

3

2020

БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2074-5982 (print)

# БИОМЕДИЦИНА

SCIENTIFIC JOURNAL

JOURNAL BIOMED

Том (Vol.) 16

2020

3

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ





### **Уважаемые коллеги, авторы и читатели журнала «Биомедицина»!**

Третий номер практически полностью посвящен материалам ежегодной научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование». Редколлегия журнала отобрала лучшие сообщения для публикации в нем. Материалы, не вошедшие в этот номер, будут опубликованы в дальнейшем.

Мы благодарны всем, кто откликнулся на наше предложение провести традиционную конференцию «Биомедицина и биомоделирование» в заочной форме. В опасный период возможной контаминации вирусом SARS-CoV-2 мы выбрали оптимальный вариант научного общения, обмена мнениями и опытом, тем самым мы смогли сохранить контакты с учеными из других регионов. Подготовлены и проведены аудио- и видеоконференции с коллегами из Москвы, Московской области, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга и других городов. Результаты представляем на суд авторов и читателей нашего журнала.

*Директор ФГБУН НЦБМТ ФМБА России,  
доктор медицинских наук, профессор В.Н. Каркищенко*

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»

# БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2005 г.  
4 выпуска в год

---

2020, Том 16, № 3

---

Scientific Center of Biomedical Technologies  
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

# JOURNAL BIOMED

SCIENTIFIC JOURNAL

Published since 2005.  
Quarterly.

---

2020, Vol. 16, No. 3

---

Научный журнал «Биомедицина» основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий. Журнал издаётся на русском и английском языках. В журнале публикуются исследования по новым биомедицинским технологиям, моделям и методам исследований, конструированию новых линий животных-моделей (в том числе трансгенных, нокаутных, эпигеномных), эпигенетическим аспектам в биомедицине, экспериментальной и спортивной фармакологии, фармнутриентам, восстановительной медицине, биомедицинским аспектам клинической фармакологии. Журнал ориентирован на специалистов в области биологии, медицины, биомедицины и ветеринарии. В журнале опубликованы статьи авторов более чем из 200 различных организаций, география которых включает в себя практически всю Россию, а также Беларусь, Казахстан, Грузию, Украину, Нидерланды, Болгарию.

### ■ Главный редактор

**Каркищенко Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, академик Российской академии ракетных и артиллерийских наук, научный руководитель ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (пос. Светлые горы, Красногорский район, Московская область, Россия)

### ■ Заместитель главного редактора

**Каркищенко Владислав Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (пос. Светлые горы, Красногорский район, Московская область, Россия)

### ■ Ответственный секретарь

**Алимкина Оксана Владимировна**, научный сотрудник лаборатории фармакомоделирования ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (пос. Светлые горы, Красногорский район, Московская область, Россия)

### ■ Члены редакционного совета

**Анохин Константин Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела нейронаук НИЦ «Курчатовский институт» (Москва, Россия)

**Ачкасов Евгений Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Баранов Виктор Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального директора — директор НИИ космической медицины ФНKC Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

**Быков Анатолий Тимофеевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Сочи, Россия)

**Влахос Витан**, доктор медицинских наук (Болгария), профессор, академик Болгарской академии наук и искусств, консультант по клинической фармакологии и терапии, Медицинский Университет (София, Болгария)

**Воевода Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск, Россия)

**Галенко-Ярошевский Павел Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия)

**Дубина Михаил Владимирович**, доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)

# БИОМЕДИЦИНА

Biomeditsina

**Дыгай Александр Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки, заместитель академика-секретаря — руководитель секции медицинских наук РАН, директор, заведующий отделом патофизиологии и регенеративной медицины, ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (Томск, Россия)

**Зефилов Андрей Львович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации и Республики Татарстан, заведующий кафедрой нормальной физиологии, декан лечебного факультета ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

**Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Казахстана, член-корр. Академии медицинских наук Республики Казахстан и Академии профилактической медицины Республики Казахстан, начальник управления фармакологической экспертизы, «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава Республики Казахстан (Астана, Казахстан)

**Кукес Владимир Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Макляков Юрий Степанович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия)

**Максимович Наталия Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д. А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, Республика Беларусь)

**Матишов Геннадий Григорьевич**, доктор географических наук, профессор, академик РАН, член Президиума РАН, научный руководитель Южного научного центра РАН, председатель Президиума ЮНЦ РАН (Ростов-на-Дону, Россия)

