et al. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic science international*. 2017; 280: 1–7.
 46. Ondruschka B. et al. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *International journal of legal medicine*. 2018; 132: 531–9.
 47. Pabón M.M. et al. Brain region-specific histopathological effects of varying trajectories of controlled cortical impact injury model of traumatic brain injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016; 22(3): 200–11.
 48. Pan H. et al. The absence of nrf2 enhances nf-b-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes. *Mediators of inflammation*. 2012; 2012.
 49. Pandey S. et al. A prospective pilot study on serum cleaved tau protein as a neurological marker in severe traumatic brain injury. *British journal of neurosurgery*. 2017; 31(3): 356–63.
 50. Semple B.D. et al. Interleukin-1 receptor in seizure susceptibility after traumatic injury to the pediatric brain. *Journal of Neuroscience*. 2017; 37(33): 7864–77.
 51. Shahim P. et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. *Neurology*. 2020; 95(6): e623–36.
 52. Shahim P., Zetterberg H. Neurochemical markers of traumatic brain injury: relevance to acute diagnostics, disease monitoring, and neuropsychiatric outcome prediction. *Biological psychiatry*. 2022; 91(5): 405–12.
 53. Sundström E., Mo L.L. Mechanisms of glutamate release in the rat spinal cord slices during metabolic inhibition. *Journal of neurotrauma*. 2002; 19(2): 257–66.
 54. Thelin E.P. et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Critical care*. 2016; 20(1): 1–15.
 55. Thompson W.H. et al. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury. *NeuroImage: Clinical*. 2016; 12: 1004–12.
 56. Wang K.Y. et al. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. *Clinica chimica acta*. 2012; 413(21-22): 1737–41.
 57. Wolf H. et al. Preliminary findings on biomarker levels from extracerebral sources in patients undergoing trauma surgery: potential implications for TBI outcome studies. *Brain Injury*. 2016; 30(10): 1220–5.
 58. Wu G. Q. et al. The prognostic value of plasma nesfatin-1 concentrations in patients with traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 458: 124–8.
 59. Zetterberg H., Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature reviews neurology*. 2016; 12(10): 563–74.
 60. Žurek J., Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2012; 154: 93–103.
 61. URL.: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizesmarketing-first-blood-test-aid-evaluation-concussion-adults> (дата обращения: 01.08.23)

REFERENCES

1. Annikov Yu.G., Krom I.L., Yerugina M.V. Patsiyenty s perenesennoy cherepno-mozgovoy travmoy ob udovletvorennosti reabilitatsiyey. [Patients with traumatic brain injury about satisfaction with rehabilitation]. *Psikhosomaticheskiye i integrativnyye issledovaniya*. 2019; 5(1): 102–2. (in Russian).
2. Dubrovin I.A. i dr. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza cherepno-mozgovoy travmy. [Forensic medical examination of traumatic brain injury]. *Uchebnoye posobiye dlya vuzov*. Litres Publ.; 2019. (in Russian).
3. Yemel'yanov A.Yu., Andreyeva G.O., Barsukov I.N. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy dekompensatsii posttravmaticheskikh asteniy. [Features of clinical manifestations of decompensation of post-traumatic asthenia]. *Neotlozhnyye sostoyaniya v nevrologii: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya*. 2017: 139–9. (in Russian).
4. Zudova A.I., Sukhorosova A.G., Solomatina L.V. Cherepno-mozgovaya travma i neyrovospaleniye: obzor osnovnykh biomarkerov. [Traumatic brain injury and neuroinflammation: a review of key biomarkers]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(5): 60–7. (in Russian).
5. Kade A.Kh. i dr. Dinamika interleykina-6 u bol'nykh s izolirovannoy cherepno-mozgovoy travmoy sredney i tyazheloy stepeni tyazhesti. [Dynamics of interleukin-6 in patients with isolated traumatic brain injury of moderate and severe severity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014; 5(2): 23–4. (in Russian).
6. Kasimov R.R. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika tyazheloy travmy u voyennosluzhashchikh v mirnoye vremya. [Clinical and epidemiological characteristics of severe trauma in military personnel in peacetime]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2022; 23(2): 4–13. (in Russian).
7. Konovalov A.N., Likhтерman L.B., Potapov A.A. Cherepno-mozgovaya travma. [Traumatic Brain Injury]. *Klinicheskoye rukovodstvo*. Moskva: Meditsina Publ. 2001; 2. (in Russian).
8. Krylov V.V., Puras Yu.V. Patofiziologicheskiye mekhanizmy 4 vtorichnogo povrezhdeniya mozga pri cherepno-mozgovoy travme [Pathophysiological mechanisms 4 of secondary brain damage in traumatic brain injury]. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2013; 18(4): 4–7. (in Russian).
9. Likhтерman L.B. Ucheniye o posledstviyakh cherepno-mozgovoy travmy. [The doctrine of the consequences of traumatic brain injury]. *Neyrokhirurgiya*. 2019; 21(1): 83–9. (in Russian).



10. Maslova N.N., Semakova Ye.V., Meshkova R.Ya. Sostoyaniye tsitokinovogo statusa bol'nykh v raznyye periody travmaticheskoy bolezni golovnogogo mozga. [The state of the cytokine status of patients during different periods of traumatic brain disease]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2001; 3: 26–30. (in Russian).
11. Muzlayev G.G. i dr. Dinamika interleukina-1b u bol'nykh s izolirovannoy cherepno-mozgovoy travmoy sredney i tyazheloy stepeni tyazhesti. [Dynamics of interleukin-1 β in patients with isolated traumatic brain injury of moderate and severe severity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014; 5(2): 24–5. (in Russian).
12. Ovsyannikov D.M. i dr. Sotsial'nyye i epidemiologicheskiye aspekty cherepno-mozgovoy travmy. [Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8(3): 777–85. (in Russian).
13. Poshatayev K.Ye. Epidemiologicheskiye i klinicheskiye aspekty cherepno-mozgovoy travmy. [Epidemiological and clinical aspects of traumatic brain injury]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 4: 125–8. (in Russian).
14. Trofimov A.O., Kravets L.Ya. Apoptoz neyronov pri cherepno-mozgovoy travme. [Apoptosis of neurons in traumatic brain injury]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2010; 3: 92–7. (in Russian).
15. Atkins C.M. et al. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinases after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006; 26(12): 1507–18.
16. BK S. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1316–20.
17. Blyth B.J. et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2009; 26(9): 1497–1507.
18. Bogoslovsky T. et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2017; 34(1): 66–73.
19. Böhmer A.E. et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011; 68(6): 1624–31.
20. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2016; 275: 305–15.
21. Calcagnile O., Anell A., Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC neurology*. 2016; 16: 1–7.
22. Cao T. et al. Morphological and genetic activation of microglia after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience*. 2012; 225: 65–75.
23. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *Journal of neuroimmune pharmacology*. 2009; 4: 399–418.
24. David S., Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 12(7): 388–99.
25. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Free amino acid levels in laminectomized and traumatized rat spinal cord. *Trans. Am. Soc. Neurochem*. 1988; 19: 176.
26. Dong X.Q. et al. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2011; 71(5): 1194–8.
27. Dong X.Q. et al. Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Critical care*. 2010; 14(5): 1–5.
28. Ercole A. et al. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. *BMC neurology*. 2016; 16(1): 1–8.
29. Farooqui A.A., Ong W.Y., Horrocks L.A. Neurochemical aspects of excitotoxicity. New York: Springer. 2008: 1–290.
30. Gayen M. et al. Exosomal microRNAs released by activated astrocytes as potential neuroinflammatory biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(7): 2312.
31. Guedes V.A. et al. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? *Neurology*. 2020; 94(23): e2412–23.
32. Hanisch U.K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience*. 2007; 10(11): 1387–94.
33. Jeong H.K. et al. Repair of astrocytes, blood vessels, and myelin in the injured brain: possible roles of blood monocytes. *Molecular Brain*. 2013; 6(1): 1–16.
34. Karve I.P., Taylor J.M., Crack P.J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(4): 692–702. DOI: 10.1111/bph.13125. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25752446; PMCID: PMC4742296.
35. Kellermann I. et al. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2016; 145: 79–83.
36. Kierdorf K. et al. Microglia in steady state. *The Journal of clinical investigation*. 2017; 127(9): 3201–9.
37. Kim J. et al. Astrocytes in injury states rapidly produce anti-inflammatory factors and attenuate microglial inflammatory responses. *Journal of neurochemistry*. 2010; 115(5): 1161–71.
38. Kumar A., Loane D. J. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26(8): 1191–1201.
39. Laird M. D. et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4. *Glia*. 2014; 62(1): 26–38.
40. Liliang P.C. et al. τ proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Journal of Surgical Research*. 2010; 160(2): 302–7.
41. Lin Z. et al. Soluble vascular adhesion protein-1: decreased activity in the plasma of trauma victims and predictive marker for severity of traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412(17-18): 1678–82.
42. Michinaga S. et al. Endothelin receptor antagonists alleviate blood-brain barrier disruption and cerebral edema in a mouse model of traumatic brain injury: A comparison between bosentan and ambrisentan. *Neuropharmacology*. 2020; 175: 108182.
43. Mokhtari M. et al. Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the Glasgow Coma Scale in patients with moderate traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 58(1): 42–7.

44. Nekludov M. et al. Brain-derived microparticles in patients with severe isolated TBI. *Brain injury*. 2017; 31(13-14): 1856–62.
45. Olczak M. et al. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic science international*. 2017; 280: 1–7.
46. Ondruschka B. et al. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *International journal of legal medicine*. 2018; 132: 531–9.
47. Pabón M.M. et al. Brain region-specific histopathological effects of varying trajectories of controlled cortical impact injury model of traumatic brain injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016; 22(3): 200–11.
48. Pan H. et al. The absence of nrf2 enhances nf-b-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes. *Mediators of inflammation*. 2012; 2012.
49. Pandey S. et al. A prospective pilot study on serum cleaved tau protein as a neurological marker in severe traumatic brain injury. *British journal of neurosurgery*. 2017; 31(3): 356–63.
50. Semple B.D. et al. Interleukin-1 receptor in seizure susceptibility after traumatic injury to the pediatric brain. *Journal of Neuroscience*. 2017; 37(33): 7864–77.
51. Shahim P. et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. *Neurology*. 2020; 95(6): e623–36.
52. Shahim P., Zetterberg H. Neurochemical markers of traumatic brain injury: relevance to acute diagnostics, disease monitoring, and neuropsychiatric outcome prediction. *Biological psychiatry*. 2022; 91(5): 405–12.
53. Sundström E., Mo L.L. Mechanisms of glutamate release in the rat spinal cord slices during metabolic inhibition. *Journal of neurotrauma*. 2002; 19(2): 257–66.
54. Thelin E.P. et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Critical care*. 2016; 20(1): 1–15.
55. Thompson W.H. et al. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury. *NeuroImage: Clinical*. 2016; 12: 1004–12.
56. Wang K.Y. et al. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. *Clinica chimica acta*. 2012; 413(21-22): 1737–41.
57. Wolf H. et al. Preliminary findings on biomarker levels from extracerebral sources in patients undergoing trauma surgery: potential implications for TBI outcome studies. *Brain Injury*. 2016; 30(10): 1220–5.
58. Wu G. Q. et al. The prognostic value of plasma nesfatin-1 concentrations in patients with traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 458: 124–8.
59. Zetterberg H., Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature reviews neurology*. 2016; 12(10): 563–74.
60. Žurek J., Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2012; 154: 93–103.
61. URL.: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizesmarketing-first-blood-test-aid-evaluation-concussion-adults> (date of access: 01.08.23).

DOI: 10.56871/RBR.2023.60.25.011
УДК 576+577.29

ШАПЕРОМ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© Вячеслав Сергеевич Федоров^{1, 2, 3}, Надежда Вячеславовна Ремизова^{1, 4},
Максим Алексеевич Шевцов^{2, 3, 5, 6}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, кафедра неорганической химии и биофизики. 196084, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, 5

² Институт цитологии Российской академии наук. 194064, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁴ Санкт-Петербургский государственный архитектурно-строительный университет, кафедра геотехники. 190005, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 2-я Красноармейская ул., 4

⁵ Центр трансляционных исследований рака при Техническом университете Мюнхена (TranslaTUM), группа радиационной иммуноонкологии, клиника Rechts der Isar. 81675, Мюнхен, Германия, ул. Эйнштейна, 25

⁶ Дальневосточный федеральный университет. 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

Контактная информация: Вячеслав Сергеевич Федоров — ассистент кафедры неорганической химии и биофизики Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины. E-mail: fedorovvs.biotech@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-0239-7473 SPIN: 4424-5821

Для цитирования: Федоров В.С., Ремизова Н.В., Шевцов М.А. Шапером: историческая перспектива и современные представления // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 95–102. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.60.25.011>

Поступила: 05.10.2023

Одобрена: 22.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Жизненный цикл клеток сопровождается постоянным синтезом, транспортом и деградацией полипептидных цепей — белков и сигнальных последовательностей. Каждая полипептидная цепь обладает четырьмя уровнями структуры, и принятие ею правильной пространственной конформации необходимо для экспрессии функции молекулы. Препятствовать формированию правильной конформации могут гидрофобные взаимодействия или образование дисульфидных мостиков. Более того, структуры высокого порядка белков нарушаются при различных стрессовых ответах на клетку. В ходе исследования процессов синтеза и агрегации белков были выявлены особые консервативные протеины, способные связываться с новосинтезированным или поврежденным полипептидом, придавая за счет последовательной связи с доменами узнавания функциональную структуру. Именно эти белки называли молекулярными шаперонами. В их число входит суперсемейство белков теплового шока, синтез которых является неспецифичным ответом клетки на стресс. Для изучения процессов протеостаза необходимо понимание, что данные белки действуют лишь в тесной взаимосвязи с кошаперонами и другими вспомогательными молекулами. Такие совокупности называются шаперомом, или шаперонной машиной, и они представляют значительный интерес в биомедицинских исследованиях. В данном обзоре литературы представлены основные исторические этапы понимания шаперонов и шаперома как супрамолекулярного комплекса и их место в жизнедеятельности клетки.

Ключевые слова: молекулярные шапероны; белки теплового шока; шапером.

CHAPEROME: HISTORICAL PERSPECTIVE AND CURRENT CONCEPTS

© Viacheslav S. Fedorov^{1, 2, 3}, Nadezhda V. Remizova^{1, 4}, Maxim A. Shevtsov^{2, 3, 5, 6}

¹ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Department of Inorganic Chemistry and Biophysics. Chernigovskaya 5, Saint Petersburg, Russian Federation, 196084

² Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (RAS), Tikhoretsky pr., 4, Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

³ V.A. Almazov National Medical Research Center. Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁴ Saint Petersburg State University of Architecture and Civil Engineering, Department of Geotechnics. 2nd Krasnoarmeyskaya st., 4, Saint Petersburg, Russian Federation, 190005

⁵ Center for Translational Cancer Research at the Technical University of Munich (TranslaTUM), Radiation Immuno-Oncology Group, Clinic Rechts der Isar, str. Einstein 25, Munich, Germany, 81675

⁶ Far Eastern Federal University, Ajax Bay, 10, Russky Island, Vladivostok, Russian Federation, 690922

Contact information: Viacheslav S. Fedorov — Assistant of the Department of Inorganic Chemistry and Biophysics, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine. E-mail: fedorovvs.biotech@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-0239-7473 SPIN: 4424-5821

For citation: Fedorov VS, Remizova NV, Shevtsov MA. Chaperome: historical perspective and current concepts // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):95-102. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.60.25.011>

Received: 05.10.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. The life cycle of cells is accompanied by constant synthesis, transport and degradation of polypeptide chains — proteins and signal sequences. Each polypeptide chain has four levels of structure, and its adoption of the correct spatial conformation is necessary for the expression of the function of the molecule. Hydrophobic interactions or the formation of sulfide bridges can prevent the formation of the correct conformation. Moreover, the high-order structures of proteins are disrupted by various stress responses to the cell. In the course of studying the processes of protein synthesis and aggregation, specific highly conserved proteins were identified that can bind to a newly synthesized or damaged polypeptide, imparting a functional structure due to the sequential connection with recognition domains. These proteins are called molecular chaperones. This includes the superfamily of heat shock proteins, the synthesis of which is a nonspecific cell response to stress. To study the processes of proteostasis, it is necessary to understand that these proteins act only in close relationship with cochaperones and other auxiliary molecules. Such aggregates are called chaperomes, or chaperone machineries, and are of considerable interest in biomedical research. This review discusses the historic perspective for chaperones and chaperome as a supramolecular complex as well as their place in cell proliferation.

Key words: molecular chaperones; heat shock proteins; chaperome.

Благодаря исследованиям начала XX века стало понятно, что многие полипептиды могут легко восстанавливать нативную структуру сами по себе *in vitro* (обычно небольшие однодоменные белки), в то время как другие (более сложные, многодоменные или олигомерные белки) принимают необходимую топологию только в присутствии дополнительных молекул, не входящих в состав полипептида самого конечного нативного белка [22]. Эти молекулы были идентифицированы как белки и были названы молекулярными шаперонами. Термин «молекулярный шаперон» впервые был использован в 1968 г. с целью описать роль нуклеоплазмина в сборке ДНК и гистонов в нуклеосомы [11]. Название возникло из-за того, что нуклеоплазмин способствует гистон-гистоновым взаимодействиям с образованием правильной олигомерной формы, предотвращая агрегацию. Он делает это, не образуя сам по себе часть нуклеосомы и не определяя модификации нуклеосомы. Следовательно, нуклеоплазмин берет на себя роль шаперона.

Позднее термин «молекулярный шаперон» был расширен, чтобы включать распространенный белок хлоропластов, называемый белком, связывающим большие субъединицы рубиско (рибулозобисфосфаткарбоксилаза), теперь известный как хлоропластный шаперонин, который предотвращает образование нерастворимого осадка вновь синтезированными большими субъединицами рубиско. Эти большие субъединицы, как известно, склонны к неправиль-

ной сборке не из-за электростатических взаимодействий, а потому, что они подвергают воздействию водной среды сильно гидрофобные поверхности. Хотя ранние эксперименты не определили, способствует ли шаперонин фолдингу или сборке, более поздние работы с митохондриальным шаперонином установили, что этот белок функционирует на стадии именно фолдинга [15, 29]. Некоторое время термин «молекулярный шаперон» ограничивался двумя белками; его современное использование началось с предположения, что его значение должно быть расширено для описания функции большей группы белков, которые, как предполагалось, способствуют реакциям сворачивания и сборки в различных клеточных процессах [9, 17]. С 90-х годов XX века это определение постоянно уточняется, чтобы учесть другие открытия, касающиеся роли шаперонов в процессах протеостаза клетки.

Роль молекулярных шаперонов в фолдинге, сборке и внутриклеточной транслокации белков является постоянным предметом исследований. Для нормально функционирующих клеток справедливы следующие выводы.

Шапероны органелл, таких как ЭПР (эндоплазматический ретикулум) играют ключевую роль в фолдинге новосинтезированных белков [16, 23]. Мембраны митохондрий обладают изолированной популяцией шаперонов, ответственных за исправление или разборку поврежденных в ходе клеточного дыхания белков [40].