**Мирошников Анатолий Иванович**, доктор химических наук, академик РАН, председатель Пушкинского научного центра РАН, заместитель директора ФГБУН «Институт биоорганической химии

им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН», председатель «Пушкинский научный центр РАН» (Москва, Россия)

**Мурашёв Аркадий Николаевич**, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора, руководитель лаборатории биологических испытаний, Филиал ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН» (Пушино, Московская область, Россия)

**Оковитый Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Помыткин Игорь Анатольевич**, кандидат химических наук, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (пос. Светлые горы, Красногорский район, Московская область, Россия)

**Пчелинцев Сергей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор ОАО «Институт инженерной иммунологии» (дер. Любучаны, Чеховский район, Московская область, Россия)

**Раменская Галина Владиславовна**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Рембовский Владимир Романович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, научный руководитель ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (г.п. Кузьмовский, Всеволожский район, Ленинградская область, Санкт-Петербург, Россия)

**Решетов Игорь Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института Профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицин-

# БИОМЕДИЦИНА

Biomeditsina

ская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

**Хритинин Дмитрий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Цыганков Борис Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Цысь Валентина Ивановна**, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, академик РАЕН, профессор кафедры зоотехнии ФГБОУ ВО «Смо-

ленская государственная сельскохозяйственная академия» (Смоленск, Россия)

**Ших Евгения Валерьевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Шустов Евгений Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГОУ ВО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург, Россия)

# БИОМЕДИЦИНА

## Biomeditsina

|                                     |                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| История издания журнала:            | Журнал издается с 2005 г.                                                                                                                                                                                                 |
| Периодичность:                      | 4 выпуска в год                                                                                                                                                                                                           |
| Префикс DOI:                        | 10.33647                                                                                                                                                                                                                  |
| ISSN                                | 2074-5982 (Print)                                                                                                                                                                                                         |
| Свидетельство о регистрации СМИ:    | Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324 от 09.06.2005                                                                                                                 |
| Индексация:                         | Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук               |
| Подписной индекс:                   | 57995 в каталоге «Издания органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»                                                                                                                                          |
| Стоимость одного выпуска:           | 400 руб.                                                                                                                                                                                                                  |
| Условия распространения материалов: | Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License                                                                                                                                                   |
| Учредитель:                         | ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»<br>143442, Московская обл., Красногорский р-н,<br>п. Светлые горы, владение 1                                         |
| Издатель:                           | ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»<br>143442, Московская обл., Красногорский р-н,<br>п. Светлые горы, владение 1                                         |
| Редакция:                           | 143442, Московская обл., Красногорский р-н,<br>п. Светлые горы, владение 1<br>Тел.: +7 (495) 561-52-64<br>E-mail: <a href="mailto:info@scbmt.ru">info@scbmt.ru</a> , <a href="mailto:scbmt@yandex.ru">scbmt@yandex.ru</a> |
| Тираж:                              | 3000 экземпляров                                                                                                                                                                                                          |
| Типография:                         | ООО «БЕАН»<br>603003, Нижегородская обл., Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1                                                                                                                                             |
| Дата выхода в свет:                 | 10.09.2020                                                                                                                                                                                                                |

The scientific journal "Journal Biomed" was founded in 2005 by the Scientific Center of Biomedical Technologies. The journal is published in Russian and English. The journal publishes research on new biomedical technologies, research models and methods, the construction of new lines of animal-models (including transgenic, knock-out, epigenomic), epigenetic aspects in biomedicine, experimental and sports pharmacology, pharmaceutical ingredients, rehabilitation medicine, biomedical aspects of clinical pharmacology. The journal is aimed at specialists in the field of biology, medicine, biomedicine and veterinary medicine. The journal published articles by authors from more than 200 different organizations, the geography of which includes almost all Russia, and Belarus, Kazakhstan, Georgia, Ukraine, Netherlands, Bulgaria.

## ■ Editor-in-Chief

**Nikolay N. Karkischenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Academic Director of the Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency (Svetlye Gory, Krasnogorsk District, Moscow Region, Russia)

## ■ Deputy Editor-in-Chief

**Vladislav N. Karkischenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency (Svetlye Gory, Krasnogorsk District, Moscow Region, Russia)

## ■ Executive Secretary

**Oksana V. Alimkina**, Researcher of the Laboratory of Pharmacomodeling, Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency (Svetlye Gory, Krasnogorsk District, Moscow Region, Russia)

## ■ Members of Editorial Council

**Evgeniy E. Achkasov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Sports Medicine and Rehabilitation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Konstantin V. Anokhin**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neuroscience, Kurchatov Institute (Moscow, Russia)

**Viktor M. Baranov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director — Director of the Research Institute of Space Medicine, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized

Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

**Anatoliy T. Bykov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Rehabilitation Medicine, Physiotherapy, Manual Therapy, Physical Therapy and Sports Medicine of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sochi, Russia)

**Mikhail V. Dubina**, Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the State Research Institute for Highly Clean Biological Preparations of the Federal Medical and Biological Agency (Saint Petersburg, Russia)

**Aleksandr M. Dygay**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist, the deputy Academician-secretary — the Head of section of medical sciences, Director, Head of the Department of Pathophysiology and Regenerative Medicine, E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk, Russia)

**Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Krasnodar, Russia)

**Dmitriy F. Khritinin**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Psychiatry and Addiction, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

# JOURNAL BIOMED

**Vladimir G. Kukes**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Raisa S. Kuzdenbayeva**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Kazakhstan and of the Academy of Preventive Medicine of the Republic of Kazakhstan, Head of the Pharmacological Examination Department of the National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan)

**Yuriy S. Maklyakov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

**Nataliya Ye. Maksimovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology named after D. A. Maslakov of the Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus)

**Gennadiy G. Matishov**, Doctor of Geographical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academic Director of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Chairman of the Presidium of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Rostov-on-Don, Russia)

**Anatoliy I. Miroshnikov**, Doctor of Chemical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chairman of the Pushchino Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Shemyakin — Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

**Arkadiy N. Murashev**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director, Head of the Laboratory of Biological Testing, Branch of the Shemyakin — Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Pushchino, Moscow region, Russia)

**Sergey V. Okovityi**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State

Chemical Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

**Igor A. Pomytkin**, Candidate of Chemical Sciences, Deputy Director for Science, Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency (Svetlye Gory, Krasnogorsk District, Moscow Region, Russia)

**Sergey Yu. Pchelintsev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Institute of Immunological Engineering (Lyubuchany, Chekhov District, Moscow Region, Russia)

**Galina V. Ramenskaya**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Vladimir R. Rembovsky**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist, Academic Director of the Research Institute of Hygiene, Professional Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency (Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, Saint Petersburg, Russia)

**Igor V. Reshetov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of oncology, radiotherapy and plastic surgery of the Institute of Professional Education, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Evgenia V. Shikh**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Vocational Education, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Evgeniy B. Shustov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of pharmacology and clinical pharmacology Department, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Scientist, Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency (Saint Petersburg, Russia)

**Dmitriy A. Sychev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

# JOURNAL BIOMED

**Boris D. Tsygankov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Valentina I. Tsys**, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Department of Animal Breeding, Smolensk State Agricultural Academy (Smolensk, Russia)

**Vitan Vlahov**, Doctor of Medical Sciences (Bulgaria), Professor, Academician of the Bulgarian Academy of Sciences and Arts, Consultant on Clinical

Pharmacology and Therapeutics, Medical University (Sofia, Bulgaria)

**Mikhail I. Voevoda**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

**Andrey L. Zefirov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation and Republic of Tatarstan, Head of the Department of Normal Physiology, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia)

# JOURNAL BIOMED

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Founded:</b>                             | The journal has been published since 2005.                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Frequency:</b>                           | Quarterly                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>DOI Prefix:</b>                          | 10.33647                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ISSN</b>                                 | 2074-5982 (Print)                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Mass media registration certificate:</b> | Registered at the State Committee of the Russian Federation on Press under the number ПИ № ФС77-21324 от 09.06.2005                                                                                                                                 |
| <b>Indexing:</b>                            | The Journal is included into the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading per-reviewed scientific journals recommended for publishing the basic research results of doctor and candidate theses)                |
| <b>Subscription index:</b>                  | 57995 in the catalogue "Izdaniya organov nauchno-tehnicheskoy informatsii" of the Rospechat agency                                                                                                                                                  |
| <b>Price:</b>                               | 400 RUR                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Content distribution terms:</b>          | Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License                                                                                                                                                                               |
| <b>Founders:</b>                            | Scientific Center of Biomedical Technologies<br>of the Federal Medical and Biological Agency of Russia<br><br>143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district,<br>Svetlye gory village, building 1                                  |
| <b>Publisher:</b>                           | Scientific Center of Biomedical Technologies<br>of the Federal Medical and Biological Agency of Russia<br><br>143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district,<br>Svetlye gory village, building 1                                  |
| <b>Editorial office:</b>                    | 143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district,<br>Svetlye gory village, building 1<br>Tel.: +7 (495) 561-52-64<br>E-mail: <a href="mailto:info@scbmt.ru">info@scbmt.ru</a> , <a href="mailto:scbmt@yandex.ru">scbmt@yandex.ru</a> |
| <b>Circulation:</b>                         | 3000 copies                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Printing house:</b>                      | BEAN, LLC.<br>603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region,<br>Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1                                                                                                                                              |
| <b>Publication date:</b>                    | 10.09.2020                                                                                                                                                                                                                                          |