Цитозольные шапероны играют ключевую роль в фолдинге, транспорте и биологической активности ряда белков, предназначенных для транспорта к определенным органеллам, таким как ядро и митохондрии [7, 28, 42].

Ядерные шапероны, в отличие от других, связываются с белками после фолдинга за счет ионных сил, и играют поддерживающую роль в структурной организации макромолекулярных комплексов хроматина [30].

Мембранно-связанные шапероны, обнаруженные только на клетках солидных и гематологических опухолей, участвуют в пролиферации, миграции и иммуногенности раковых клеток [4, 38].

Список обнаруженных шаперонов постоянно пополняется. Ферментоподобные кофакторы протеиндисульфидизомеразы и пептидил-пролил цис-транс-изомеразы, которые катализируют изомеризацию транс- в цис-пролин и обычно рассматриваются как шапероны ЭПР, были обнаружены лишь в 1992 г. [37]. В семейство шаперонов входили как прокариотические, так и эукариотические белки разного строения и локализации.

Однако различия в названиях и отсутствие четкого деления на семейства значительно утруджали работу по исследованию шаперонов. Значительную часть шаперонов человека стали идентифицировать как белки теплового шока человека (HSP, heat shock proteins) — чувствительные к стрессу белки, необходимые для борьбы с тепловыми и другими протеотоксическими стрессами. Вскоре после этого, в 2003–2005 г. стало ясно, что внутри семейства HSP также кодируются конститутивно экспрессируемые члены, такие как Hsc70 (HSPA8) в семействе HSP70. Так появилось деление на стресс-индуцируемые и конститутивные шапероны [18].

С развитием белковой кристаллографии и генетического анализа появились и первые попытки усовершенствовать классификацию — появилось деление на семейства (по молекулярной массе), внутри которых были идентифицированы конкретные представители (по кодирующим генам). Однако даже после анализа генома человека имена, используемые для шаперонов человека в литературе, были довольно хаотичными: для одного и того же продукта гена можно было найти до десяти различных имен. Кроме того, почти идентичные названия использовались для обозначения различных генных продуктов. Например, HSPA1B был назван HSP70-2, тогда как HSP70.2 относится к члену HSPA2, специфичному для семенников. Первые шаги в делении шаперонов одновременно по генам и функциям были сделаны лишь к 2000 г.

Особенно преуспела в формировании классификации революционная работа профессора Гарольда Кампинги [20]. Предлагаемая номенклатура была основана на кодировке, присвоенной Комитетом по номенклатуре генов HUGO и используемой в базе данных Entrez Gene Национального центра биотехнологической информации для генов теплового шока. В дополнение к этой номенклатуре был предоставлен список идентификаторов генов Entrez человека и соответствующих идентификаторов генов Entrez для мышиных ортологов. В данной работе были представлены таблицы для каждого суперсемейства шаперонов человека (рис. 1).

Шапероны, по-видимому, действуют последовательно в путях фолдинга белка, связываясь с промежуточными продуктами, которые находятся на различных стадиях формирования топологии, и затем передавая их следующему шаперону или шаперонному комплексу в каскаде, в конечном

	Gene name	Protein name	Old names	Human gene ID	Mouse ortholog ID
HSP A					
1	<i>HSPA1A</i>	HSPA1A	HSP70-1; HSP72; HSPA1	3303	193740
2	<i>HSPA1B</i>	HSPA1B	HSP70-2	3304	15511
3	<i>HSPA1L</i>	HSPA1L	hum70t; hum70t; Hsp-hom	3305	15482
4	<i>HSPA2</i>	HSPA2	Heat-shock 70kD protein-2	3306	15512
5	<i>HSPA5</i>	HSPA5	BIP; GRP78; MIF2	3309	14828
6	<i>HSPA6</i>	HSPA6	Heat shock 70kD protein 6 (HSP70B')	3310	X
7	<i>HSPA7^a</i>	HSPA7	Heat shock 70kD protein 7	3311	X
8	<i>HSPA8</i>	HSPA8	HSC70; HSC71; HSP71; HSP73	3312	15481
9	<i>HSPA9</i>	HSPA9	GRP75; HSPA9B; MOT; MOT2; PBP74; mot-2	3313	15526
10	<i>HSPA12A</i>	HSPA12A	FLJ13874; KIAA0417	259217	73442
11	<i>HSPA12B</i>	HSPA12B	RP23-32L15.1; 2700081N06Rik	116835	72630
12	<i>HSPA13^b</i>	HSPA13	Stch	6782	110920
13	<i>HSPA14</i>	HSPA14	HSP70-4; HSP70L1; MGC131990	51182	50497
HSP H					
1	<i>HSPH1</i>	HSPH1	HSP105	10808	15505
2	<i>HSPH2^b</i>	HSPH2	HSPA4; APG-2; HSP110	3308	15525
3	<i>HSPH3^b</i>	HSPH3	HSPA4L; APG-1	22824	18415
4	<i>HSPH4^b</i>	HSPH4	HYOU1/Grp170; ORP150; HSP12A	10525	12282

Рис. 1. Классификация семейства HSP70 [20]

Fig. 1. HSP70 family classification [20]

итоге высвобождая компетентный нативный белок. Связывание обычно включает взаимодействие шаперонов с гидрофобными остатками на поверхности развернутых белков, а высвобождение часто включает гидролиз АТФ. Образование функциональных комплексов не связано с определенными консенсусными последовательностями аминокислот в белке-субстрате, а скорее определяется расположением гидрофобных остатков и консервативных сайтов узнавания [14, 43]. Исследователи понимали, что одиночный шаперон не обеспечит стабильной работы по поддержанию протеостаза. Именно поэтому на рубеже веков также началась идентификация различных белков-адаптеров, белков транспорта и сигнальных молекул в комплексе с шаперонами.

Термин «шапером» был введен в 2006 г. для обозначения совокупности шаперонов, кошаперонов и родственных факторов [41]. Первоначальный список человеческого шаперома был опубликован в 2013 г., и в нем сообщалось о 147 биоинформационно предсказанных членах [13]. В него вошли члены белка теплового шока 90 (HSP90), HSP70, HSP60, HSP110, HSP40 (также известные как белки DNAJ), HSP10 и малые HSP (sHSP), а также их кошапероны и участники фолдинга, ферменты пептидилпролилизомеразы (PPI) и протеиндисульфидизомеразы. Название каждого семейства HSP происходит от молекулярной массы исходного члена-основателя и следует актуальной номенклатуре. У эукариот большинство семейств также включают компоненты, специфичные для органелл, таких как те, которые экспрессируются в эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Более поздние исследования расширили список до 332 шаперонов и кошаперонов, представленных 88 шаперонами (27%), из которых 50 были АТФ-зависимыми, и 244 кошаперонами (73%) [2, 3]. Несколько белков, содержащих тетраатрикопептидные повторы (TPR)-домен, также были включены на основании их функциональных взаимодействий с избранными шаперонами.

Анализ экспрессии белка в иммортализованных клетках человека (как в нетрансформированных, так и в раковых клетках) идентифицировал компоненты шаперома как одни из наиболее распространенных белков в этих клетках [36]. HSP90 были наиболее распространены, составляя в среднем 2,8% и вместе с HSP70 до 5,5% от общей массы белка. Обращаясь к вышеупомянутой базе из 147 членов шаперома, эти белки вместе составляют 7,6% от общего числа полипептидов и 10,3% от общей массы белка в клетках рака шейки матки человека HeLa. На шапероны HSP60 и HSP110 приходилось еще 3,3% общей массы белка, а 1,5% общей массы состояло в основном из регуляторных белков-кошаперонов для HSP90 и HSP70. Более конкретно, изоформы HSP90AA1 и HSP90AB1 (HSP90α и HSP90β) и два белка HSP70, конститутивный HSPA8 (родственный тепловому шоку 70, HSC70) и индуцируемые тепловым шоком белки HSPA1A/B представляли подавляющее большинство шаперонов соответствующих семейств. Кроме того, все известные кошапероны HSP90 были субстехиометрическими по

отношению к HSP90. Например, отношение кошаперона к HSP90 составляло 1:34 для АНА1, активатора активности АТФазы HSP90, 1:46 для связывающего киназы CDC37 [26] и 1:16 для HOP (адаптерный белок HSP70-HSP90, также называемый STIP1, который связывает HSP90 с HSP70) [5, 34]. Точно так же соотношение кошаперонов и HSP70 составляло 1:5,5 для различных кошаперонов J-домена, активирующих HSP70 к определенным функциям, и 1:7 для HSP110, которые действуют как факторы обмена нуклеотидов для HSP70 [10, 31].

Эти шапероны и кошапероны организованы в виде взаимодействующих белковых сетей (рис. 2). У эукариот существуют четкие и независимые сети шаперонов, при этом основной шаперон, такой как HSP90 или HSP70, функционирует с помощью ряда кошаперонов, каждый из которых имеет определенный набор функций, необходимых для протеостаза клетки. В синтезе каждого белка участвуют не только РНК и рибосомы, но и обладающие тесной взаимосвязью комплексы шаперома, способные придать новосинтезированному белку требуемую для выполнения его функций топологию, а затем направить в соответствующий компартмент клетки.

Шапером — чрезвычайно динамичная структура: его наполненность представителями HSP, сила межбелковых связей и выполняемые функции зависят от состояния клетки и ее микроокружения. Например, исследования дрожжевых клеток показали, что Hsp82 способен формировать стабильные сети с другими шаперонами при индукции теплового шока [19]. Накопление поврежденных белков активирует экспрессию HSP110, которые способны «направить» HSP на функцию защиты и рефолдинга белковых агрегатов [12]. Более того, было обнаружено, что конститутивные и стресс-индуцированные формы HSP70 и HSP90 способны образовывать функциональные олигомеры в ответ на токсины или элиминацию питательных веществ [1, 27]. Таким образом, различные проявления клеточного стресса могут изменить силу взаимодействия как между членами шаперона, так и между отдельно взятыми комплексами. Эта реорганизация более высокого, чем шаперон-субстрат порядка, может привести к появлению новых функций, которые в нормальных условиях не экспрессируются, но которые могут потребоваться для противодействия стрессовым факторам. Стоит отметить, что это же свойство способно поддерживать жизнеспособность клеток в патологии.

Известно, что шаперонные комплексы с высокой силой взаимодействия характерны для опухолевых клеток. Начиная с 2000-х годов исследователи активно идентифицируют и описывают комплексы HSP70/90/110 с АНА, JAK, BAG, HOP, BiP и другие в клетках солидных и гематологических опухолей [8, 21, 24, 25]. В отличие от более динамичных комплексов нормальных клеток, изолированные из опухолей шаперомы остаются стабильными в ходе исследований *in vitro*. Включение компонентов шаперома в такие стабильные комплексы не зависит от уровня экспрессии ткани, происхождения или ге-

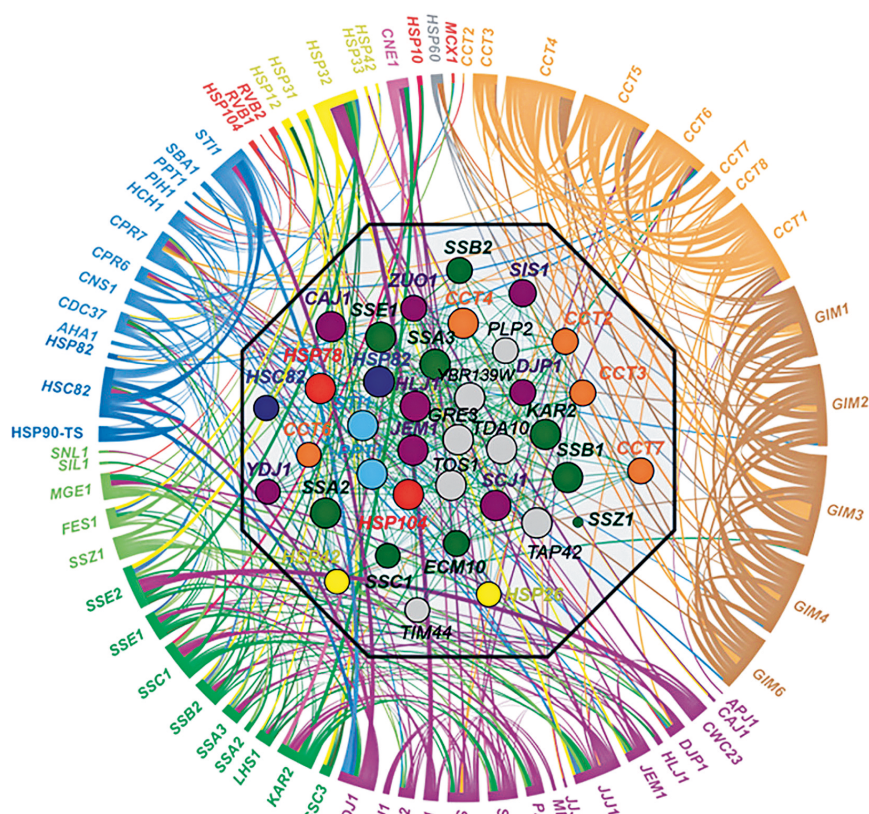


Рис. 2. Пример шаперома, полученного иммуноферментным и биоинформатическим анализом [33]

Fig. 2. An example of chaperome obtained via immunoassays and bioinformatic analysis [33]

нетических мутаций [6, 32]. Более того, обнаружено, что, несмотря на свою активность, такие комплексы HSP представляют лишь малую часть шаперома опухолевой клетки, и не все выделенные культуры способны их экспрессировать, что может послужить основанием для деления культур раковых клеток на два типа. Раковые клетки нуждаются в формировании стабильных белковых сетей и поддержании протеостаза. Шапером является основной платформой, поддерживающей синтез, организацию и защиту полипептидных путей, также опосредуя сигналинг, транспорт и межклеточный контакт [26, 35, 39]. Такой набор функций помещает шаперон в центральное положение белковой сети, окружая белковыми комплексами низшего порядка и вспомогательными молекулами. Данное расположение имеет важное значение в диагностике и терапии раковых заболеваний и открывает шаперомный подход в персонализированной медицине: маркирование или ингибирование белкового узла HSP с высокой степенью связанности с большей вероятностью приведет к выявлению или апоптозу раковых клеток, чем таргетинг отдельно взятых шаперонов или динамичных комплексов. Именно таким комплексным подходом руководствуются современные исследования шаперома как в рамках клеточной биологии, так и онкотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

ЛИТЕРАТУРА

1. Aprile F.A. et al. Hsp70 oligomerization is mediated by an interaction between the interdomain linker and the substrate-binding domain. *PLoS One*. 2013; 8(6): 67961. DOI: 10.1371/journal.pone.0067961.
2. Brehme M. et al. A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell reports*. 2014; 9(3): 1135–50. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.042.
3. Brehme M., Voisine C. Model systems of protein-misfolding diseases reveal chaperone modifiers of proteotoxicity. *Disease models & mechanisms*. 2016; 9(8): 823–38. DOI: 10.1242/dmm.024703.
4. Calderwood S.K. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2018; 373 (1738): 20160524. DOI: 10.1098/rstb.2016.0524.
5. Carrigan P.E. et al. Domain:domain interactions within Hop, the Hsp70/Hsp90 organizing protein, are required for protein stability and structure. *Protein science*. 2006; 15 (3): 522–32. DOI: 10.1110/ps.051810106.
6. Dart A. Networking: a survival guide. *Nature reviews Cancer*. 2016; 16(12): 752–52. DOI: 10.1038/nrc.2016.125.
7. Deuerling E., Bukau B. Chaperone-assisted folding of newly synthesized proteins in the cytosol. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2004; 39(5): 261–77. DOI: 10.1080/10409230490892496.
8. Doong H. et al. CAIR-1/BAG-3 abrogates heat shock protein-70 chaperone complex-mediated protein degradation: accumulation of poly-ubiquitinated Hsp90 client proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(31): 28490–500. DOI: 10.1074/jbc.M209682200.
9. Ellis R.J., Van der Vies S.M. Molecular chaperones. *Annual review of biochemistry*. 1991; 60(1): 321–47. DOI: 10.1146/annurev.bi.60.070191.001541.
10. Finka A., Sharma S. K., Goloubinoff P. Multi-layered molecular mechanisms of polypeptide holding, unfolding and disaggregation by HSP70/HSP110 chaperones. *Frontiers in molecular biosciences*. 2015; 2: 29. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00029.
11. Franze de Fernandez M.T. et al. Factor fraction required for the synthesis of bacteriophage Q β -RNA. *Nature*. 1968; 219(5154): 588–90.
12. Goeckeler J.L. et al. Overexpression of yeast Hsp110 homolog Sse1p suppresses ydj1-151 thermosensitivity and restores Hsp90-dependent activity. *Molecular biology of the cell*. 2022; 13(8): 2760–70. DOI: 10.1091/mbc.02-04-0051.
13. Goloubinoff P. et al. Proteomic data from human cell cultures refine mechanisms of chaperone-mediated protein homeostasis. *Cell Stress and Chaperones*. 2013; 18: 591–605. DOI: 10.1007/s12192-013-0413-3.
14. Grallert H., Buchner J. A. Structural view of the GroE chaperone cycle. *Journal of structural biology*. 2001; 135(2): 95–103. DOI: 10.1006/jsbi.2001.4387.
15. Hallberg R.L. A mitochondrial chaperonin: genetic, biochemical, and molecular characteristics. *Seminars in Cell Biology*. 1990; 1: 37–45.
16. Halperin L., Jung, J., Michalak M. The many functions of the endoplasmic reticulum chaperones and folding enzymes. *IUBMB life*. 2014; 66(5): 318–26. DOI: 10.1002/iub.1272.
17. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 1996; 381(6583): 571–80. DOI: 10.1038/381571a0.
18. Henderson B., Allan E., Coates A.R.M. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infection and immunity*. 2006; 74(7): 3693–3706. DOI: 10.1128/iai.01882-05.
19. Joshi S. et al. Adapting to stress—chaperome networks in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018; 18(9): 562–75. DOI: 10.1038/s41568-018-0020-9.
20. Kampinga H.H. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14(1): 105–11.
21. Lackie R.E. et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2017; 11: 254. DOI: 10.3389/fnins.2017.00254.
22. Levinthal C. Are there pathways for protein folding? *Journal de chimie physique*. 1968; 65: 44–5. DOI: 10.1051/jcp/1968650044.
23. Ma Y., Hendershot L. M. ER chaperone functions during normal and stress conditions. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2004; 28: 51–65. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2003.08.007.
24. Madamanchi N.R. et al. Thrombin regulates vascular smooth muscle cell growth and heat shock proteins via the JAK-STAT pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276 (22): 18915–24. DOI: 10.1074/jbc.M008802200.
25. Morishima Y. et al. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp90-based chaperone system. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(10): 6894–6900. DOI: 10.1074/jbc.275.10.6894.
26. Murphy M.E. The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis*. 2013; 34(6): 1181–8. DOI: 10.1093/carcin/bgt111.
27. Nemoto T.K. et al. Substrate-binding characteristics of proteins in the 90 kDa heat shock protein family. *Biochemical Journal*. 2001; 354(3): 663–70. DOI: 10.1042/bj3540663.
28. Nishikawa S., Brodsky J.L., Nakatsukasa K. Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *Journal of biochemistry*. 2005; 137(5): 551–5. DOI: 10.1093/jb/mvi068.
29. Ostermann J. et al. Protein folding in mitochondria requires complex formation with hsp60 and ATP hydrolysis. *Nature*. 1989; 341: 125–30. DOI: 10.1038/341125a0.
30. Philpott A., Krude T., Laskey R.A. Nuclear chaperones. *Cells. Seminars in cell & developmental biology*. 2000; 11(1): 7–14. DOI: 10.1006/scdb.1999.0346.
31. Piette B.L. et al. Comprehensive interactome profiling of the human Hsp70 network highlights functional differentiation of J domains. *Molecular cell*. 2021; 81(12): 2549–65. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.04.012.