## ■ РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

**Р.А. Клёсов, Н.Н. Каркищенко, О.И. Степанова, Е.Л. Матвеев**

Лекарственное поражение гастроинтестинальной системы  
и пути ее коррекции (обзор) ..... 14

## ■ НОВЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Н.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, Л.А. Таболякова, О.В. Алимкина, М.М. Борисова**

Новые биомедицинские подходы в информационно-когнитивных технологиях  
фармако-ЭЭГ моделирования психопатологий ..... 35

**О.А. Яковлев, М.С. Вахвийнен, М.А. Юдин**

Фармако-ЭЭГ как способ определения пороговой дозы нейротропных веществ ..... 39

**О.М. Куделина, А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Е.В. Ганцгорн, Н.М. Морозов,  
М.А. Джабр**

Аналитическая оценка лечения депрессии в эксперименте на животных посредством  
количественной фармако-ЭЭГ ..... 43

## ■ МЕТОДЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Е.С. Савченко, Н.С. Огнева, С.В. Максименко, М.М. Скрипкина, Н.В. Петрова**

Оптимизация протокола гормональной обработки мышей с целью вызывания  
суперовуляции ..... 48

**О.И. Степанова, В.Н. Каркищенко, Р.А. Клёсов, Н.В. Станкова, Р.А. Агельдинов,  
М.А. Савина**

Методика выделения лимфоидных клеток (моноклеаров) из цельной крови,  
полученной от мини-свиньи ..... 54

**М.С. Вахвийнен, А.М. Свентицкая, А.М. Колесников, А.С. Никифоров, О.А. Яковлев**

Сравнительный анализ влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении  
в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательскую  
активность крыс ..... 60

**И.В. Фатеев, В.С. Кудряшов, В.Н. Цыган, А.Е. Ким, А.В. Шкарупа**

Влияние однократного и курсового применения дистантного  
ишемического прекодиционирования на состояние физической работоспособности  
лабораторных животных ..... 64

## ■ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

**В.С. Кохан**

Некоторые аспекты влияния комбинированного облучения гамма-лучами и ядрами  
углерода ( $^{12}\text{C}$ ) на серотонинергическую систему мозга крыс ..... 68

**М.В. Краснова, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов, Д.Ю. Ивкин, Е. Кашина**

Изучение антиаритмической активности эмпаглифлозина на экспериментальном  
скрининговом исследовании ..... 73

|                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>В.А. Приходько, М.А. Поверьева, Ю.И. Сысоев, Е.Б. Шустов, А.В. Бунят</b><br>Оценка влияния L-орнитина L-аспартата и эмпаглифлозина на физическую<br>работоспособность при экспериментальном стеатогепатите . . . . . | 77 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ■ БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИКЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Л.С. Головкин, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Н.В. Сухорукова, Е.С. Постникова,<br/>Н.Ю. Саенко</b><br>Сочетанная профилактика тромбозов и геморрагических осложнений у пациентов<br>после замены коленного или тазобедренного суставов . . . . . | 81 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Е.К. Мелоян, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Л.Е. Хмара, О.М. Куделина, В.А. Чотий</b><br>Комплексное исследование микрофлоры глоточного лимфатического кольца<br>у пациентов с хроническим компенсированным тонзиллофарингитом . . . . . | 86 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>А.В. Сафроненко, В.А. Косенко, А.А. Демидова, И.А. Демидов, Н.В. Сухорукова,<br/>Е.В. Ганцгорн</b><br>Информационный алгоритм неинвазивной оценки остеорезорбтивного побочного<br>действия глюкокортикостероидов у больных язвенным колитом . . . . . | 92 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>А.В. Сафроненко, С.В. Лепявка, А.А. Демидова, С.И. Демидов, М.И. Нажева,<br/>А.В. Криштопа</b><br>Биоинформационный алгоритм выбора способа премедикации больных<br>артериальной гипертензией с амиодарон-ассоциированным тиреотоксикозом I типа<br>при нейрохирургических операциях . . . . . | 97 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ■ СПЕЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИИ

|                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Ю.Д. Болотина, В.Ц. Болотова</b><br>Изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола<br>с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии. . . . . | 102 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>К.А. Булка, А.А. Кузьмин, С.П. Сидоров, О.В. Чубарь, Ю.Ш. Халимов</b><br>Моделирование ингаляционных отравлений сернистым ипритом . . . . . | 106 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>К.А. Булка, С.П. Сидоров, О.В. Чубарь, М.А. Метелица</b><br>Влияние дексаметазона на течение интоксикации при моделировании<br>ингаляционного поражения сернистым ипритом . . . . . | 111 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Т.С. Литвиненко, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Л.И. Дятчина, И.В. Замлея,<br/>И.М. Мякота, В.О. Быстровский</b><br>Нежелательные побочные реакции как актуальная проблема фундаментальной<br>и клинической фармакологии . . . . . | 115 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>А.И. Шириева, Е.Б. Шустов, И.В. Фатеев, М.В. Калтыгин, М.В. Захарова</b><br>Исследование реакции кардиореспираторной системы в условиях нормобарической<br>гипоксии . . . . . | 120 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Е.Б. Шустов, В.А. Кашуро, Е.Г. Батоцыренова, Е.А. Золотоверхая, А.Е. Ким,<br/>Т.А. Кострова</b><br>Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства . . . . . | 125 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## ■ RELEVANT AND ALTERNATIVE BIOMODELING

- Roman A. Klesov, Nikolay N. Karkischenko, Olga I. Stepanova, Elena L. Matveyenko**  
Drug-Induced Injury of the Gastrointestinal System and Methods  
for Its Correction (A Review) ..... 14

## ■ NEW BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

- Nikolay N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin, Lidiya A. Taboyakova, Oksana V. Alimkina, Mariya M. Borisova**  
New Biomedical Approaches in Information and Cognitive Technologies  
of Psychopathology Modeling. .... 35

- Oleg A. Yakovlev\*, Mariia S. Vakhviyaynen, Mikhail A. Yudin**  
Pharmaco-EEG as a Method for Determining the Threshold Dose of Neurotropic Substances ... 39

- Oksana M. Kudelina, Andrey V. Safronenko, Yuri S. Maklyakov, Elena V. Gantsgorn, Nikolay M. Morozov, Mohamad A. Jabr**  
Analytical Evaluation of Treating Depression in Animal Models by Quantitative  
Pharmaco-EEG ..... 43

## ■ BIOMEDICAL METHODS

- Elena S. Savchenko, Nastasya S. Ogneva, Sergey V. Maksimenko, Maria M. Skripkina, Natalya V. Petrova**  
Optimizing the Hormonal Mice Treatment Protocol to Induce Superovulation ..... 48

- Olga I. Stepanova, Vladislav N. Karkischenko, Roman A. Klesov, Nataliya V. Stankova, Ruslan A. Ageldinov, Mariya A. Savina**  
Method for Separating Lymphoid Cells (Mononuclear Cells) from the Blood of Mini-Pigs. ... 54

- Mariya S. Vakhviyaynen, Alevtina M. Sventitskaya, Aleksandr M. Kolesnikov, Aleksandr S. Nikiforov, Oleg A. Yakovlev**  
Comparative Analysis of the Exploratory Activity of Rats Following the Administration  
of Liquid Aerosol Using “Nose Only” and “Whole Body” Inhalation Chambers. .... 60

- Ivan V. Fateev, Vladislav S. Kudryashov, Vasiliy N. Tsygan, Aleksey E. Kim, Aleksandr V. Shkarupa**  
Effects of a Single and Course Application of Remote Ischemic Preconditioning  
on the Physical Performance of Laboratory Animals ..... 64

## ■ PRECLINICAL BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

- Viktor S. Kokhan**  
Some Aspects of the Effect of Combined Irradiation by Gamma-Rays  
and Carbon Nuclei ( $^{12}\text{C}$ ) on the Serotonergic System in Rat Brain. .... 68

- Marina V. Krasnova, Sergey V. Okovitiy, Alexander N. Kulikov, Dmitry Yu. Ivkin, Elena Kaschina**  
Experimental Screening Study of the Antiarrhythmic Activity of Empagliflozin. .... 73