32. Pillarsetty N. et al. Paradigms for precision medicine in epichaperome cancer therapy. *Cancer Cell*. 2019; 36(5): 559–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.09.007.
33. Rizzolo K. et al. Features of the chaperone cellular network revealed through systematic interaction mapping. *Cell reports*. 2017; 20(11): 2735–48. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.074.
34. Rodina A. et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016; 538(7625): 397–401. DOI: 10.1038/nature19807.
35. Rosenzweig R. et al. The Hsp70 chaperone network. *Nature reviews molecular cell biology*. 2019; 20(11): 665–80.
36. Saibil H.R. Chaperone machines in action. *Current opinion in structural biology*. 2008; 18(1): 35–42. DOI: 10.1016/j.sbi.2007.11.006.
37. Schmid F.X. Prolyl isomerase: enzymatic catalysis of slow protein-folding reactions. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 1993; 22: 123–43. DOI: 10.1146/annurev.bb.22.060193.001011.
38. Shevtsov M. et al. Membrane-associated heat shock proteins in oncology: from basic research to new theranostic targets. *Cells*. 2020; 9(5): 1263. DOI: 10.3390/cells9051263.
39. Sreedhar A.S. et al. Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS letters*. 2004; 562(1): 11–5. DOI: 10.1016/S0014-5793(04)00229-7.
40. Voos W. Mitochondrial protein homeostasis: the cooperative roles of chaperones and proteases. *Research in microbiology*. 2009; 160(9): 718–25. DOI: 10.1016/j.resmic.2009.08.003.
41. Wang X., Venable J., LaPointe P. et al. Hsp90 co-chaperone Aha1 downregulation rescues misfolding of CFTR in cystic fibrosis. *Cell*. 2006; 127: 803–15. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.043.
42. Young J.C., Barral J.M., Hartl F.U. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones. *Trends in biochemical sciences*. 2003; 28(10): 541–7. DOI: 10.1016/j.tibs.2003.08.009.
43. Zhu X. et al. Structural analysis of substrate binding by the molecular chaperone DnaK. *Science*. 1996; 272(5268): 1606–14. DOI: 10.1126/science.272.5268.1606.
44. and structure. *Protein science*. 2006; 15 (3): 522–32. DOI: 10.1110/ps.051810106.
6. Dart A. Networking: a survival guide. *Nature reviews Cancer*. 2016; 16(12): 752–52. DOI: 10.1038/nrc.2016.125.
7. Deuerling E., Bukau B. Chaperone-assisted folding of newly synthesized proteins in the cytosol. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2004; 39(5): 261–77. DOI: 10.1080/10409230490892496.
8. Doong H. et al. CAIR-1/BAG-3 abrogates heat shock protein-70 chaperone complex-mediated protein degradation: accumulation of poly-ubiquitinated Hsp90 client proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(31): 28490–500. DOI: 10.1074/jbc.M209682200.
9. Ellis R.J., Van der Vies S.M. Molecular chaperones. *Annual review of biochemistry*. 1991; 60(1): 321–47. DOI: 10.1146/annurev.bi.60.070191.001541.
10. Finka A., Sharma S. K., Goloubinoff P. Multi-layered molecular mechanisms of polypeptide holding, unfolding and disaggregation by HSP70/HSP110 chaperones. *Frontiers in molecular biosciences*. 2015; 2: 29. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00029.
11. Franze de Fernandez M.T. et al. Factor fraction required for the synthesis of bacteriophage Q β -RNA. *Nature*. 1968; 219(5154): 588–90.
12. Goekeler J.L. et al. Overexpression of yeast Hsp110 homolog Sse1p suppresses ydj1-151 thermosensitivity and restores Hsp90-dependent activity. *Molecular biology of the cell*. 2022; 13(8): 2760–70. DOI: 10.1091/mbc.02-04-0051.
13. Goloubinoff P. et al Proteomic data from human cell cultures refine mechanisms of chaperone-mediated protein homeostasis. *Cell Stress and Chaperones*. 2013; 18: 591–605. DOI: 10.1007/s12192-013-0413-3.
14. Grallert H., Buchner J. A. Structural view of the GroE chaperone cycle. *Journal of structural biology*. 2001; 135(2): 95–103. DOI: 10.1006/jsbi.2001.4387.
15. Hallberg R.L. A mitochondrial chaperonin: genetic, biochemical, and molecular characteristics. *Seminars in Cell Biology*. 1990; 1: 37–45.
16. Halperin L., Jung, J., Michalak M. The many functions of the endoplasmic reticulum chaperones and folding enzymes. *IUBMB life*. 2014; 66(5): 318–26. DOI: 10.1002/iub.1272.
17. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 1996; 381(6583): 571–80. DOI: 10.1038/381571a0.
18. Henderson B., Allan E., Coates A.R.M. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infection and immunity*. 2006; 74(7): 3693–3706. DOI: 10.1128/iai.01882-05.
19. Joshi S. et al. Adapting to stress–chaperome networks in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018; 18(9): 562–75. DOI: 10.1038/s41568-018-0020-9.
20. Kampinga H.H. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14(1): 105–11.
21. Lackie R.E. et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2017; 11: 254. DOI: 10.3389/fnins.2017.00254.
22. Levinthal C. Are there pathways for protein folding? *Journal de chimie physique*. 1968; 65: 44–5. DOI: 10.1051/jcp/1968650044.

REFERENCES

1. Aprile F.A. et al. Hsp70 oligomerization is mediated by an interaction between the interdomain linker and the substrate-binding domain. *PLoS One*. 2013; 8(6): 67961. DOI: 10.1371/journal.pone.0067961.
2. Brehme M. et al. A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell reports*. 2014; 9(3): 1135–50. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.042.
3. Brehme M., Voisine C. Model systems of protein-misfolding diseases reveal chaperone modifiers of proteotoxicity. *Disease models & mechanisms*. 2016; 9(8): 823–38. DOI: 10.1242/dmm.024703.
4. Calderwood S.K. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2018; 373 (1738): 20160524. DOI: 10.1098/rstb.2016.0524.
5. Carrigan P.E. et al. Domain:domain interactions within Hop, the Hsp70/Hsp90 organizing protein, are required for protein stability

23. Ma Y., Hendershot L. M. ER chaperone functions during normal and stress conditions. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2004; 28: 51–65. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2003.08.007.
24. Madamanchi N.R. et al. Thrombin regulates vascular smooth muscle cell growth and heat shock proteins via the JAK-STAT pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276 (22): 18915–24. DOI: 10.1074/jbc.M008802200.
25. Morishima Y. et al. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp90-based chaperone system. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(10): 6894–6900. DOI: 10.1074/jbc.275.10.6894.
26. Murphy M.E. The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis*. 2013; 34(6): 1181–8. DOI: 10.1093/carcin/bgt111.
27. Nemoto T.K. et al. Substrate-binding characteristics of proteins in the 90 kDa heat shock protein family. *Biochemical Journal*. 2001; 354(3): 663–70. DOI: 10.1042/bj3540663.
28. Nishikawa S., Brodsky J. L., Nakatsukasa K. Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *Journal of biochemistry*. 2005; 137(5): 551–5. DOI: 10.1093/jb/mvi068.
29. Ostermann J. et al. Protein folding in mitochondria requires complex formation with hsp60 and ATP hydrolysis. *Nature*. 1989; 341: 125–30. DOI: 10.1038/341125a0.
30. Philpott A., Krude T., Laskey R.A. Nuclear chaperones. *Cells. Seminars in cell & developmental biology*. 2000; 11(1): 7–14. DOI: 10.1006/scdb.1999.0346.
31. Plette B.L. et al. Comprehensive interactome profiling of the human Hsp70 network highlights functional differentiation of J domains. *Molecular cell*. 2021; 81(12): 2549–65. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.04.012.
32. Pillarsetty N. et al. Paradigms for precision medicine in epichaperome cancer therapy. *Cancer Cell*. 2019; 36(5): 559–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.09.007.
33. Rizzolo K. et al. Features of the chaperone cellular network revealed through systematic interaction mapping. *Cell reports*. 2017; 20(11): 2735–48. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.074.
34. Rodina A. et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016; 538(7625): 397–401. DOI: 10.1038/nature19807.
35. Rosenzweig R. et al. The Hsp70 chaperone network. *Nature reviews molecular cell biology*. 2019; 20(11): 665–80.
36. Saibil H.R. Chaperone machines in action. *Current opinion in structural biology*. 2008; 18(1): 35–42. DOI: 10.1016/j.sbi.2007.11.006.
37. Schmid F.X. Prolyl isomerase: enzymatic catalysis of slow protein-folding reactions. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 1993; 22: 123–43. DOI: 10.1146/annurev.bb.22.060193.001011.
38. Shevtsov M. et al. Membrane-associated heat shock proteins in oncology: from basic research to new theranostic targets. *Cells*. 2020; 9(5): 1263. DOI: 10.3390/cells9051263.
39. Sreedhar A.S. et al. Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS letters*. 2004; 562(1): 11–5. DOI: 10.1016/S0014-5793(04)00229-7.
40. Voos W. Mitochondrial protein homeostasis: the cooperative roles of chaperones and proteases. *Research in microbiology*. 2009; 160(9): 718–25. DOI: 10.1016/j.resmic.2009.08.003.
41. Wang X., Venable J., LaPointe P. et al. Hsp90 co-chaperone Aha1 downregulation rescues misfolding of CFTR in cystic fibrosis. *Cell*. 2006; 127: 803–15. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.043.
42. Young J.C., Barral J.M., Hartl F.U. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones. *Trends in biochemical sciences*. 2003; 28(10): 541–7. DOI: 10.1016/j.tibs.2003.08.009.
43. Zhu X. et al. Structural analysis of substrate binding by the molecular chaperone DnaK. *Science*. 1996; 272(5268): 1606–14. DOI: 10.1126/science.272.5268.1606.

DOI: 10.56871/RBR.2023.58.16.012
УДК 579.887.111+579.61

МИКОПЛАЗМЫ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (ЛЕКЦИЯ)

© Дмитрий Павлович Гладин¹, Надежда Сергеевна Козлова², Инна Александровна Эйдельштейн³, Алексей Александрович Мартинович³, Дмитрий Геннадьевич Борухович⁴, Наталья Петровна Кириллова¹, Анна Владимировна Зачиняева¹, Анна Николаевна Андреева¹, Марина Юрьевна Комиссарова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; 191015, ул. Кирочная, 41

³ НИИ антимикробной химиотерапии. 214019, Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Кирова, 46А

⁴ Кожно-венерологический диспансер № 11. 191187, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 1

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н, доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Гладин Д.П., Козлова Н.С., Эйдельштейн И.А., Мартинович А.А., Борухович Д.Г., Кириллова Н.П., Зачиняева А.В., Андреева А.Н., Комиссарова М.Ю. Микоплазмы. Биологические свойства (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 103–115. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.58.16.012>

Поступила: 29.09.2023

Одобрена: 06.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Микоплазмы представляют собой уникальную группу прокариот, отличительным признаком которых является отсутствие клеточной стенки. К особенностям микоплазм относятся также минимальный набор органоидов, наличие стеролов в составе цитоплазматической мембраны, которые сами микроорганизмы синтезировать не могут, наименьший из известных самореплицирующихся структур геном, а также мембранный паразитизм. Возрастающий интерес к этим микроорганизмам обусловлен целым рядом факторов: разнообразием биологических свойств, несомненной актуальностью вызываемой ими патологии и многими нерешенными задачами в системе мирового здравоохранения. Наибольшую значимость микоплазмы получили как возбудители урогенитальных и респираторных инфекций, однако широкий спектр факторов вирулентности, присущих этим микроорганизмам, и особенности их взаимодействия с клеточным и гуморальным иммунитетом хозяина обуславливают поражение других органов и систем, связанное с аутоиммунными механизмами и аллергической перестройкой организма. Последние данные говорят о возможном участии микоплазм в процессе канцерогенеза за счет высвобождения белка DnaK, который нарушает способность инфицированной микоплазмой клетки восстанавливать повреждения ДНК за счет уменьшения активности важных клеточных белков, таких как p53. Экологическая пластичность микоплазм обуславливает широкий круг хозяев и их повсеместное распространение, что делает проблему микоплазменных инфекций крайне актуальной практически для любого географического региона.

Ключевые слова: микоплазмы; *Mycoplasma pneumoniae*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; биологические свойства, факторы вирулентности.

MYCOPLASMAS. BIOLOGICAL PROPERTIES (LECTURE)

© Dmitry P. Gladin¹, Nadezhda S. Kozlova², Inna A. Edelstein³, Alexey A. Martinovich³, Dmitry G. Borukhovich⁴, Natalia P. Kirillova¹, Anna V. Zachinyaeva¹, Anna N. Andreeva¹, Marina Yu. Komissarova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, 195067, Kirochnaya str., 41, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation



³Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. Kirova str., 46A, Smolensk, Russian Federation, 214019

⁴Skin and venereological dispensary № 11. Tchaikovsky st., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191187

Contact information: Dmitry P. Gladin — PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology.
E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

For citation: Gladin DP, Kozlova NS, Edelstein IA, Martinovich AA, Borukhovich DG, Kirillova NP, Zachinyaeva AV, Andreeva AN, Komissarova MYu. Mycoplasmas. Biological properties (lecture) // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):103-115.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.58.16.012>

Received: 29.09.2023

Revised: 06.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Mycoplasmas are a unique group of prokaryotes, a characteristic feature of which is the absence of a cell wall. The features of mycoplasmas also include a minimal set of organelles, the presence of sterols in the cytoplasmic membrane, which microorganisms themselves cannot synthesize, the smallest known self-replicating genome structure, as well as membrane parasitism. The growing interest in these microorganisms is due to a number of factors: the variety of biological properties, the undoubted relevance of the pathology caused by them and many unsolved problems in the world health system. Mycoplasmas have received the greatest importance as pathogens of urogenital and respiratory infections, however, a wide range of virulence factors of these microorganisms, features of their interaction with the cellular and humoral immunity of the host causes damage to other organs associated with autoimmune mechanisms and hypersensitivity of the macroorganism. There is information about possible involvement of mycoplasmas in the process of carcinogenesis through the release of the DnaK protein, which impairs the ability of a mycoplasma-infected cell to repair DNA damage by reducing the activity of important cellular proteins such as p53. The ecological plasticity of mycoplasmas, a wide range of hosts and their ubiquity, which actualizes the problem of mycoplasma infections for almost any geographical region.

Key words: *Mycoplasmas*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; biological properties; virulence factors.

ВВЕДЕНИЕ

Микоплазмы представляют собой эволюционно обособленную группу микроорганизмов, характерной особенностью которых является отсутствие ригидной клеточной стенки. Возрастающий интерес к этой группе прокариот обусловлен уникальностью их биологических свойств, несомненной актуальностью вызываемой ими патологии и целым рядом нерешенных задач в системе мирового здравоохранения. Микоплазмы являются наименьшими по размерам прокариотами, способными самостоятельно размножаться. Они принадлежат к классу *Mollicutes* («мягкая кожа») и эволюционировали регрессивно путем сокращения генома грамположительных бактерий-предшественников [5]. Геном микоплазм является наименьшим из известных самореплицирующихся структур (450–500 мД), что делает эти микроорганизмы чрезвычайно привлекательным и удобным объектом для генетиков и молекулярных биологов при проведении транскрипционного и протеомного анализа. Интересной особенностью генома микоплазм является также отклонение от универсального генетического кода, так как триплет ТГА — стоп-кодон у этих микроорганизмов кодирует триптофан. Микоплазмы широко распространены в природе. Огромный круг хозяев делает их убиквитарными микроорганизмами, поражающими различные виды растений, животных (насекомых, земноводных, рыб,

птиц и млекопитающих), в том числе и организм человека. Среди них есть немало видов, которые ведут сапрофитический образ жизни, существуя в почве и воде. Наибольшее значение в патологии человека микоплазмы имеют как возбудители инфекций урогенитального тракта и дыхательных путей, однако спектр патологий, связанный с ними, гораздо шире. Сегодня эти микроорганизмы рассматривают как кофакторы многих патологических состояний и синдромов, среди которых важное место занимают ревматоидный артрит, болезнь Крона и др. Микоплазмы из различных источников спонтанно контаминируют культуры клеток, используемые в вирусологии, существенно осложняя процесс приготовления вакцин и диагностических препаратов [10]. В этиологической структуре пневмоний, особенно среди детей школьного возраста, ведущее место занимает именно *Mycoplasma* (*Mycoplasma*) *pneumoniae*, на долю которой в последние годы в период эпидемического подъема приходится от 18 до 44%. Официальная регистрация респираторного микоплазмоза в Российской Федерации не проводится, но, по данным Всемирной организации здравоохранения, в различных странах среди респираторных заболеваний детей от 5 до 14 лет его доля составляет 21%. При этом доказано, что, помимо поражения респираторного тракта, микоплазмы могут выступать в роли триггера аутоиммунных ревматических заболеваний и аллергозов (бронхиальная астма, синдром Стивенса–Джонсона),



а при сочетанном течении с острыми респираторными вирусными инфекциями и герпетическими инфекциями — еще и геморрагических васкулитов. У взрослого населения, наряду с классическими инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), во многих социальных группах существенно выше распространенность уретритов и цервицитов, вызванных патогенными микроорганизмами «нового поколения», к которым относится *Mycoplasma (Mycoplasmoides) genitalium*. Большинство микоплазм, в том числе *Mycoplasma (Metamycoplasma) hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, не являются абсолютными патогенами. Передаваясь половым путем, они при определенных условиях вызывают инфекционно-воспалительные процессы в мочеполовых органах, чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. И поэтому многие авторы описывают микоплазмы как «микроорганизмы на службе у болезни» и относят их к группе микроорганизмов-резидентов, ассоциированных с ИППП [8]. В настоящее время ситуация по микоплазменным инфекциям, поражающим репродуктивную сферу и дыхательную систему, во всем мире осложняется появлением и распространением штаммов *M. genitalium* и *M. pneumoniae*, устойчивых к макролидам [11, 15] и фторхинолонам [1, 27], которые интенсивно используются для терапии ассоциированных с микоплазмами патологических состояний. Микоплазмы и вызываемые ими инфекции создают для работников клинико-диагностических лабораторий и практикующих врачей РФ определенные трудности в интерпретации лабораторных результатов и клинических проявлений, а также в подборе адекватной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности возбудителя.