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Veronika A. Prikhodko, Marina A. Poveryaeva, Yuriy I. Sysoev, Evgeniy B. Shustov, Anna V. Bunyat</b><br>Effects of L-Ornithine L-Aspartate on the Physical Performance with Experimental Non-Alcoholic Fatty Liver Disease . . . . . | 77 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ■ BIOMEDICAL TECHNOLOGIES IN THE CLINIC

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Liliya S. Golovko, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Natalya V. Sukhorukova, Elena S. Postnikova, Natalya Yu. Saenko</b><br>Combined Prevention of Thrombosis and Hemorrhagic Complications in Patients after Replacement of the Knee or Hip Joint . . . . . | 81 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Elena K. Meloyan, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Lyubov E. Hmara, Oksana M. Kudelina, Valeria A. Chotiy</b><br>Complex Analysis of the Microflora of the Pharyngeal Lymphatic Ring in Patients with Compensated Chronic Tonzillopharyngitis . . . . . | 86 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Andrey V. Safronenko, Vladislav A. Kosenko, Aleksandra A. Demidova, Igor A. Demidov, Natalya V. Sukhorukova, Elena V. Gantsgorn</b><br>Information Algorithm for Non-Invasive Evaluation of Osteoresorbable Side Effects of Glucocorticosteroids in Patients with Ulcerative Colitis. . . . . | 92 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Andrey V. Safronenko, Sergey V. Lepyavka, Aleksandra A. Demidova, Stanislav I. Demidov, Marina I. Nazheva, Anna V. Krishtopa</b><br>Bioinformation Algorithm for Selecting a Method for Premedication of Patients with Arterial Hypertension with Amiodarone-Associated Thyrotoxicosis Type I during Neurosurgical Operations . . . . . | 97 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ■ SPECIAL PHARMACOTOXICOLOGY ISSUES

|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Yuliya D. Bolotina, Vera Ts. Bolotova</b><br>Study of the Antihypoxic Activity of a New Benzimidazole Derivative with Dicarboxylic Acid under Histotoxic Hypoxia . . . . . | 102 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Kirill A. Bulka, Sergey P. Sidorov, Andrey A. Kuzmin, Oleg V. Chubar, Yuriy Sh. Khalimov</b><br>Modelling of Inhalation Poisoning with Sulphur Mustard Gas . . . . . | 106 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Kirill A. Bulka, Sergey P. Sidorov, Oleg V. Chubar, Mariya A. Metelitsa</b><br>Effects of Dexamethasone on the Course of Intoxication when Modelling Mustard Gas Inhalation Injury. . . . . | 111 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tatyana S. Litvinenko, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Lyudmila I. Dyatchina, Irina V. Zamlelaya, Irina M. Myakota, Vladimir O. Bystrovsky</b><br>Unwanted Side Reactions as a Relevant Problem of Fundamental and Clinical Pharmacology . . . . . | 115 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Alyona I. Shiryaeva, Yevgeniy B. Shustov, Ivan V. Fateev, Maksim V. Kaltygin, Maria V. Zakharova</b><br>Study of the Cardiorespirator System Response to Normobaric Hypoxia . . . . . | 120 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Evgeny B. Shustov, Vadim A. Kashuro, Ekaterina G. Batotsyrenova, Ekaterina A. Zolotoverhaya, Alexey E. Kim, Taisiya A. Kostrova</b><br>Polyprenols as Promising Neuropharmacological Agents . . . . . | 125 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

Р.А. Клёсов\*, Н.Н. Каркищенко, О.И. Степанова, Е.Л. Матвеевко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл.,  
Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Частым осложнением фармакотерапии являются ситуации поражения гастроинтестинального тракта, развитие резистентности к традиционной терапии, деструкция интрамурального нервного аппарата кишки, изменения условно-патогенной микрофлоры, нарушения функций иммунной системы кишечника, нередко приводящие к инвалидизации. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в середине XXI века болезни органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест. В работе проанализированы литературные данные, свидетельствующие о поражениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме различных классов лекарственных средств, в т. ч. и препаратов, направленных на профилактику заболеваний ЖКТ. Описано побочное влияние НПВС, глюкокортикоидов, тяжелых металлов, нейролептиков, антибиотиков, цитостатиков, салуретиков, антикоагулянтов, контрацептивов, а также клизм, свечей и др. средств. Существующие обзоры уделяют серьезное внимание медикаментозным поражениям желудка, оставляя в стороне их влияние на кишечный тракт. Мы постарались восполнить этот пробел. Даны новые подходы к коррекции, протекции органов ЖКТ с помощью клеточных технологий, коротких пептидов и медиаторов, регуляторных пептидов, пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков. Рассмотрены эпигенетические вопросы, относящиеся к плюрипотентности стволовых клеток. В Российской Федерации создана нормативно-правовая база, регламентирующая все основополагающие процессы, связанные с производством и обращением биомедицинских клеточных продуктов и биотехнологий.