ИСТОРИЯ

Термин «микоплазма» (от греч. *μύκης*, *микес* — гриб, и *πλάσμα*, *плазма* — образованная) был впервые использован в 1889 году для описания измененного состояния цитоплазмы растительных клеток в результате проникновения грибоподобных микроорганизмов. Долгое время микоплазмы не удавалось обнаружить микроскопическими и культуральными методами. В 1898 году исследователи лаборатории Пастера выделили патогенный микроорганизм [19], известный сейчас как *Mycoplasma mycoides* (группа плевропневмония-подобных микроорганизмов) [17, 20]. Эти патогены вызывают плевропневмонию у крупного рогатого скота с тяжелым поражением плевры и паренхимы легких, сопровождающуюся серозным воспалением междолевой соединительной ткани и скоплением экссудата в плевральной полости. У телят *M. mycoides* служит причиной артритов, у свиней — серозно-катарально-го воспаления легких и бронхов, у коз и овец — поражения суставов, глаз и молочных желез. Позднее выяснилось, что возбудитель проходит через бактериальные фильтры и не растет на простых питательных средах (культивирование возможно только на средах сложного состава, содержащих сыворотку). Сегодня *Mycoplasma mycoides* включена в список возбудителей особо опасных болезней животных и является

строгим карантинным объектом. Следующий этап в изучении микоплазм и микоплазмозов пришелся на 1910 год, когда было проведено уточнение морфологии *Mycoplasma mycoides* [8, 22]. Через 19 лет, в 1929 году, было предложено название «микоплазмы» для обозначения определенных нитевидных микроорганизмов [8], которые, как предполагалось, имели как клеточные, так и бесклеточные стадии в своем жизненном цикле, что могло бы объяснить, каким образом они, видимые в микроскоп, способны проходить через бактериальные фильтры. В 1937 году из абсцесса большой вестибулярной железы была выделена *M. hominis* [8], а еще через год, в 1938 году, в Филадельфии были описаны первые случаи атипичной пневмонии, не поддающиеся лечению сульфаниламидными препаратами [6]. Результаты исследования были опубликованы в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA). Заболевания наблюдались у взрослых и начинались как легкая инфекция с последующим развитием тяжелой диффузной пневмонии и признаками энцефалита. Основными клиническими симптомами болезни были одышка, цианоз, осиплость голоса, кашель без мокроты, сонливость и обильное потоотделение. Лихорадка продолжалась в среднем в течение трех недель, и в большинстве случаев заболевание заканчивалось выздоровлением. В 1943 году были сделаны первые шаги в области иммунологии микоплазменных инфекций, когда впервые было отмечено увеличение титра антител к антигенам микоплазм в реакции холодовой агглютинации у больных с симптомами атипичной пневмонии [21], что дало возможность использовать этот тест как первый диагностический метод. В 1944 году были получены три штамма возбудителя атипичной пневмонии (так называемой ходячей пневмонии) путем заражения куриных эмбрионов мокротой пациентов. Возбудитель проходил через бактериальные фильтры и был обозначен как вирус атипичной пневмонии, известный как агент Итона [18]. Микоплазменная природа этого заболевания у людей была установлена после выделения этиологического агента этой инфекции, названного *M. pneumoniae*, на разработанной автором питательной среде (среда Хейфлика) [13], а ее патогенность была подтверждена при заражении добровольцев чистой культурой микоплазмы [12]. В дальнейшем была установлена возможность культивирования возбудителя на сыровоточном агаре, что подтверждало его бактериальную природу, а также упрощало создание диагностических препаратов для серологических реакций [13]. В 1963 году было предложено отнести возбудитель атипичной пневмонии к микоплазмам [8]. В 1954 году из уретры больного негонорейным уретритом была выделена *U. urealyticum* [8, 23], однако ее этиологическая роль в развитии патологии уrogenитального тракта была доказана в исследованиях на добровольцах значительно позднее [25]. В 90-х годах XX века была произведена расшифровка генома некоторых микоплазм. Так, в 1995 году после расшифровки генома *Haemophilus influenzae* (первый микроорганизм, геном которого был секвенирован) секвенировали геном *M. genitalium* (самый маленький геном среди бактерий) [9], в 1996 году был прочитан геном *M. pneumoniae*,

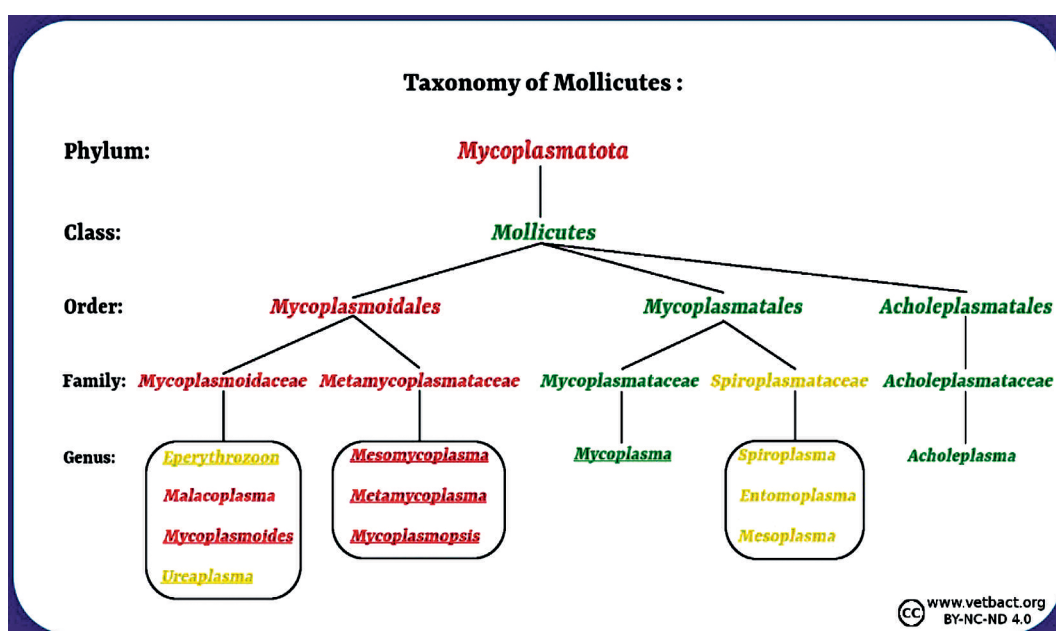
Таблица 1

История изучения микоплазменных инфекций

Table 1

History of the study of mycoplasma infections

Год / Year	Событие / Event	Авторы / Authors
1898	Первое описание возбудителя атипичной плевропневмонии крупного рогатого скота (впоследствии <i>Mycoplasma mycoides</i>) / The first description of the causative agent of atypical pleuropneumonia in cattle (later <i>Mycoplasma mycoides</i>)	E. Nocard, E. Roux
1910	Уточнение морфологии описанных микроорганизмов / Clarification of the morphology of the described microorganisms	J. Bordet
1929	Название «микоплазмы» / Name "mycoplasma"	J. Nowac
1937	Выделение <i>Mycoplasma hominis</i> из абсцесса большой вестибулярной железы / Isolation of <i>Mycoplasma hominis</i> from an abscess of the great vestibular gland	Dienes Edsall
1938	Первые случаи атипичной пневмонии у человека / First cases of atypical pneumonia in humans	H. Reimann
1943	Выявление антител к микоплазмам в реакции агглютинации / Detection of antibodies to mycoplasmas in agglutination test	J. Peterson
1944	Агент Итона (возбудитель атипичной пневмонии) / Eaton's agent (causative agent of atypical pneumonia)	M. Eaton
1954	Выделение Т-микоплазмы (<i>Ureaplasma urealyticum</i>) из уретры больного негонорейным уретритом / Isolation of T-mycoplasmas (<i>Ureaplasma urealyticum</i>) from the urethra of a patient with nongonorrheal urethritis	M. Shepard
1963	Название <i>Mycoplasma pneumoniae</i> / Name <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	R.M. Chanock
1995	Секвенирование генома <i>Mycoplasma genitalium</i> / Genome sequencing <i>Mycoplasma genitalium</i>	
1996	Секвенирование генома <i>Mycoplasma pneumoniae</i> / Genome sequencing <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
2001	Секвенирование генома <i>Ureaplasma urealyticum</i> / Genome sequencing <i>Ureaplasma urealyticum</i>	

Рис. 1. Современная классификация микоплазм (источник: <http://www.vetbact.org/displayextinfo/136>)Fig. 1. Modern classification of mycoplasmas (the source: <http://www.vetbact.org/displayextinfo/136>)

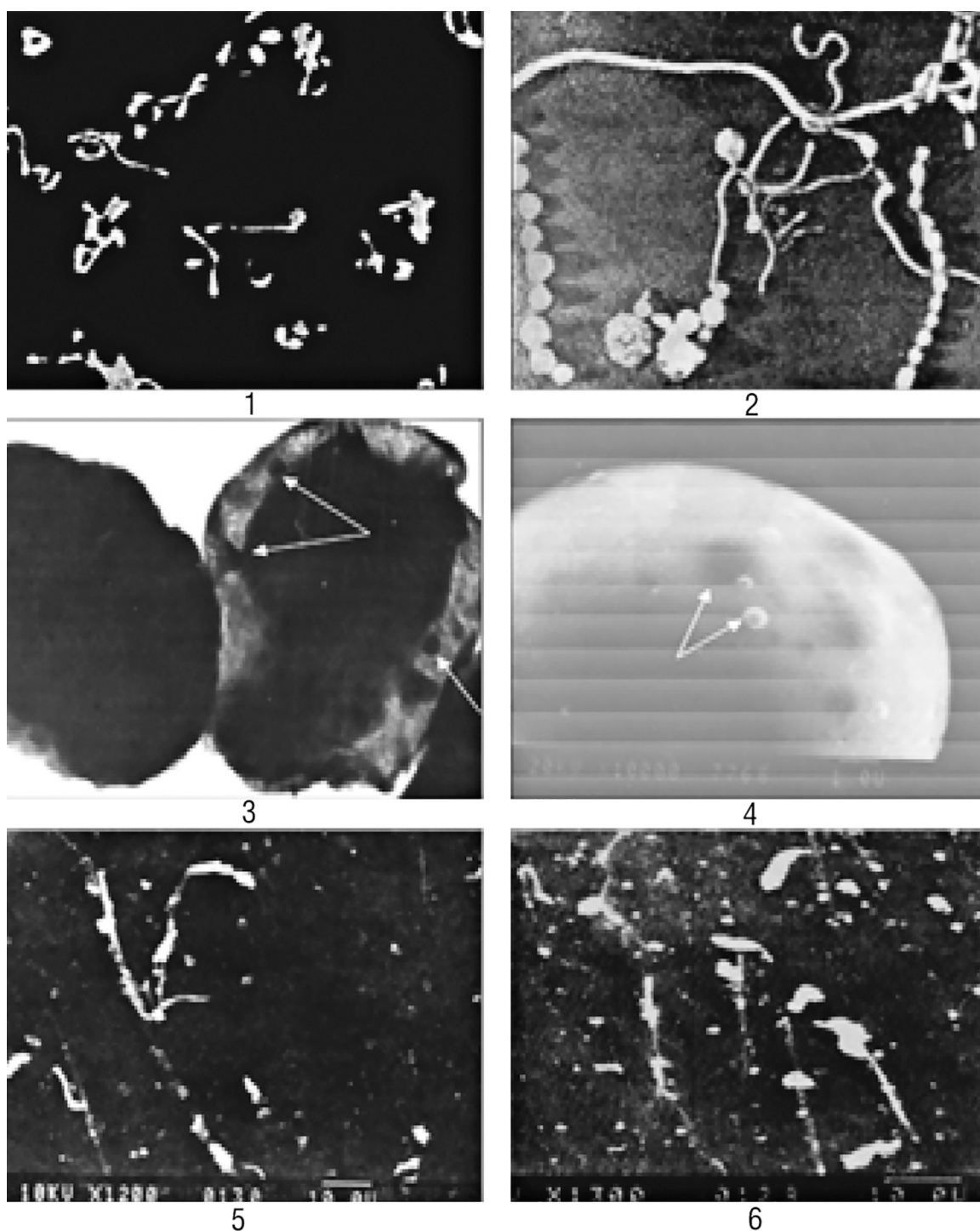


Рис. 2. Морфология микоплазм (Катола В.М., 2018). Сканирующая электронная микроскопия: 1 — растущие в питательном растворе микоплазмы бронхопневмонии крыс (микрофотография Е. Клейнбергер-Нобель, 1955); 2 — *M. mycoides* (по Брок, 1970, $\times 20\,000$); 3–4 — микоплазмы внутри и на поверхности спор *Penicillium canescens* (рисунок В.М. Катола, $\times 10\,000$); 5–6 — элементарные тельца L-форм бактерий и нитевидные формы в плазме крови больного прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких ($\times 1200$ и 1300 соответственно)

Fig 2. Morphology of mycoplasmas (Katola V.M., 2018). Scanning electron microscopy: 1 — rat bronchopneumonia mycoplasma growing in a nutrient solution (micrograph by E. Kleinberger-Nobel, 1955); 2 — *M. mycoides* (according to Brock, 1970, $\times 20\,000$); 3–4 — mycoplasmas inside and on the surface of *Penicillium canescens* spores (drawing V.M. Katola, $\times 10\,000$); 5–6 — elementary bodies of L-form bacteria and filamentous forms in the blood plasma of a patient with progressive fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis ($\times 1200$ and 1300 , respectively)

а в 2001 году определили нуклеотидную последовательность генома *U. urealyticum* [6]. Изучение их геномов легло в основу современных молекулярно-биологических методов диагностики микоплазмозов. Исторические вехи изучения микоплазменных инфекций представлены в таблице 1.

ТАКСОНОМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКОПЛАЗМ

Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа 16S рРНК, позволяет исследовать некоторые особенности эволюции молликут. Считается, что микоплазмы произошли около 65 млн лет назад от стрептококковой ветви грамположительных бактерий в результате дивергентной эволюции, связанной с паразитическим образом жизни. Микоплазмы относят к типу *Mycoplasmatota* (рис. 1). Тип *Mycoplasmatota* представлен одним классом *Mollicutes*, к которому относятся три порядка — *Mycoplasmatales*, *Mycoplasmoidales* и *Acholeplasmatales*. В порядок *Mycoplasmoidales* входит семейство *Mycoplasmoidaceae*, содержащее роды *Mycoplasmoides* (виды *M. pneumoniae*, *M. genitalium*) и *Ureaplasma* (виды *U. urealyticum*, *U. parvum*). Порядок *Mycoplasmoidales* включает также семейство *Metamycoplasmataceae*, к которому относится род *Metamycoplasma* (вид *M. hominis*). Именно эти микроорганизмы имеют основное медицинское значение, хотя в настоящее время описано более 255 видов микоплазм и 11 видов уреоплазм. Таким образом, согласно современной классификации, микоплазмы и уреоплазмы относятся к разным порядкам и разным семействам.

Морфологические свойства

Уникальной морфологической особенностью микоплазм, отличающей их от других прокариот, является отсутствие ригидной клеточной стенки [7]. Это обуславливает целый ряд их биологических свойств, в частности полиморфизм (рис. 2). У микоплазм описаны крупные и мелкие шаровидные, эллипсообразные, дисковидные, колбоподобные, палочковидные, нитевидные, ветвящиеся нити разной длины и другие причудливые формы [4]. Полиморфизм микоплазм связан с отсутствием пептидогликана и его заменителей, стабилизирующих форму клеток. Эти бактерии окружены только трехслойной цитоплазматической мембраной, которая поддерживает осмотическую прочность клетки, но не обеспечивает постоянной морфологии. В отличие от других прокариот, в цитоплазматической мембране микоплазм содержится большое количество стеролов, которые сам микроорганизм синтезировать не может. Стероиды придают цитоплазматической мембране стабильность, делая ее более прочной и жесткой. Отсутствие пептидогликана обуславливает также природную устойчивость микоплазм к бета-лактамам антибиотикам. Возбудители микоплазмозов являются самыми мелкими бактериями, размер которых варьирует от 0,1 до 0,6 микронметра, что дает им возможность проходить через бактериальные фильтры диаметром 0,22 микронметра. Характерной особенностью ми-

коплазм является наличие минимального набора органелл, в который входят только цитоплазматическая мембрана, нуклеоид и рибосомы. Микоплазмы не образуют спор, не имеют жгутиков, некоторые способны образовывать микрокапсулу. По Граму окрашиваются отрицательно.

Несмотря на отсутствие жгутиков, некоторые микоплазмы способны к передвижению. В течение долгого времени считалось, что бактерии, в отличие от эукариотических клеток, не имеют цитоскелета. Однако в дальнейшем было показано, что похожие на цитоскелет структуры формируются во время деления и роста практически у всех бактерий. Не являются исключением и микоплазмы. Цитоскелетоподобные структуры микоплазм могут обеспечивать их подвижность. Так, спироплазмы, имеющие извитую форму, могут сгибаться, ползать и плавать, вращаясь как штопор, однако в отличие от спирохет они не имеют эндофлагелл. Вместо последних спироплазмы используют особые закрученные в спираль белковые нити, вторичная структура которых обеспечивается актиноподобным белком. Среди микоплазм встречаются подвижные и неподвижные варианты. Первые передвигаются, скользя по твердой поверхности. Самой быстрой из них является *Mycoplasma (Mesomycoplasma) mobile*, скорость движения которой по стеклу достигает 2,0–4,5 мкм в секунду. Цитоскелет этого микроорганизма по внешнему виду напоминает медузу.

Для большинства видов микоплазм характерно низкое соотношение Г + Ц пар в ДНК (около 30%). Исключением является *M. pneumoniae*, у которой этот показатель составляет 38,6–40%. Наименьшее соотношение Г + Ц среди всех бактериальных геномов выявлено у *U. urealyticum* (25,5%). Теоретический минимум содержания Г + Ц, необходимый для кодирования белков с нормальным набором аминокислот, составляет 26%, в связи с чем микоплазмы находятся на «границе жизни».

Культуральные и биохимические свойства

По типу дыхания микоплазмы относятся к факультативным анаэробам, за исключением *M. pneumoniae*, которая является строгим аэробом. Минимальное для клетки количество генетической информации микоплазм обуславливает, соответственно, и минимальное количество метаболических путей, что определяет их зависимость от клеток хозяина. Все изученные к настоящему времени микоплазмы характеризуются укороченными дыхательными цепями с флавиновыми окончаниями, что исключает окислительное фосфорилирование как механизм генерации АТФ. Предполагается, что в качестве основного источника АТФ неферментирующие микоплазмы используют расщепление аргинина по пути аргининдигидролазы. Уреоплазмы обладают уникальной среди живых организмов потребностью в мочеvine. Поскольку они не являются гликолитическими и не имеют пути аргининдигидролазы, было высказано предположение, а позже доказано экспериментально, что АТФ генерируется за счет электрохимического градиента, образуемого аммиаком, высвобождае-

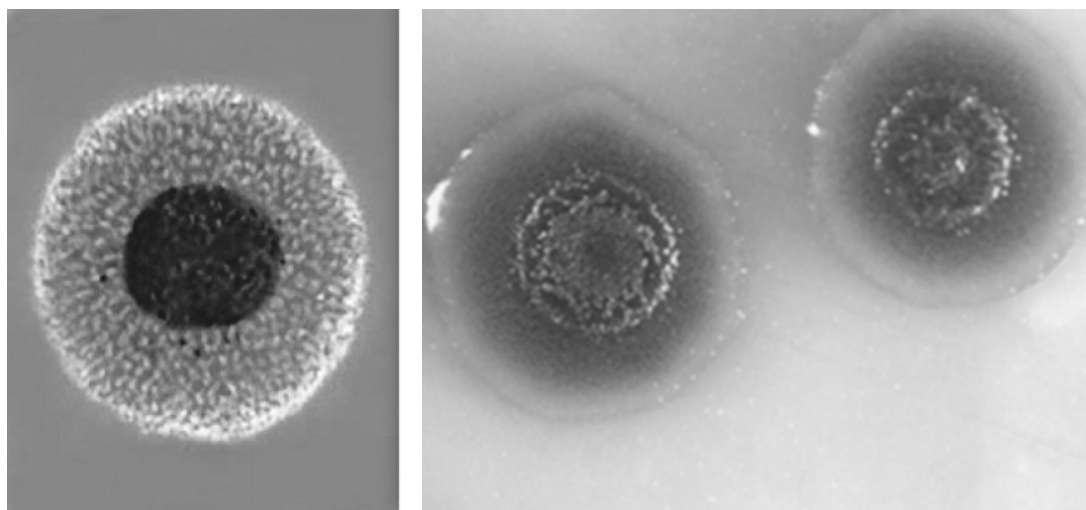


Рис. 3. Колонии микоплазм, похожие на яичницу-глазунью. Микрофотография, увеличение $\times 100$
 Fig. 3. Colonies of mycoplasmas, similar to fried eggs. Microphotography, magnification $\times 100$



Рис. 4. Сферические колонии *M. genitalium* после 10 дней инкубации. Микрофотография, увеличение $\times 100$ (Ken B. Waites et al., 2023)
 Fig. 4. Spherical colonies of *M. genitalium* after 10 days of incubation. Microphotography, magnification $\times 100$ (Ken B. Waites et al., 2023)

мым во время внутриклеточного гидролиза мочевины уреазой организма.

У микоплазм описано множество способов размножения (фрагментация, бинарное деление, почкование), при этом часть образовавшихся клеток оказывается нежизнеспособной. Как было отмечено выше, микоплазмы являются самыми мелкими из известных клеточных организмов, с размерами даже меньшими, чем теоретический предел самостоятельного воспроизводства клеток на питательной среде (0,15–0,20 мкм для сферических клеток и 13 мкм в длину, 20 нм в диаметре для нитевидных). Ограниченные биосинтетические возможности микоплазм обуславливают чрезвычайную требовательность этих микроорганизмов к условиям культиви-

вания и питательным средам. Для их выращивания используют питательные среды, обогащенные предшественниками нуклеиновых кислот, белков и липидов. Особенно характерна зависимость микоплазм от стеролов (холестерина и его производных) и жирных кислот, при этом холестерин доминирует среди липидов, стабилизируя цитоплазматическую мембрану микоплазм. В инфицированном организме микоплазмы получают стеролы в клетках хозяина и по праву считаются мембранными паразитами. Они способны сливаться с мембранами клеток и внедряться в них, что было установлено при помощи конфокальной электронной микроскопии. Для культивирования микоплазм используют среды, обогащенные сывороткой крови лошади, дрожжевым экстрактом, аргинином, мочевиной, глюкозой, набором витаминов и аминокислот. Рост микоплазм медленный, от 24–48 часов для *U. urealyticum* и до 3–5 дней для других видов микоплазм. Температурный оптимум для их культивирования составляет 37 °С. Для подавления посторонней микрофлоры используют пенициллин и его аналоги (при культивировании микоплазм) или линкомицин (при культивировании уреоплазм). Большинство микоплазм хорошо растут в атмосфере, состоящей из 95% азота и 5% углекислого газа.

В связи с малыми размерами и отсутствием ригидной клеточной стенки большинство микоплазм способны проникать с поверхности агара в промежутки между его нитями и размножаться внутри агара. Через 18 часов под поверхность среды формируется маленькая сферическая колония, которая через 24–48 часов инкубации достигает поверхностной водной пленки, при этом образуются две зоны роста — мутный гранулярный центр, врастающий в агар, и плоская ажурная полупросвечивающаяся периферия, что придает колониям характерный внешний вид яичницы-глазуньи (рис. 3). Колонии мелкие и видны на малом увеличении микроскопа ($\times 100$), у микоплазм их диаметр равен 0,1–0,3 мм (рис. 4), размер колоний уреоплазм еще меньше.

Таблица 2

Биохимические свойства микоплазм

Table 2

Biochemical properties of mycoplasmas

Виды микоплазм / Mycoplasmas spp.	Метаболизм / Metabolism			Пленки на поверхности среды / Films on the surface of the medium	Фосфатазная активность / Phosphatase activity	Гидролиз казеина / Casein hydrolysis	Редукция тетразолиума / Tetrazolium reduction	Взаимодействие с эритроцитами / Interaction with red blood cells	
	глюкозы / glucose	аргинина / arginine	мочевины / urea					Гемадсорбция / Hemad sorption	Гемолиз и геммагглютинация / Hemolysis and hemagglutination
<i>M. pneumoniae</i>	+	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>M. hominis</i>	–	+	–	–	–	–	–	–	–
<i>M. genitalium</i>	+	–	–	–	–	–	Слабая в аэробных условиях, в анаэробных — отсутствует / Weak under aerobic conditions, in anaerobic — absent	+	–
<i>M. fermentans</i>	+	+	–	+	+	–	В аэробных условиях –, в анаэробных + / Under aerobic conditions –, under anaerobic +	–	β-гемолиз эритроцитов барана – / β-hemolysis of sheep erythrocytes –
<i>M. penetrans</i>	+	+	–	–	+	–	В аэробных условиях +, в анаэробных – / Under aerobic conditions +, under anaerobic conditions –	+	Слабые / Weak
<i>Ureaplasma</i> spp.	–	–	+	–	+	+	–	+	Эритроциты кролика +, морской свинки + / Erythrocytes of a rabbit +, guinea pig +

В полужидком агаре колонии выглядят как небольшие пушинки. В бульоне микоплазмы дают опалесценцию, выросшие бульонные культуры уреоплазм остаются прозрачными, и рост выявляют по изменению цвета индикатора.

Микоплазмы обладают низкой биохимической активностью, определяющуюся видовой и штаммовой принадлежностью. В настоящее время выделяют две группы микоплазм.

1. Разлагающие с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, маннозу, фруктозу, крахмал и гликоген.

2. Восстанавливающие соединения тетразолиума, окисляющие глутамат и лактат, но не ферментирующие углеводы.

Представители рода *Ureaplasma* spp. обладают высокой уреазной активностью и расщепляют мочевину, инертны к сахарам, не восстанавливают диазакрасители, каталаза-отрицательны. Важной особенностью метаболизма мико-

плазм является способность продуцировать насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Для дифференцировки выделенных штаммов микоплазм крайне важным является определение ряда биохимических признаков, таких как фосфатазная, протеолитическая и фосфолипазная активность. Кроме этого, используют тесты на редукцию тетразолиума, отношение к эритроцитам и другие биохимические реакции (табл. 2).

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА

Микоплазмы имеют сложную и полиморфную антигенную структуру, имеющую видовые различия и определяемую высокой частотой спонтанных и индуцированных мутаций. В связи с отсутствием клеточной стенки, основные антигены этих микроорганизмов представлены антигенами цитоплазматиче-

ской мембраны и некоторыми поверхностными структурами. Мембранные антигены микоплазм многочисленны и разнообразны. По химической природе это белки, полисахариды и липиды. Наибольшей иммуногенностью обладают поверхностные антигены, включающие углеводы в составе сложных гликолипидных, липогликановых и гликопротеиновых комплексов. Антигенная структура может меняться после многократных пассажей на бесклеточных питательных средах. Так, у *M. hominis* в мембране содержится более 9 интегральных белков, из которых только два постоянно присутствуют у всех штаммов. Среди уреоплазм выделяют более 16 серовариантов, различающихся по антигенной структуре поверхностных полипептидов. Интересно, что некоторые виды микоплазм имеют капсулу полисахаридной природы, что подчеркивает антигенное разнообразие этих микроорганизмов и способствует устойчивости к фагоцитарной реакции. Некоторые из мембранных антигенов микоплазм изучены и охарактеризованы подробно. К ним относятся антиген P1 *M. pneumoniae* с молекулярной массой 168 кД и Ра — антиген *M. genitalium*, имеющий молекулярную массу 140 кД. Именно эти антигены соответствующих видов микоплазм являются основными иммуногенами. Антигены цитоплазмы менее разнообразны и иммуногенны по сравнению с мембранными антигенами, имеют сходство у разных видов микоплазм, в связи с чем для получения иммунных сывороток и идентификации не используются. Некоторые антигены микоплазм имеют сходство с клетками и тканями организма человека и вызывают различные иммуномодулирующие эффекты (суперантигенность), что, безусловно, играет роль в вирулентности микоплазм и патогенезе вызываемых ими инфекций.

Факторы вирулентности

Патогенность микоплазм является в настоящее время предметом оживленных дискуссий, отраженных во многих публикациях, посвященных вопросам вирулентности этих микроорганизмов и ее факторам. Частое выявление *M. hominis* и *U. urealyticum* у людей без каких-либо клинических симптомов затрудняет решение вопроса о роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболеваний. Болезнетворность безоговорочно признается для *M. pneumoniae* и *M. genitalium*, в то время как *M. hominis* и *U. urealyticum* являются условно-патогенными видами, способными при определенных условиях вызывать инфекционный процесс. Остальные виды микоплазм, скорее всего, представляют собой безвредные комменсалы слизистых оболочек. В то же время имеются данные о том, что микоплазмы высвобождают белок DnaK, один из семейства белков-шаперонов [28]. Этот белок нарушает способность инфицированной микоплазмой клетки восстанавливать повреждения ДНК за счет уменьшения активности важных клеточных белков, участвующих в ее репарации и противораковой активности, таких как p53, увеличивая таким образом риск развития рака. Белок DnaK может также проникать в неинфицированные клетки, находящиеся рядом. Интересно отметить, что через подавление p53 DnaK также

снижает эффективность противораковых препаратов [28], что подчеркивает сложность и неоднозначность механизмов взаимодействия микоплазм и клеток хозяина и важность их изучения.

Микоплазмы являются мембранными паразитами. Основным фактором вирулентности этих прокариот является способность прикрепляться к клеткам хозяина. Некоторые виды имеют специальные органеллы, в которых структурно и функционально скооперированы белки-адгезины для связывания с клеткой. У других видов специальные органеллы отсутствуют и функцию адгезинов выполняют любые участки поверхности клетки, содержащие соответствующие белки. Так, у *M. pneumoniae* и *M. genitalium* эту функцию выполняют белки P1 и P140 соответственно. Уже через 24 часа после заражения *M. pneumoniae* начинается прилипание микоплазмы к эпителию дыхательных путей. Этот механизм защищает микроорганизм от действия мукоцилиарного клиренса и считается началом болезни. Микоплазма имеет «органеллу прикрепления», которая не только плотно связывает ее с клеткой хозяина, но и обеспечивает скользящие движения. Погружаясь между ресничками, она вызывает слущивание эпителиальных клеток. Недавно раскрыт уникальный механизм скольжения микоплазмы и описано строение «органеллы прикрепления», которая представляет собой мембранный выступ на переднем полюсе клетки и состоит из 15 белков. На поверхности находится P1-адгезин, трансмембранный белок (168 кДа).

Скорость скользящего движения микоплазмы в среднем 0,2–0,5 мкм/с, но может достигать 1,5–2 мкм/с, т. е. микроорганизм проходит длину клетки в секунду. Адгезины некоторых микоплазм гетерогенны по строению и функциям. Так, например, по некоторым свойствам белка P1 микоплазмы подразделены на 8 групп, с чем могут быть связаны различия в патогенности разных штаммов. Кроме этих белков, описаны и другие — P32, HMW1, HMW2, HMW3 (у *M. genitalium*), липопротеины P120, P50, P60 (у *M. hominis*), белок MBA (у *U. urealyticum*). Адгезины микоплазм богаты пролином, который усиливает взаимодействие с клеткой, и являются иммуногенами. Микоплазмы взаимодействуют с несколькими типами рецепторов на клетке хозяина: сиалированными олигосахаридами, к которым имеют наивысшее сродство и которыми богат эпителий, гликопротеинами без сиалиновой кислоты и сульфатированными гликолипидами. Очень важной и интересной особенностью микоплазм представляется их способность при адсорбции на эритроцитах вызывать гемолиз за счет выделения перекиси водорода, возможно, за исключением уреоплазм, при этом самая высокая гемолитическая активность выявлена у *M. pneumoniae*. У большинства других патогенных бактерий гемолизины имеют белковую или липидную природу. Это подчеркивает уникальность микоплазм и их высокие адаптационные возможности, несмотря на ограниченность генома.

Проникновение и адгезия, несомненно, являются фундаментальными этапами инфекционного процесса, от которых

зависит дальнейшее развитие заболевания. Однако при реализации только высокой адгезивной способности микоплазмы вряд ли бы смогли преодолеть клеточно-тканевый барьер и иммунные факторы организма. Некоторые виды микоплазм способны к продукции ферментов агрессии, вызывающих деструкцию клеток. Так, микоплазмы продуцируют нейроминидазу, оказывающую влияние на рецепторный аппарат клетки и межклеточные контакты. Разнообразные протеазы вызывают дегрануляцию клеток, расщепляют незаменимые аминокислоты, например аргинин, что может вести к апоптозу. Отдельного внимания заслуживают IgA-протеазы, разрушающие иммуноглобулины класса А, лишая их защитных свойств. Среди ферментов вирулентности особого внимания заслуживают фосфолипаза А и аминопептидазы, гидролизующие фосфолипиды клеточных мембран, в частности клеток плаценты и плода (*M. hominis* и

U. urealyticum). Среди прочих ферментов следует упомянуть РНК-азы [3], ДНК-азы и тимидинкиназы, нарушающие метаболизм нуклеиновых кислот в клетках организма. Разрушение нуклеиновых кислот приводит к нестабильности генома. ДНК-азы *U. urealyticum* разрушают ДНК сперматозоидов, эндонуклеаза Р40 *Mycoplasma (Malacoplasma) penetrans* индуцирует апоптоз в лимфоцитах и моноцитах периферической крови человека. Высказывается предположение, что патогенез микоплазмозов связан с нарушением транскрипции в клетках при воздействии микоплазменных РНК-полимераз. Кроме ферментов, микоплазмы способны к продукции метаболитов, обладающих цитотоксическим действием. К таким метаболитам относятся аммиак и кислые продукты, вследствие чего повышается рН и наблюдается деструкция инфицированных клеток. Продукция перекиси водорода и образование супероксидных анионов, как было отмечено выше,

Таблица 3

Факторы вирулентности микоплазм

Table 3

Mycoplasma virulence factors

Факторы вирулентности / Virulence factors	Вызываемый эффект / Effect caused
Адгезины (P1 и др.) / Adhesins (P1, etc.)	Прикрепление к клеткам / Attachment to cells Мембранный паразитизм / Membrane parasitism
Нейраминидаза / Neuraminidase	Действие на рецепторы клеток и межклеточные контакты / Effect on cell receptors and intercellular contacts
Фосфолипаза А / Phospholipase A	Разрушение мембран клеток / Destruction of cell membranes
IgA-протеаза / IgA-protease	Расщепление IgA, снижение защитной функции / IgA breakdown, decreased protective function
Протеазы / Protease	Дегрануляция клеток, расщепление незаменимых аминокислот / Cell degranulation, breakdown of essential amino acids
ДНК-аза / DNAase	Дестабилизация клеточного генома, разрушение ДНК сперматозоидов, индукция апоптоза / Destabilization of the cellular genome, destruction of sperm DNA, induction of apoptosis
РНК-аза / RNAase	Нарушение процессов транскрипции в клетках / Disruption of transcription processes in cells
Токсичные метаболиты (аммиак, кислоты) / Toxic metabolites (ammonia, acids)	Повышение рН, деструкция клеток / Increased pH, cell destruction
Гемолизины (перекись водорода, супероксидные анионы) / Hemolysins (hydrogen peroxide, superoxide anions)	Гемолиз эритроцитов / Hemolysis of red blood cells
Белковые субстанции («эндотоксины» микоплазм) / Protein substances ("endotoxins" of mycoplasmas)	Повреждение ресничек эпителия, дезактивация нейтрофилов / Damage to epithelial cilia, deactivation of neutrophils
Антигенная мимикрия / Antigenic mimicry	Персистенция в организме, аутоиммунные процессы / Persistence in the body, autoimmune processes
Суперантиген / Superantigen	Иммунные повреждения клеток и тканей цитокинами / Immune damage to cells and tissues by cytokines
Экзотоксин CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) / Exotoxin (CARDS-toxin)	Цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта, аллергизация / Cytotoxic effect on the epithelium of the respiratory tract, allergization



приводит к гемолизу эритроцитов. Существует мнение, что микоплазмы способны к инвазии, механизмы которой в настоящее время не изучены. Предполагается, что микоплазмы способны сливаться с клеточной мембраной и проникать в перинуклеарную область. Такие микоплазмы называют «фьюзогенные», например *Mycoplasma (Mycoplasmopsis) fermentans*, способные вызывать реорганизацию цитоскелета клетки. Сегодня известно о наличии у микоплазм белковых субстанций (в литературе их называют «эндотоксины» микоплазм), повреждающих мерцательный эпителий дыхательных путей и нейтрофилы. Такие субстанции описаны у *M. pneumoniae* и *M. fermentans*. Последнее десятилетие исследования по изучению патогенности *M. pneumoniae* позволили выделить уникальный для микоплазм специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin), который вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек. CARDS-токсин обладает прямым цитотоксическим действием на эпителий слизистой оболочки респираторного тракта и вызывает обширные зоны перибронхиального и периваскулярного воспаления. Была выявлена прямая зависимость между количеством CARDS-токсина, выделяемого *M. pneumoniae*, и тяжестью поражения легочной ткани [2]. Интересно, что CARDS-токсин обладает сходством с экзотоксином *Bordetella pertussis* [16, 24]. Цитотоксическое действие CARDS-токсина проявляется рядом катаральных симптомов, наблюдаемых при острых респираторных вирусных инфекциях. Описаны случаи молниеносного течения микоплазменной инфекции с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома у маленьких детей [2] и пожилых людей, которые ассоциируют с действием CARDS-токсина [2, 26]. В экспериментах было показано, что рекомбинантный CARDS-токсин способствует развитию мощного аллергического воспаления в легких, гиперпродукции цитокинов, что говорит о возможной роли *M. pneumoniae* в патогенезе бронхиальной астмы [2, 14]. Микоплазмы способны длительно персистировать в фагоцитах (лейкоцитах, макрофагах) благодаря наличию у некоторых штаммов микрокапсулы, а также антигенов, перекрестно реагирующих с антигенами тканей человека («антигенная мимикрия»). У некоторых микоплазм (*Mycoplasma (Metamycoplasma) arthritidis*) выявлены суперантигены, вызывающие неспецифическую поликлональную пролиферацию лимфоцитов и массивный выброс цитокинов (интерлейкинов 6, 8 и 12, фактора некроза опухоли и др.), что приводит к токсическому шоку, поражению суставов, некрозам и вторичному иммунодефициту. Многочисленные факторы вирулентности микоплазм представлены в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микоплазмология не случайно является самостоятельным разделом медицинской микробиологии со своей стратегией и

разнообразными методами исследования, лежащими в основе лабораторной диагностики микоплазменных инфекций. Безусловно, с клинической патологией наиболее убедительно ассоциированы урогенитальные и респираторные микоплазмы, в то же время сложность и неоднозначность механизмов взаимодействия микоплазм с клетками хозяина говорит об их возможной роли в целом ряде других заболеваний, в том числе серьезной системной патологии. Уникальная морфология и имеющийся у микоплазм широкий набор факторов вирулентности обуславливают экологическую пластичность этих патогенов, их способность вызывать микст-инфекции совместно с бактериями и вирусами, появление антибиотикорезистентных штаммов, а также возможность выступать в роли пускового фактора в развитии иммунопатологии и онкологических заболеваний.