**Ключевые слова:** заболевания желудочно-кишечного тракта, медикаментозные энтероколиты, лекарственная болезнь, побочные эффекты, клеточные технологии, регуляторные пептиды, эпигенетика, плюрипотентность, симбиотики

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность Н.В. Петровой и Д.Г. Моисееву за предоставленные при написании статьи материалы.

**Для цитирования:** Клёсов Р.А., Каркищенко Н.Н., Степанова О.И., Матвеевко Е.Л. Лекарственное поражение гастроинтестинальной системы и пути ее коррекции (обзор). *Биомедицина*. 2020;16(3):14–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-14-34>

Поступила 20.11.2019

Принята после доработки 20.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## DRUG-INDUCED INJURY OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM AND METHODS FOR ITS CORRECTION (A REVIEW)

Roman A. Klesov\*, Nikolay N. Karkischenko, Olga I. Stepanova, Elena L. Matveyenko

*Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1*

Common complications of pharmacotherapy involve damage to the gastrointestinal tract, development of resistance to traditional therapy, destruction of the intramural nervous system of the intestines, changes in the opportunistic microflora, dysfunctions of the intestinal immune system. According to WHO experts, diseases of the digestive system are expected to become one of the leading causes of disability. This paper reviews current publications on drug-induced injuries of the gastrointestinal tract, including those induced by drugs aimed at preventing such conditions. Side effects of NSAIDs, glucocorticoids, minerals, neuroleptics, antibiotics, cytostatics, saluretics, anticoagulants, contraceptives, as well as enemas, suppositories and other drugs are described. Published review papers paid significant attention to drug-induced injuries of the stomach; however, there is a lack of data on drug-induced lesions of the gastrointestinal tract. This paper aims to bridge this gap. New approaches to correction and organ protection are described. The epigenetic issues related to the pluripotency of stem cells are considered. In the Russian Federation, a regulatory framework was created to regulate all the fundamental processes associated with the production and use of biomedical cell products and biotechnologies.

**Keywords:** gastrointestinal tract diseases, drug enterocolitis, drug-induced injury, side effects, cell technologies, regulatory peptides, epigenetics, pluripotency, symbiotics

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

**Acknowledgements:** The authors express their appreciation to N.V. Petrova and D.G. Moiseev for the materials provided for preparing the manuscript.

**For citation:** Klesov R.A., Karkischenko N.N., Stepanova O.I., Matveyenko E.L. Drug-Induced Injury of the Gastrointestinal System and Methods for Its Correction (A Review). *Journal Biomed.* 2020;16(3):14–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-14-34>

*Submitted 20.11.2019*

*Revised 20.07.2020*

*Published 10.09.2020*

### Введение

Социально значимая проблема современного общества с точки зрения гастроэнтерологов — воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастрит, гастроэнтерит, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, энтероколит и др. [21].

С регулярной частотой данные патологии принимают хроническое течение и поражают любую часть желудочно-кишечного тракта в сопровождении многочисленных нарушений физиологической функции ЖКТ [17]. В запущенных случаях воспаление отделов кишечника приводит к тяжелым осложнениям, наблюдается развитие

резистентности к традиционной терапии, деструкция интрамурального нервного аппарата кишки, изменения условно-патогенной микрофлоры, нарушения функций иммунной системы кишечника [22].

Данная ситуация усугубляется постоянным ростом заболеваемости среди населения, нередко приводящим к инвалидизации. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в середине XXI века болезни органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест.

Все чаще описываются ситуации лекарственного поражения ЖКТ. Далее будут проанализированы литературные данные, свидетельствующие о лекарственных

поражениях ЖКТ, являющихся частым осложнением фармакотерапии. Кишечный слизистый барьер может быть поврежден при применении различных ЛС.