Таким образом, дальнейшее изучение биологических свойств микоплазм, особенностей их метаболизма и взаимодействия с макроорганизмом будет способствовать не только совершенствованию методов лабораторной диагностики микоплазменных инфекций, но и расшифровке тонких механизмов патогенеза развития ряда крайне важных и актуальных для медицины заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганова А.Н. Молекулярные основы устойчивости патогенных для человека микоплазм к фторхинолонам. Инфекция и иммунитет. 2017; 7(3): 231–44.
2. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей. РМЖ. 2017; 5: 327–34.

3. Ильинская О.Н., Сокурено Ю.В., Ульянова В.В. и др. Рибонуклеотическая активность микоплазм. Микробиология. 2014; 83(3): 320–7.
4. Катол В.М. Микоплазмы: биология, распространение и роль в патологии. Бюллетень патологии и физиологии дыхания. 2018; 1(69): 50–4.
5. Потекаев Н.Н., Кисина В.И., Романова И.В. и др. Современное состояние проблемы *Mycoplasma genitalium*-инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 3: 12–21.
6. Романовская О.Ф., Астапов А.А., Романова О.Н. Микоплазменная инфекция у детей. 2018; 36.
7. Спичак Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(6): 128–33.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В. Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64(7-8): 75–83.
9. Чернова О.А., Чернов В.М., Трушин М.В. Микоплазмология. 2008; 31.
10. Шалунова Н.В., Волкова Р.А., Волгин А.П. и соавт. Микоплазмы — контаминанты клеточных культур. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016; 6(3): 151–60.
11. Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В. и др. *Mycoplasma genitalium*: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24(1): 52–60.
12. Brunner H., James W.D., Horswood R.L., Chanock R.M. Measurement of *Mycoplasma pneumoniae* mycoplasmacidal antibody in human serum. J. Immunol. 1972; 108(6): 1491–8.
13. Chanock R.M., Hayflick L., Barile M.F. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1962; 48: 41–9.
14. Chu H.W., Jeyaseelan S., Rino J.G. et al. TLR2 signaling is critical for *Mycoplasma pneumoniae*-induced airway mucin expression. J Immunol. 2005; 174(9): 5713–9.
15. Edelstein I.A., Romanov A.V., Kozlov R.S. Development of a Real-Time PCR Assay for Detection of Macrolide Resistance Mutations in *Mycoplasma genitalium* and Its Application for Epidemiological Surveillance in Russia. Microbial Drug Resistance. 2023; 29(3): 69–77.
16. Kannan T.R., Coalson J.J., Cagle M. et al. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. J Infect Dis. 2011; 204(10): 1596–1604.
17. Laidlaw P.P., Elford W.J. A new group of filtrable organisms. Proc. Roy. Soc. London B. 1936; 120(818): 292–303.
18. Monroe D. Eaton, Gordon Meiklejohn, and William van Herick. J Exp Med. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. 1944; 79(6): 649–68.
19. Nocard E., Roux E. et al. Le microbe de la peripneumonie. Ann. Inst. Pasteur. 1898; 12: 240–62.
20. Nocard Roux. The microbe of pleuropneumonia. Rev Infect Dis. 1990; 12(2): 354–8.
21. Peterson O.L., Ham T.H., Finland M. Cold agglutinins (autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias. Science. 1943; 97(2511): 167.
22. Shepard M.C. Visualization and morphology of PPLO in clinical material. J. Bacteriol. 1957; 73(2): 162–71.
23. Shepard M.C., Lunceford C.D., Ford D.K. et al. *Ureaplasma urealyticum* gen. nov., sp. nov.: Proposed nomenclature for the human T (T-strain) mycoplasma. Int. J. Syst. Bacteriol. 1974; 24(2): 160–71.
24. Tablan O., Reyes M.P. Chronic intestinal pulmonary fibrosis following *Mycoplasma pneumoniae*. Amer. J. Med. 1985; 79(2): 268–70.
25. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. Mycoplasmas in human genitourinary infections. The Mycoplasmas. Eds J.G. Tully, R.F. Whitcomb. New York. 1979; 2: 308–66.
26. Techasaensiri C., Tagliabue C., Cagle M. et al. Variation in colonization, ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin, and pulmonary disease severity among *Mycoplasma pneumoniae* strains. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182 (6): 797–804.
27. Waites K.B., Crabb D.M., Ratliff A.E. et al. Latest Advances in Laboratory Detection of *Mycoplasma genitalium*. J. Clin. Microbiol. 2023; 61(3): DOI: 10.1128/jcm.00790-21.
28. Zella D., Curreli S., Benedetti F., Krishnan S. et al. Mycoplasma promotes malignant transformation in vivo, and its DnaK, a bacterial chaperon protein, has broad oncogenic properties. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1821037116>.

REFERENCES

1. Vaganova A.N. Molekulyarnyye osnovy ustoychivosti patogennykh dlya cheloveka mikoplazm k ftorkhinolonam. [Molecular basis of resistance of human pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones]. Infektsiya i immunitet. 2017; 7(3): 231–44. (in Russian).
2. Mikoplazmennaya infektsiya u detey. [Mycoplasma infection in children]. RMZH. 2017; 5: 327–34. (in Russian).
3. Il'inskaya O.N., Sokurenko Yu.V., Ul'yanova V.V. i dr. Ribonukleoticheskaya aktivnost' mikoplazm. [Ribonucleotidic activity of mycoplasmas]. Mikrobiologiya. 2014; 83(3): 320–7. (in Russian).
4. Katola V.M. Mikoplazmy: biologiya, rasprostraneniye i rol' v patologii. [Mycoplasmas: biology, distribution and role in pathology]. Byulleten' patologii i fiziologii dykhaniya. 2018; 1(69): 50–4. (in Russian).
5. Potekayev N.N., Kisina V.I., Romanova I.V. i dr. Sovremennoye sostoyaniye problemy Mycoplasma genitalium-infektsii. [Current state of the problem of Mycoplasma genitalium-infections]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018; 3: 12–21. (in Russian).
6. Romanovskaya O.F., Astapov A.A., Romanova O.N. Mikoplazmennaya infektsiya u detey. [Mycoplasma infection in children]. 2018; 36. (in Russian).
7. Spichak T.V. Respiratornaya mikoplazmennaya infektsiya u detey: naskol'ko my prodvinulis' v reshenii problem? [Respiratory mycoplasma infection in children: how far have we progressed in solving the problems?]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2015; 94(6): 128–33. (in Russian).
8. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Mikoplazmennaya infektsiya v patologii cheloveka i rol' antibakterial'nykh preparatov. [Mycoplasma infection in human pathology and the role of antibacterial drugs]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 64(7-8): 75–83. (in Russian).



9. Chernova O.A., Chernov V.M., Trushin M.V. Mikoplazmologiya. [Mycoplasma]. 2008; 31. (in Russian).
10. Shalunova N.V., Volkova R.A., Volgin A.R. i soavt. Mikoplazmy — kontaminanty kletchnykh kul'tur. Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye. [Mycoplasmas are contaminants of cell cultures. Biological products. Prevention, diagnosis, treatment]. 2016; 6(3): 151–60. (in Russian).
11. Eydel'shteyn I.A., Rudneva N.S., Romanov A.V. i dr. Mycoplasma genitalium: monitoring rasprostraneniya mutatsiy, svyazannykh s rezistentnost'yu k makrolidam v Rossii. [Mycoplasma genitalium: monitoring the spread of mutations associated with resistance to macrolides in Russia]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya terapiya. 2022; 24(1): 52–60. (in Russian).
12. Brunner H., James W.D., Horswood R.L., Chanock R.M. Measurement of *Mycoplasma pneumoniae* mycoplasmacidal antibody in human serum. J. Immunol. 1972; 108(6): 1491–8.
13. Chanock R.M., Hayflick L., Barile M.F. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1962; 48: 41–9.
14. Chu H.W., Jeyaseelan S., Rino J.G. et al. TLR2 signaling is critical for *Mycoplasma pneumoniae*-induced airway mucin expression. J Immunol. 2005; 174(9): 5713–9.
15. Edelstein I.A., Romanov A.V., Kozlov R.S. Development of a Real-Time PCR Assay for Detection of Macrolide Resistance Mutations in *Mycoplasma genitalium* and Its Application for Epidemiological Surveillance in Russia. Microbial Drug Resistance. 2023; 29(3): 69–77.
16. Kannan T.R., Coalson J.J., Cagle M. et al. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. J Infect Dis. 2011; 204(10): 1596–1604.
17. Laidlaw P.P., Elford W.J. A new group of filtrable organisms. Proc. Roy. Soc. London B. 1936; 120(818): 292–303.
18. Monroe D. Eaton, Gordon Meiklejohn, and William van Herick. J Exp Med. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. 1944; 79(6): 649–68.
19. Nocard E., Roux E. et al. Le microbe de la peripneumonie. Ann. Inst. Pasteur. 1898; 12: 240–62.
20. Nocard Roux. The microbe of pleuropneumonia. Rev Infect Dis. 1990; 12(2): 354–8.
21. Peterson O.L., Ham T.H., Finland M. Cold agglutinins (autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias. Science. 1943; 97(2511): 167.
22. Shepard M.C. Visualization and morphology of PPLO in clinical material. J. Bacteriol. 1957; 73(2): 162–71.
23. Shepard M.C., Lunceford C.D., Ford D.K. et al. *Ureaplasma urealyticum* gen. nov., sp. nov.: Proposed nomenclature for the human T (T-strain) mycoplasma. Int. J. Syst. Bacteriol. 1974; 24(2): 160–71.
24. Tablan O., Reyes M.P. Chronic intestinal pulmonary fibrosis following *Mycoplasma pneumoniae*. Amer. J. Med. 1985; 79(2): 268–70.
25. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. Mycoplasmas in human genitourinary infections. The Mycoplasmas. Eds J. G. Tully, R.F. Whitcomb. New York. 1979; 2: 308–66.
26. Techasaensiri C., Tagliabue C., Cagle M. et al. Variation in colonization, ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin, and pulmonary disease severity among *Mycoplasma pneumoniae* strains. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182 (6): 797–804.
27. Waites K.B., Crabb D.M., Ratliff A.E. et al. Latest Advances in Laboratory Detection of *Mycoplasma genitalium*. J. Clin. Microbiol. 2023; 61(3): DOI: 10.1128/jcm.00790-21.
28. Zella D., Curreli S., Benedetti F., Krishnan S. et al. Mycoplasma promotes malignant transformation in vivo, and its DnaK, a bacterial chaperon protein, has broad oncogenic properties. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1821037116>.

DOI: 10.56871/RBR.2023.83.49.013
УДК 929+351.854+611+616-094

КАРЕЛИНА НАТАЛЬЯ РАФАИЛОВНА — ВЫДАЮЩИЙСЯ СОВЕТСКИЙ И РОССИЙСКИЙ УЧЕНЫЙ-АНАТОМ

© Линард Юрьевич Артюх¹, Ирина Николаевна Соколова¹, Ольга Юрьевна Смирнова¹,
Аида Равильевна Хисамутдинова¹, Елена Вениаминовна Торопкова²,
Ирина Ивановна Могилева¹, Александр Александрович Миронов³,
Андрей Глебович Васильев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Институт молекулярной онкологии, лаборатория электронной микроскопии. Италия, 20139, Милан, Виа Адамелло, д. 16

Контактная информация: Линард Юрьевич Артюх — ассистент кафедры анатомии человека СПбГПМУ. E-mail: l-artyukh@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-6306-2661 SPIN: 9489-1060

Для цитирования: Артюх Л.Ю., Соколова И.Н., Смирнова О.Ю., Хисамутдинова А.Р., Торопкова Е.В., Могилева И.И., Миронов А.А., Васильев А.Г. Карелина Наталья Рафаиловна — выдающийся советский и российский ученый-анатом // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 116–127. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.83.49.013>

Поступила: 28.09.2023

Одобрена: 06.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. В ноябре 2023 г. исполнилось 80 лет Наталье Рафаиловне Карелиной — доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, члену правления Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России. Наталья Рафаиловна — выпускница Ленинградского педиатрического медицинского университета. С 1967 г. работает врачом-педиатром, а с 1970 г. — ассистентом кафедры анатомии человека. В 1980 г. успешно защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук, а в 1994 г. — доктора наук. С 1995 по 2000 г. Наталья Рафаиловна занимает должность профессора кафедры морфологии Института медицинского образования в составе Новгородского университета им. Ярослава Мудрого, с 2000 по 2003 гг. заведует ею. Деятельность профессора Карелиной на тот период не ограничивается кафедрой: с 1995 по 1997 г. она является проректором по науке, а с 1997 по 2000 г. — деканом лечебного и стоматологического факультетов. В 2003 г. избрана на должность заведующей кафедрой анатомии человека Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии. В период 2013–2014 гг. занимает пост декана факультета дополнительного и профессионального образования. Н.Р. Карелина является научным руководителем девяти кандидатских диссертаций, научным консультантом двух докторских диссертаций, автором более 300 научных публикаций. Создатель и президент Санкт-Петербургского симпозиума по морфологии, биохимии, нормальной и патологической физиологии ребенка, в цели которого заложена популяризация медицинской науки. Администрация Университета, Ученый совет, Санкт-Петербургское отделение Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, редакция журнала «Российские биомедицинские исследования», сотрудники кафедры анатомии человека и студенты сердечно поздравляют Наталью Рафаиловну, желают ей крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и творческих успехов на благо любимой науки и родного университета.

Ключевые слова: Наталья Рафаиловна Карелина; профессор Н.Р. Карелина; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; анатомия человека; морфология.



NATALIA R. KARELINA IS AN OUTSTANDING SOVIET AND RUSSIAN ANATOMIST

© Linard Yu. Artyukh¹, Irina N. Sokolova¹, Olga Yu. Smirnova¹, Aida R. Hisamutdinova¹, Elena V. Toropkova², Irina I. Mogileva¹, Alexander A. Mironov³, Andrey G. Vasiliev¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Akademichan Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

³ Institute of Molecular Oncology, Electron Microscopy Lab, 16 Via Adamello, Milano, 20139, Italy

Contact information: Linard Yu. Artyukh — Assistant of the Department of Human Anatomy SPbSPMU. E-mail: l-artyukh@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-6306-2661 SPIN: 9489-1060

For citation: Artyukh LYu, Sokolova IN, Smirnova OYu, Hisamutdinova AR, Toropkova EV, Mogileva II, Mironov AA, Vasiliev AG. Natalia R. Karelina is an outstanding Soviet and Russian anatomist // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):116-127. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.83.49.013>

Received: 28.09.2023

Revised: 06.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. In November 2023, Natalia R. Karelina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, member of the Board of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists of Russia, turned 80. Natalia Rafailovna is a graduate of the Leningrad Pediatric Medical University. Since 1967 he has been working as a pediatrician, and since 1970 as an assistant at the Department of Human Anatomy. In 1980 successfully defends his dissertation for the degree of Candidate of Sciences, and in 1994, Doctor of Sciences. From 1995 to 2000 Natalia Rafailovna holds the position of Professor of the Department of Morphology of the Institute of Medical Education at the Novgorod University Yaroslav the Wise, from 2000 to 2003 in charge of it. The activity of Professor Karelina at that time was not limited to the department: from 1995 to 1997. She is the vice-rector for Science, and from 1997 to 2000 — Dean of the Medical and Dental Faculties. In 2003 She was elected to the position of Head of the Department of Human Anatomy of the St. Petersburg Pediatric Medical Academy. In the period 2013–2014 he holds the post of Dean of the Faculty of Additional and Vocational Education. N.R. Karelina is the supervisor of nine PhD dissertations, scientific consultant of two doctoral dissertations. N.R. Karelina is the scientific supervisor of nine PhD theses, scientific consultant of two doctoral theses, author of more than 300 scientific publications. The founder and president of the St. Petersburg Symposium on Morphology, Biochemistry, Normal and pathological Physiology of the child, whose goals are to popularize medical science. The University Administration, the Academic Council, the St. Petersburg Branch of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists, the Editorial Board of the journal “Russian Biomedical Research”, the staff of the Department of Human Anatomy and students cordially congratulate Natalia Rafailovna, wish her good health, inexhaustible energy and creative success for the benefit of her beloved science and her native university.

Key words: Natalia Rafailovna Karelina; Professor N.R. Karelina; St. Petersburg State Pediatric Medical University; human anatomy; morphology.

Не всё утрачено, пускай утрат не счесть;
Пусть мы не те, и не вернуть тех дней,
Когда весь мир лежал у наших ног;
Пускай померк под натиском судьбы
Огонь сердец, всё тот же наш завет:
Бороться и искать, найти и не сдаваться!

Альфред Л. Теннисон

В ноябре 2023 г. исполняется 80 лет Наталье Рафаиловне Карелиной — доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, члену правления Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России.

Наталья Рафаиловна — выдающийся советский и российский ученый-анатом, любимый преподаватель многих поколений выпускников нашего университета (рис. 1).

Становление профессора Н.Р. Карелиной началось со студенческой скамьи Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), в который она поступила сразу после окончания средней школы в 1961 г. (рис. 2).

После первых занятий на кафедре анатомии Наталья Рафаиловна влюбляется в предмет раз и навсегда. Да и как было не влюбиться в анатомию, занимаясь у великолепного Григория Ивановича Корчанова (рис. 3). Очень эрудированный, интеллигентный, врач-рентгенолог, хирург, прекрасный преподаватель, методист, его высокая культура, удивительная скромность и доброта снискали ему любовь и уважение сотруд-

ников кафедры и студентов. Григорий Иванович вел занятия по рентгенологии и руководил кружком по препарированию, где Наталья получила первые навыки владения скальпелем и пинцетом. Она до сих пор бережно хранит память о своем первом учителе, часто вспоминая его.

После окончания вуза в 1967 г. Наталья Рафаиловна покидает родной Ленинград и уезжает по распределению в Беларусь, где в течение 3 лет работает врачом-педиатром. В 1970 г. происходит поворотный момент в жизни будущего профессора Карелиной — она возвращается в Ленинград. Перед ней стоит тяжелый выбор дальнейшей специальности — фармакология (заведующая кафедрой профессор И.В. Маркова) или анатомия. По зову сердца и по велению судьбы Наталья Рафаиловна выбирает анатомию, где молодого преподавателя окружают заботой и любовью те же лица, что и в студенческие годы (рис. 3): Л.Н. Коробкова, Е.Н. Долгополова, З.В. Гальцова, В.Н. Вербицкая и, конечно же, Г.И. Корчанов. Руководит кафедрой анатомии ЛПМИ в то время профессор Георгий Филиппович Всеволодов (с 1964 по 1977 гг.). Г.Ф. Всеволодов получил классическое анатомическое образование в школе академика В.Н. Тонкова. Как лектор и методист Всеволодов был самобытен и оригинален, его приемы при изложении материала определялись выраженными индивидуальностью и артистизмом. Яркий лекторский темперамент, тембр голоса, дикция, отличное знание материала лекции привлекали внимание слушателей, и формировался будущий стиль чтения лекций молодого преподавателя Карелиной (рис. 4).

Вскоре Георгий Филиппович Всеволодов предлагает Наталье Рафаиловне тему для научной работы в рамках общей



Рис. 2. Н.Р. Карелина — студентка, вместе с однокурсницами на уборке территории (первая справа)

Fig. 2. N.R. Karelina — a student, together with her classmates at the cleaning of the territory (first on the right)



Рис. 1. Профессор Карелина Наталья Рафаиловна, 2023 г.

Fig. 1. Professor Karelina Natalia Rafailovna, 2023



Рис. 3. Григорий Иванович Корчанов (в центре) на занятиях со студентами, 1963 г.

Fig. 3. Grigory I. Korchanov (in the center) in class with students, 1963



Рис. 4. Н.Р. Карелина — молодой преподаватель со студентами в Alma mater, в центре за столом

Fig. 4. N.R. Karelina is a young teacher with students at the Alma mater, in the center at the table



Рис. 5. Георгий Филиппович Всеволодов, сотрудники кафедры анатомии человека и слушатели ФПК, 1971 г.

Fig. 5. Georgy F. Vsevolodov, staff of the Department of Human Anatomy and students of the FPC, 1971

научной тематики кафедры «Сосудистая система в возрастном аспекте» и отправляет ее на факультет повышения квалификации (ФПК) кафедры анатомии II Московского медицинского института имени Н.И. Пирогова к академику Василию Васильевичу Куприянову (рис. 6).

В лаборатории микроциркуляции и электронной микроскопии под руководством опытных сотрудников и самого академика Куприянова овладевает новыми методиками изготовления препаратов для научной работы (рис. 7).

В 1977 г. Г.Ф. Всеволодов уходит на пенсию, проработав в ЛПМИ более 20 лет. С этого момента кафедру возглавляет профессор Маргарита Александровна Долгова (рис. 8). Благодаря Маргарите Александровне Наталья Рафаиловна продолжает исследование в рамках диссертационной работы «Интраорганный кровеносное русло тонкой кишки в раннем постнатальном онтогенезе». Работа над исследованием заканчивается в 1979 г., а уже в 1980 г. в диссертационном совете при Ярославском медицинском институте Н.Р. Карелина успешно защищает ее (рис. 6).



Рис. 6. Академик В.В. Куприянов поздравляет Н.Р. Карелину с присуждением ученой степени кандидата медицинских наук

Fig. 6. Academician V.V. Kupriyanov congratulates N.R. Karelina on being awarded the degree of Candidate of Medical Sciences



Рис. 7. Ученики профессора В.В. Куприянова на IX съезде анатомов, гистологов и эмбриологов (слева направо: В.В. Куликов, В.Н. Левин, Н.Р. Карелина, В.В. Банин)

Fig. 7. Students of Professor V.V. Kupriyanov at the IX Congress of Anatomists, Histologists and Embryologists (from left to right: V.V. Kulikov, V.N. Levin, N.R. Karelina, V.V. Banin)

Защитив кандидатскую диссертацию, Наталья Рафаиловна не останавливается на достигнутом результате: ее научная работа плавно перетекает в докторскую диссертацию, на чем настаивает Маргарита Александровна. По инициативе М.А. Долговой и по предложению академика В.В. Куприянова между кафедрой анатомии человека Ленинградского педиатрического медицинского института и отделом микроциркуляции и электронной микроскопии II Московского медицинского института был заключен договор о научном сотрудничестве. Наталья Рафаиловна была прикреплена в отдел на должность старшего научного сотрудника для завершения работы над докторской диссертацией.

1993 г. — Н.Р. Карелина избрана на должность старшего преподавателя кафедры анатомии человека ЛПМИ.

Через год, в 1994 г., в диссертационном совете при Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова Наталья Рафаиловна с успехом защищает докторскую диссертацию на тему «Морфогенез, микроскопическая анатомия и ультраструктура ворсинок тощей кишки (экспериментально-морфологическое исследование)» [11, 12]. Научными консультантами выступили академик РАМН, д.м.н., профессор В.В. Куприянов и член-корреспондент АМН, д.м.н., профессор А.А. Мионов.

После защиты докторской диссертации, в 1995 г. Наталья Рафаиловна принимает приглашение и уезжает в Великий Новгород для работы в должности профессора кафедры морфологии Института медицинского образования Новгородского университета им. Ярослава Мудрого.

Институту, созданному практически с нуля, очень не хватало высококвалифицированных научно-педагогических кадров.

Академик Михаил Романович Сапин рекомендует Наталью Рафаиловну руководству университета как высококвалифицированного, умного, инициативного и энергичного работника. На кафедре при активном участии академика



Рис. 8. Слева направо: ассистент кафедры Н.Р. Карелина и заведующая кафедрой, профессор М.А. Долгова обсуждают темы студенческих работ научного кружка кафедры, 1980 г.

Fig. 8. From left to right: Assistant of the department N.R. Karelina and head of the department, Professor M.A. Dolgova discussing the topics of student works of the scientific circle of the department, 1980

М.Р. Сапина и профессора Л.Е. Этингена формируется активно работающий кафедральный коллектив: профессор Билич Г.Л., профессор Карелина Н.Р., профессор Катинас Г.С., доценты Сапожникова Л.Р., Семенова О.М., Кожухарь В.Г. и молодые сотрудники — анатомы, гистологи и оперативные хирурги.

В 1997 г. Наталья Рафаиловна получает ученое звание профессора, а с 2000 г. заведует кафедрой морфологии ИМО.

Наталья Рафаиловна много сил и времени отдает созданию анатомического музея кафедры вместе с доцентом



Рис. 9. Коллектив кафедры анатомии человека совместно с проректором по учебной работе, профессором В.И. Орлом, 2021 г.

Fig. 9. The staff of the Department of Human Anatomy together with the Vice-rector for Academic Affairs, professor V.I. Ore, 2021



Рис. 10. На заседании Санкт-Петербургского отделения НМОАГЭ, 2023 г. Слева направо: доцент М.В. Твардовская, профессор Н.Р. Карелина, доцент Е.В. Торопкова

Fig. 10. At the meeting of the St. Petersburg branch of the NMOAGE, 2023. From left to right: Associate Professor M.V. Tvardovskaya, Professor N.R. Karelina, Associate Professor E.V. Toropkova

Оксаной Михайловной Семеновой. Активно занимается методической работой и чтением лекций на всех факультетах ИМО.

Деятельность профессора Карелиной на тот период не ограничивается одной кафедрой, она с 1995 по 1997 г. является проректором по науке, а с 1997 по 2000 г. — деканом лечебного и стоматологического факультетов.

Н.Р. Карелина в тот период активно взаимодействует с сотрудниками кафедр ЛПМИ, привлекая их к чтению практических и лекционных занятий.

В мае 2003 г. Наталья Рафаиловна избрана на должность заведующей кафедрой анатомии человека Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии (СПбГПМА) и вот уже более 20 лет успешно ей руководит (рис. 9). Несомненно, все это было бы невозможно без величайшей анатомической школы, которую прошла Н.Р. Карелина. Она является продолжателем анатомических школ академика М.Р. Сапина, В.В. Куприянова и профессоров Г.Ф. Всеволодова и М.А. Долговой. Наталья Рафаиловна имеет большой опыт научной, педагогической, организационной и методической работы, что, безусловно, помогло ей в ее профессиональном пути.

Под руководством Н.Р. Карелиной на кафедре были внесены существенные методические изменения и дополнения в лекционный курс, практические занятия и экзаменационную программу в соответствии с новой анатомической терминологией. Проведена реорганизация учебного процесса.

С 2005 г. научные исследования на руководимой Натальей Рафаиловной кафедре проводятся по комплексной теме «Морфологические особенности систем организма человека и экспериментальных животных в онтогенезе, норме, в эксперименте и при патологии».

Более 10 лет Наталья Рафаиловна являлась Ученым секретарем Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям «Анатомия человека» и «Клеточная биология, цитология, гистология», одного из наиболее авторитетных морфологических советов России. Через ее руки проходят десятки диссертаций из разных регионов,



Рис. 11. II Санкт-Петербургский симпозиум по морфологии ребенка, 2021 г.

Fig. 11. II St. Petersburg Symposium on Child Morphology, 2021



Рис. 12. Слева направо: профессор Радик Магзинурович Хайруллин, профессор Наталья Рафаиловна Карелина, профессор Иван Васильевич Гайворонский со студентами 1-го курса, 2022 г.

Fig. 12. From left to right: Professor Radik M. Khairullin, professor Natalia R. Karelina, professor Ivan V. Gayvoronsky with 1st year students, 2022

с которыми надо внимательно ознакомиться, чтобы решить вопрос о допуске к защите или внесении серьезных исправлений и доработок.

В 2013 г. Наталья Рафаиловна назначена на должность декана факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМА. В период работы деканом Н.Р. Карелина провела значительную реорганизацию деканата, изменив подходы и методы его работы.

Под руководством Н.Р. Карелиной защищены 2 докторские [6, 21] и 6 кандидатских диссертаций [2–4, 17, 28, 32]. Профессор Н.Р. Карелина — автор более 300 научных работ [5, 7–9, 13, 14, 18–20, 22–27, 30, 31, 33, 36–44], в том числе автор 8 патентов на изобретение, 12 методических рекомендаций, 36 учебных пособий [1, 16, 29], 5 учебников [10, 15, 34, 35] и 3 словарей [1]. Она рецензирует статьи, диссертации,

часто выступает в качестве оппонента при защитах кандидатских и докторских диссертаций, активно участвует в жизни Санкт-Петербургского отделения Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (рис. 10).

Н.Р. Карелина — заместитель главного редактора журнала «Russian Biomedical Research» и член редакционной коллегии журналов «Морфология», «Педиатр», «Пародонтология», «Forcipe».

В 2020 г. Н.Р. Карелина совместно с профессором Р.М. Хайруллиным создала и в последующем возглавила Санкт-Петербургский симпозиум по морфологии, биохимии, нормальной и патологической физиологии ребенка (рис. 11), в цели которого заложена популяризация медицинской науки.

Наталья Рафаиловна уделяет много внимания подрастающему медицинскому поколению, охотно занимается со студен-



Рис. 13. Н.Р. Карелина — молодой преподаватель кафедры анатомии человека, 1972 г.

Fig. 13. N.R. Karelina is a young lecturer at the Department of Human Anatomy, 1972

тами в рамках студенческого научного кружка, кружка по препарированию и проекта «Студент-преподаватель» (рис. 12). Стоит отметить, что Н.Р. Карелина долгое время руководила студенческим научным обществом Университета. Сегодня, как и в былые времена, она с удовольствием и рвением делится своим опытом, знаниями и мудростью. В настоящее время на кафедре практически все молодые преподаватели — это прямые ученики профессора Карелиной.

Нельзя не отметить утонченный художественный вкус Натальи Рафаиловны, и это неспроста, ведь она выросла в семье художников. При этом Н.Р. Карелина отмечена недюжей силой воли, упорством и великолепными организаторскими способностями, которыми она обязана своему деду — генерал-майору Ивану Ивановичу Чезлову. Он в 1939 г. совершил 400-километровый переход по замерзшему Амуру к месту строительства города Комсомольск-на-Амуре, избежав потерь среди бойцов, чем очень гордится вся семья.

Наталья Рафаиловна — человек неугасаемой энергии, оптимизма и веры в лучшее, она бывает эмоциональной, строгой, но при этом всегда очень добра и справедлива; творческая, красивая, располагающая к себе женщина (рис. 13). Чтобы ни случилось, она всегда знает, чем помочь, что сказать и что сделать. Наталья Рафаиловна заряжает всех своей лучезарной улыбкой и помогает смотреть в будущее под новым, иногда не всегда очевидным ракурсом.

У Натальи Рафаиловны большая и любящая семья, она уже прабабушка — у нее трое внуков и двое правнуков, а еще

десятки верных учеников, которым она больше, чем учитель, которые ее любят и ценят.

Коллектив кафедры анатомии человека, администрация Университета, Ученый совет, Санкт-Петербургское отделение Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, редакция журнала «Российские биомедицинские исследования», студенты сердечно поздравляют Наталью Рафаиловну, желают ей крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и творческих успехов на благо любимой науки и родного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Пугач П.В. и др. Анатомия человека в тестовых заданиях. Учебное пособие для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело», 31.05.03 «Стоматология». 3-е издание, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. EDN YOVRBR.
2. Андреев И.А. Индивидуально-типологические особенности параметров желудочковой системы головного мозга человека. Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008. EDN YGBJHH.
3. Бобков П.С. Строение веноулярного отдела микроциркуляторного русла и синусоидов печени в норме и при длительной алкогольной интоксикации. Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2012. EDN QFMNXZ.
4. Бреусенко Д.В. Изменение морфологии тимуса крыс при воздействии этанола и иммунокоррекции (экспериментально-морфологическое исследование). Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... канд. мед. наук. 2019. EDN JMVCSJA.
5. Дробленков А.В., Карелина Н.Р., Шабанов П.Д. Диагностика алкогольной интоксикации по микроморфологическим изменениям нейронов и нейроглии мезоаккумуляционной дофаминергической системы в эксперименте. Судебно-медицинская экспертиза. 2009; 52(6): 25–8. EDN YKEVRX.
6. Дробленков А.В. Морфологические изменения нейронов и макроглиоцитов основных отделов мезокортиколимбической дофаминергической системы при воздействии этанола. Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... док. мед. наук. СПб.; 2010. EDN QEWWAN.
7. Дробленков А.В., Бобков П.С., Карелина Н.Р. Различия реактивных изменений адвентициальных оболочек мельчайших венозных сосудов печени при алкогольном повреждении. Ангiology и сосудистая хирургия. 2012; 18(S). EDN VUIKGJ.
8. Дробленков А.В., Карелина Н.Р. Усиление запрограммированной гибели и дегенеративные изменения нейронов мезокортиколимбической дофаминергической системы как возможная причина врожденной алкогольной зависимости. Морфология. 2012; 141(1): 16–22. EDN OPTYYN.
9. Пугач П.В., Круглов С.В., Денисова Г.Н., Карелина Н.Р. Изменения в тимусе новорожденных крыс после антенатальной эта-

- ноловой интоксикации. Морфология. 2019; 155(2): 236–7. EDN VCIBRP.
10. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамудинова А.Р. Анатомия человека в графологических структурах. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. EDN ZRRKPF.
 11. Карелина Н.Р. Морфогенез, микроскопическая анатомия и ультраструктура ворсинок тощей кишки (экспериментально-морфологическое исследование). Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... док. мед. наук. СПб.; 1994. EDN YFJAFV.
 12. Карелина Н.Р. Морфогенез, микроскопическая анатомия и ультраструктура ворсинок тощей кишки (экспериментально-морфологическое исследование). Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Автореф. дис. ... док. мед. наук. М.; 1994. EDN YFJAFL.
 13. Карелина Н.Р. Лечение фурункулов лица методом гипотермии. Стоматология. 1977; 56(1): 71–2. EDN YGYIGB.
 14. Карелина Н.Р., Круглов С.В., Пугач П.В. Морфологическое обоснование показателей смертности потомства крыс после этаноловой интоксикации. Морфология. 2014; 145(3): 87–87а. EDN ZHSWMF.
 15. Карелина Н.Р. Словарь анатомических терминов (русско-латинско-английский). СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 2020. EDN JRMIWR.
 16. Карелина Н.Р., Артюх Л.Ю. Строение зуба. Учебное пособие. СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 2023. EDN CWPAML.
 17. Кузьмаков Э.Г. Особенности строения и кровоснабжения передней зубчатой мышцы как аутотрансплантата. Специальность 14.00.02. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008. EDN NQLNZV.
 18. Камышова В.В., Миронов В.А., Миронов А.А., Карелина Н.Р. Морфофункциональные особенности различных отделов кровеносного микроциркуляторного русла ворсинки тощей кишки белой крысы. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1985; 88(5): 44–50. EDN SXMYTX.
 19. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Карелина Н.Р. Классификации врожденных пороков развития верхней конечности: взгляд сквозь призму времени. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2022; 10(4): 481–90. EDN PZGVKY.
 20. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р., Лукина Н.Н. Особенности строения брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс, развивавшихся в условиях пренатальной этаноловой интоксикации. Морфология. 2012; 141(3). EDN VUOATF.
 21. Пугач П.В. Влияние длительности этаноловой интоксикации на крыс и иммунные органы их потомства (экспериментально-морфологическое исследование). Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... док. мед. наук. СПб.; 2012. EDN YIGMHN.
 22. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Особенности строения тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях пренатальной этаноловой интоксикации. Морфология. 2012; 141(3): EDN SXOQZX.
 23. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных крыс после пренатального воздействия этанола. Морфология. 2013; 144(4): 030–5. EDN RCEFGZ.
 24. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Особенности тимуса новорожденных крыс после пренатального воздействия этанола. Профилактическая и клиническая медицина. 2011; 1(38). EDN XYHOAV.
 25. Пугач П.В., Карелина Н.Р., Круглов С.В. Строение лимфоидных бляшек тонкой кишки у крыс в раннем постнатальном онтогенезе после воздействия этанола в системе «мать-плод». Морфология. 2008; 133(4). EDN XYHNGB.
 26. Бобков П.С., Дробленков А.В., Валькович Э.И., Карелина Н.Р. Различия реактивных изменений адвентициальных оболочек мельчайших венозных сосудов печени при алкогольном повреждении. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 18(S). EDN VUIKHD.
 27. Пугач П.В., Карелина Н.Р., Круглов С.В., Чуйков С.А. Реакция лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс на пренатальное воздействие алкоголя. Морфология. 2008; 133(2). EDN JUTVNH.
 28. Свиринов С.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных крыс при воздействии алкоголя на систему «мать-плод» (экспериментально-морфологическое исследование). Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010. EDN YGBCBF.
 29. Современные методы электронно-микроскопического исследования в морфологии. Учебно-методическое пособие. Ленинград: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 1986. EDN XSJCYX.
 30. Бреусенко Д.В., Димов И.Д., Клименко Е.С., Карелина Н.Р. Современные представления о морфологии тимуса. Педиатр. 2017; 8(5): 91–5. DOI 10.17816/PED8591-95. EDN ZVPVVV.
 31. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. и др. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола. Педиатр. 2015; 6(4): 51–5. DOI 10.17816/PED6451-55. EDN VLGBCN.
 32. Сысоева Н.Н. Строение брыжеечных лимфатических узлов крыс в раннем постнатальном онтогенезе при воздействии этанола (экспериментально-морфологическое исследование). Специальность 14.03.01 «Анатомия человека». Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2012. EDN VWGQHW.
 33. Карелина Н.Р., Сесорова И.С., Безнусенко Г.В. и др. Ультраструктурные основы процесса образования лимфы. Морфология. 2017; 151(2): 7–19. EDN YPEEWZ.
 34. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. и др. Физиология с основами анатомии. Учебник. Высшее образование. Специалитет. М.: Инфра-М; 2016. EDN VWTJFX.
 35. Наточин Ю.В., Наркевич И.А., Яковлев В.Н. и др. Физиология с основами анатомии. Учебник под ред. А.И. Тюкавина, В.А. Черешнева, В.Н. Яковлева, И.В. Гайворонского. М.: Инфра-М; 2016. EDN YAQXRZ.
 36. Sesorova I.S., Kashin A.D., Sesorov V.V. et al. Cellular and sub-cellular mechanisms of lipid transport from gut to lymph. Tissue and Cell. 2021; 72. DOI 10.1016/j.tice.2021.101529. EDN LWJXMJ.
 37. Drobленkov A.V., Karelina N.R., Shabanov P.D. Changes in neurons and gliocytes in the mesoaccumbocingulate system on perinatal

- exposure to morphine in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010; 40(8): 848–51. DOI 10.1007/s11055-010-9334-0. EDN OHNVZT.
38. Droblenkov A.V., Karelina N.R. Increases in programmed death and degenerative changes to neurons in the mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of congenital alcohol dependence. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013; 43(1): 10–6. DOI 10.1007/s11055-012-9684-x. EDN REYNIX.
 39. Nikonova M.A., Sesorova I.S., Dimov I.D. et al. Effect of the First Feeding on Enterocytes of Newborn Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22): 14179. DOI 10.3390/ijms232214179. EDN LJERRH.
 40. Mironov A.A., Bezoussenko G.V., Sesorova I.S. et al. Intracellular transports and atherogenesis. *Frontiers in Bioscience*. 2020; 25(7): 1230–58. DOI 10.2741/4854. EDN LAPYNL.
 41. Karelina N.R., Droblenkov A.V. Structural characteristics of neurons and macrogliaocytes in interconnected regions of the mesoaccumbocingulate dopaminergic system in Rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010; 40(7): 761–6. DOI 10.1007/s11055-010-9323-3. EDN MXJLVX.
 42. Oppedisano M.G., Artyukh L.Y., Karelina N.R. The Father of Heart Transplantation Vladimir P. Demikhov. *Medicina Historica*. 2021; 5(1): 1–11. EDN EIGLEL.
 43. Denisova G.N., Dimov I.D., Zaitseva A.V. et al. Overloading of differentiated Caco-2 cells during lipid transcytosis induces glycosylation mistakes in the Golgi complex. *Biocell*. 2021; 45(3): 773–83. DOI 10.32604/BIOCELL.2021.014233. EDN GINNMB.
 44. Sesorova I.S., Kazakova T.E., Zdorikova M.A. et al. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption. *Histochemistry and Cell Biology*. 2020; 153(6): 413–29. DOI 10.1007/s00418-020-01851-3. EDN EPQBUU.
 - kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2012. EDN QFMNXZ. (in Russian).
 4. Breusenko D.V. *Izmeneniye morfologii timusa krysa pri vozdeystvii etanola i immunokorreksii (eksperimental'no-morfologicheskoye issledovaniye)*. [Changes in the morphology of the rat thymus under the influence of ethanol and immunocorrection (experimental morphological study)]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ... kand. med. nauk. 2019. EDN JMVCA. (in Russian).
 5. Droblenkov A.V., Karelina N.R., Shabanov P.D. Diagnostika alkogol'noy intoksikatsii po mikromorfologicheskim izmeneniyam neyronov i neyroglii mezoakkumbotsingulyarnoy dofaminergicheskoy sistemy v eksperimente. [Diagnosis of alcohol intoxication by micromorphological changes in neurons and neuroglia of the meso-accumbingular dopaminergic system in an experiment]. Sudebno-meditinskaya ekspertiza. 2009; 52(6): 25–8. EDN YKEVRX. (in Russian).
 6. Droblenkov A.V. *Morfologicheskkiye izmeneniya neyronov i makroglitsitov osnovnykh otdelov mezokortikolimbicheskoy dofaminergicheskoy sistemy pri vozdeystvii etanola*. [Morphological changes in neurons and macrogliaocytes of the main sections of the mesocorticolimbic dopaminergic system when exposed to ethanol]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ... dok. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2010. EDN QEWWAN. (in Russian).
 7. Droblenkov A.V., Bobkov P.S., Karelina N.R. Razlichiya reaktivnykh izmeneniy adventitsial'nykh obolochek mel'chayshikh venoznykh sosudov pecheni pri alkogol'nom povrezhdenii. [Differences in reactive changes in the adventitial membranes of the smallest venous vessels of the liver during alcohol damage]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2012; 18(S). EDN VUIKGJ. (in Russian).
 8. Droblenkov A.V., Karelina N.R. Usileniye zaprogrammirovannoy gibeli i degenerativnyye izmeneniya neyronov mezokortiko-limbicheskoy dofaminergicheskoy sistemy kak vozmozhnaya prichina vrozhdennoy alkogol'noy zavisimosti. [Increased programmed death and degenerative changes in neurons of the mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of congenital alcohol dependence]. *Morfologiya*. 2012; 141(1): 16–22. EDN OPTYYN. (in Russian).
 9. Pugach P.V., Kruglov S.V., Denisova G.N., Karelina N.R. *Izmeneniya v timuse novorozhdennykh krysa posle antenatal'noy etanolovoy intoksikatsii*. [Changes in the thymus of newborn rats after antenatal ethanol intoxication]. *Morfologiya*. 2019; 155(2): 236–7. EDN VCI-BRP. (in Russian).
 10. Karelina N.R., Sokolova I.N., Khisamutdinova A.R. *Anatomiya cheloveka v grafologicheskikh strukturakh*. [Human anatomy in graphological structures]. Uchebnik. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2018. EDN ZRRKPF. (in Russian).
 11. Karelina N.R. *Morfogenez, mikroskopicheskaya anatomiya i ul'trastruktura vorsinok toshchey kishki (eksperimental'no-morfologicheskoye issledovaniye)*. [Morphogenesis, microscopic anatomy and ultrastructure of jejunal villi (experimental morphological study)]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ... dok. med. nauk. Sankt-Peterburg; 1994. EDN YFJAFV. (in Russian).
 12. Karelina N.R. *Morfogenez, mikroskopicheskaya anatomiya i ul'trastruktura vorsinok toshchey kishki (eksperimental'no-morfologich-*

REFERENCES

1. Karelina N.R., Sokolova I.N., Pugach P.V. i dr. *Anatomiya cheloveka v testovykh zadaniyakh*. [Human anatomy in test tasks]. Uchebnoye posobiye dlya ispol'zovaniya v uchebnom protsesse obrazovaniya po spetsial'nostyam 31.05.01 «Lechebnoye delo», 31.05.02 «Pediatriya», 32.05.01 «Mediko-profilakticheskoye delo», 31.05.03 «Stomatologiya». 3-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2017. EDN YOVRBR. (in Russian).
2. Andreyev I.A. *Individual'no-tipologicheskkiye osobennosti parametrov zheludochkovoy sistemy golovnoy mozga cheloveka*. [Individual typological features of the parameters of the ventricular system of the human brain]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2008. EDN YGBJHH. (in Russian).
3. Bobkov P.S. *Stroyeniye venulyarnogo otdela mikrotsirkulyatornogo rusla i sinusoidov pecheni v norme i pri dlitel'noy alkogol'noy intoksikatsii*. [The structure of the venular microvasculature and liver sinusoids in normal conditions and during long-term alcohol intoxication]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ...

- eskoye issledovaniye). [Morphogenesis, microscopic anatomy and ultrastructure of jejunal villi (experimental morphological study)]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Avtoref. dis. ... dok. med. nauk. Moskva; 1994. EDN YFJAFL. (in Russian).
13. Karelina N.R. Lecheniye furunkulov litsa metodom gipotermii. [Treatment of facial boils using hypothermia]. Stomatologiya. 1977; 56(1): 71–2. EDN YGYIGB. (in Russian).
 14. Karelina N.R., Kruglov S.V., Pugach P.V. Morfologicheskoye obosnovaniye pokazateley smertnosti potomstva krysa posle etanolovoy intoksikatsii. [Morphological substantiation of mortality rates of rat offspring after ethanol intoxication]. Morfologiya. 2014; 145(3): 87–87a. EDN ZHSWMF. (in Russian).
 15. Karelina N.R. Slovar' anatomicheskikh terminov (russko-latinsko-angliyskiy). [Dictionary of anatomical terms (Russian-Latin-English)]. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet; 2020. EDN JRMIWR. (in Russian).
 16. Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Stroyeniye zuba. [The structure of the tooth]. Uchebnoye posobiye. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet. 2023. EDN CWPAML. (in Russian).
 17. Kuz'makov E.G. Osobennosti stroyeniya i krovosnabzheniya peredney zubchatoy myshtsy kak autotransplantata. [Features of the structure and blood supply of the serratus anterior muscle as an autograft]. Spetsial'nost' 14.00.02. Dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2008. EDN NQLNZV. (in Russian).
 18. Kamysheva V.V., Mironov V.A., Mironov A.A., Karelina N.R. Morfofunktsional'nyye osobennosti razlichnykh otdelov krovenosnogo mikrotsirkulyatornogo rusla vorskiny toshchey kishki beloy krysa. [Morphofunctional features of various parts of the circulatory microvasculature of the white rat jejunal villi]. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1985; 88(5): 44–50. EDN SXMYTX. (in Russian).
 19. Oppedizano M.D.L., Artyukh L.Yu., Karelina N.R. Klassifikatsii vrozhdennykh porokov razvitiya verkhney konechnosti: vzglyad skvoz' prizmu vremeni. [Classifications of congenital malformations of the upper limb: a view through the prism of time]. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. 2022; 10(4): 481–90. EDN PZGVKY. (in Russian).
 20. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R., Lukina N.N. Osobennosti stroyeniya bryzheyechnykh limfaticeskikh uzlov novorozhdennykh krysa, razvivavshikhsya v usloviyakh prenatal'noy etanolovoy intoksikatsii. [Features of the structure of the mesenteric lymph nodes of newborn rats that developed under conditions of prenatal ethanol intoxication]. Morfologiya. 2012; 141(3): EDN VUOATF. (in Russian).
 21. Pugach P.V. Vliyaniye dlitel'nosti etanolovoy intoksikatsii na krysa i immunnye organy ikh potomstva (eksperimental'no-morfologicheskoye issledovaniye). [The influence of the duration of ethanol intoxication on rats and the immune organs of their offspring (experimental morphological study)]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ... dok. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2012. EDN YIGMHH. (in Russian).
 22. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. Osobennosti stroyeniya timusa novorozhdennykh krysa, razvivavshikhsya v usloviyakh prenatal'noy etanolovoy intoksikatsii. [Features of the structure of the thymus of newborn rats that developed under conditions of prenatal ethanol intoxication]. Morfologiya. 2012; 141(3): EDN SXOQZX. (in Russian).
 23. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. Osobennosti stroyeniya timusa i kranial'nykh bryzheyechnykh limfaticeskikh uzlov u novorozhdennykh krysa posle prenatal'nogo vozdeystviya etanola. [Features of the structure of the thymus and cranial mesenteric lymph nodes in newborn rats after prenatal exposure to ethanol]. Morfologiya. 2013; 144(4): 030–5. EDN RCEFGZ. (in Russian).
 24. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. Osobennosti timusa novorozhdennykh krysa posle prenatal'nogo vozdeystviya etanola. [Features of the thymus of newborn rats after prenatal exposure to ethanol]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2011; 1(38). EDN XYHOAV. (in Russian).
 25. Pugach P.V., Karelina N.R., Kruglov S.V. Stroyeniye limfoidnykh blyashek tonkoy kishki u krysa v rannem postnatal'nom ontogeneze posle vozdeystviya etanola v sisteme «mat'-plod». [The structure of lymphoid plaques of the small intestine in rats in early postnatal ontogenesis after exposure to ethanol in the “mother-fetus” system]. Morfologiya. 2008; 133(4). EDN XYHNGB. (in Russian).
 26. Bobkov P.S., Droblenkov A.V., Val'kovich E.I., Karelina N.R. Razlichiya reaktivnykh izmeneniy adventitsial'nykh obolochek mel'chayshikh venoznykh sosudov pecheni pri alkogol'nom povrezhdenii. [Differences in reactive changes in the adventitial membranes of the smallest venous vessels of the liver during alcohol damage]. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2012; 18(S). EDN VUIKHD. (in Russian).
 27. Pugach P.V., Karelina N.R., Kruglov S.V., Chuykov S.A. Reaktsiya limfoidnykh blyashek tonkoy kishki krysa na prenatal'noye vozdeystviye alkogolya. [Response of rat small intestinal lymphoid plaques to prenatal alcohol exposure]. Morfologiya. 2008; 133(2). EDN JUT-VHX. (in Russian).
 28. Svirin S.V. Stroyeniye bryzheyechnykh limfaticeskikh uzlov u novorozhdennykh krysa pri vozdeystvii alkogolya na sistemu «mat'-plod» (eksperimental'no-morfologicheskoye issledovaniye). [The structure of mesenteric lymph nodes in newborn rats under the influence of alcohol on the “mother-fetus” system (experimental morphological study)]. Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka». Dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2010. EDN YGBCBF. (in Russian).
 29. Sovremennyye metody elektronno-mikroskopicheskogo issledovaniya v morfologii. [Modern methods of electron microscopic research in morphology]. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Leningrad: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet; 1986. EDN XSJCYX. (in Russian).
 30. Breusenko D.V., Dimov I.D., Klimenko Ye.S., Karelina N.R. Sovremennyye predstavleniya o morfologii timusa. [Modern ideas about the morphology of the thymus]. Pediatr. 2017; 8(5): 91–5. DOI 10.17816/PED8591-95. EDN ZVPVVV. (in Russian).
 31. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. i dr. Stroyeniye timusa i bryzheyechnykh limfaticeskikh uzlov novorozhdennykh krysa v rezul'tate antenatal'nogo vliyaniya etanola. [The structure of the thymus and mesenteric lymph nodes of newborn rats as a result

- of the antenatal influence of ethanol]. *Pediatr.* 2015; 6(4): 51–5. DOI 10.17816/PED6451-55. EDN VLGBCN. (in Russian).
32. Sysoyeva N.N. Stroyeniye bryzheyechnykh limfaticeskikh uzlov kryz v rannem postnatal'nom ontogeneze pri vozdeystvii etanola (eksperimental'no-morfologicheskoye issledovaniye). [The structure of the mesenteric lymph nodes of rats in early postnatal ontogenesis under the influence of ethanol (experimental morphological study)]. *Spetsial'nost' 14.03.01 «Anatomiya cheloveka»*. Dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2012. EDN VWGQHW. (in Russian).
33. Karelina N.R., Sesorova I.S., Beznusenko G.V. i dr. Ul'trastrukturnyye osnovy protsessa obrazovaniya limfy. [Ultrastructural foundations of the process of lymph formation]. *Morfologiya*. 2017; 151(2): 7–19. EDN YPEEWZ. (in Russian).
34. Vasiliyev A.G., Khaytsev N.V., Trashkov A.P. i dr. Fiziologiya s osnovami anatomii. [Physiology with basic anatomy]. *Uchebnik. Vyssheye obrazovaniye. Spetsialitet*. Moskva: Infra-M Publ.; 2016. EDN VWTJFX. (in Russian).
35. Natochin Yu.V., Narkevich I.A., Yakovlev V.N. i dr. Fiziologiya s osnovami anatomii. [Physiology with basic anatomy]. *Uchebnik pod red. A.I. Tyukavina, V.A. Chereshneva, V.N. Yakovleva, I.V. Gayvoronskogo*. Moskva: Infra-M Publ.; 2016. EDN YAQXRZ. (in Russian).
36. Sesorova I.S., Kashin A.D., Sesorov V.V. et al. Cellular and sub-cellular mechanisms of lipid transport from gut to lymph. *Tissue and Cell*. 2021; 72. DOI 10.1016/j.tice.2021.101529. EDN LWJXMJ.
37. Droblenkov A.V., Karelina N.R., Shabanov P.D. Changes in neurons and gliocytes in the mesoaccumbocingulate system on perinatal exposure to morphine in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010; 40(8): 848–51. DOI 10.1007/s11055-010-9334-0. EDN OHNVZT.
38. Droblenkov A.V., Karelina N.R. Increases in programmed death and degenerative changes to neurons in the mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of congenital alcohol dependence. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013; 43(1): 10–6. DOI 10.1007/s11055-012-9684-x. EDN REYNIX.
39. Nikonova M.A., Sesorova I.S., Dimov I.D. et al. Effect of the First Feeding on Enterocytes of Newborn Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22): 14179. DOI 10.3390/ijms232214179. EDN LJERRH.
40. Mironov A.A., Beznoussenko G.V., Sesorova I.S. et al. Intracellular transports and atherogenesis. *Frontiers in Bioscience*. 2020; 25(7): 1230–58. DOI 10.2741/4854. EDN LAPYNL.
41. Karelina N.R., Droblenkov A.V. Structural characteristics of neurons and macrogliaocytes in interconnected regions of the mesoaccumbocingulate dopaminergic system in Rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010; 40(7): 761–6. DOI 10.1007/s11055-010-9323-3. EDN MXJLVX.
42. Oppedisano M.G., Artyukh L.Y., Karelina N.R. The Father of Heart Transplantation Vladimir P. Demikhov. *Medicina Historica*. 2021; 5(1): 1–11. EDN EIGLEL.
43. Denisova G.N., Dimov I.D., Zaitseva A.V. et al. Overloading of differentiated Caco-2 cells during lipid transcytosis induces glycosylation mistakes in the Golgi complex. *Biocell*. 2021; 45(3): 773–83. DOI 10.32604/BIOCELL.2021.014233. EDN GINNMB.
44. Sesorova I.S., Kazakova T.E., Zdorikova M.A. et al. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption. *Histochemistry and Cell Biology*. 2020; 153(6): 413–29. DOI 10.1007/s00418-020-01851-3. EDN EPQBUU.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ
ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты avas7@mail.ru с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srccenter@mail.ru



Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции srccenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес srccenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется

при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на ри-

сунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное ухо) [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном

виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место



издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance laryngoscopy. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G.

Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме

любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.