### **Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на ЖКТ**

Поражение гастродуоденальной зоны, обусловленное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), — это серьезная медико-социальная проблема, поскольку НПВС широко применяются в клинической практике [11, 19].

К группе НПВП относятся ацетилсалициловая кислота, анальгин, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, декскетопрофен, индометацин, кеторолак, диклофенак, пироксикам, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, лумиракоксиб.

Чаще всего НПВС используют для лечения ревматоидного артрита, реже — остеоартрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического и подагрического артритов, системных заболеваний соединительной ткани (системной красной волчанки, склеродермии, дерматомиозита), остеохондроза позвоночника, а также при невралгии. Аспирин в низких дозах широко применяют для профилактики сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца [5, 8, 54].

Как свидетельствует клинический опыт, при приеме НПВС могут поражаться все отделы ЖКТ, но наиболее частым и опасным по последствиям является повреждение гастродуоденальной зоны, прежде всего антрального отдела желудка — эрозии, язвы, кровотечения и перфорация [17, 19]. Достоверно установлено, что примерно 50% острых желудочно-кишечных кровотечений индуцированы приемом НПВС, вследствие чего потребность в госпитализации возрастает в 6 раз, а летальность — в 2 раза [27]. При приеме НПВС риск эрозивно-язвенных

поражений слизистой оболочки желудка и значительно реже двенадцатиперстной кишки повышается в 3,9 раза, а риск кровотечений — в 8 раз [6, 17, 21, 65]. Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечения из них ежегодно служат основанием для госпитализации 100–200 тыс. пациентов и причиной 10–20 тыс. летальных исходов [21, 27].

Непосредственным этиологическим фактором эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечений из них и перфораций является прием НПВС, включая дополнительно аспирин и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы). В развитии НПВС-индуцированного гастрита и его осложнений имеют значение особенности действия конкретного препарата из этой группы, его доза и длительность приема. Выше всего повреждающий потенциал у неселективных НПВС, таких как индометацин, кетопрофен, пироксикам, кеторолак, напроксен. Меньше других поражают слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки диклофенак и ибупрофен [5, 6, 8, 21].

Так, большинство НПВС (аспирин, диклофенак, нимесулид, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и др.), нарушая синтез простагландинов, повреждают слизистый барьер кишечника, вызывая его разрыв за счет уменьшения синтеза и секреции слизи, а также вызывают отек сосудов. НПВС ослабляют и вторую линию защиты, вызывая разрыв гликокаликса, повреждение апикальных и базальных мембран эпителия, усиленную его десквамацию, повышенную проницаемость слизистой оболочки, образование в ней дефектов, язв, некроз и перфорацию стенки [56].

Осложнения фармакотерапии (ОФТ) или лекарственная болезнь (ЛБ) со стороны тонкой кишки известны также после длительного приема индометацина, с развити-

ем изъязвлений, кровоизлияний, развитием стриктуры и непроходимости. Это наблюдается чаще у больных с ревматоидным артритом, ревматизмом и др. коллагенозами, у них же возможно появление инфаркта брыжейки или кишки. Патогенетической основой индометациновых язв может быть тромбоз сосудов кишечника [53].

При лечении НПВС (бутадиином, фенацетином и др.) возникает клиническая картина в виде острого энтероколита, механической непроходимости, мезентерального тромбоза, инфаркта и некроза кишечной стенки или же геморрагической пурпуры типа Шенлейн — Геноха. Поражение кишечника может быть следствием тяжелых токсико-аллергических реакций лекарственного происхождения [68], что сопровождается тотальным повреждением слизистой ЖКТ: ротовой полости, пищевода, кишечника и прямой кишки [58]. В остром периоде могут появляться гастроинтестинальные кровотечения, перфорация стенки желудка и кишечника, кишечная непроходимость и даже некроз кишки [22].

Преимущественно лекарственные поражения тонкого и толстого кишечника, возникающие в связи с побочными воздействиями лекарственных средств, встречаются часто и протекают на фоне поражения всего кишечного канала, начинаясь обычно с клиники поражения толстой кишки, но редко диагностируются. Через 3 недели лечения напроксеном, типичным представителем НПВС, может развиваться острый лекарственный эозинофильный колит с положительной кожной аллергической реакцией замедленного типа.

### **Повреждения ЖКТ при применении глюкокортикоидов**

Глюкокортикоиды вызывают аналогичное повреждение слизистого барьера кишечника. Среди них — полусинтетические препараты (гидрокортизон) и синтетические (бетаметазон, будесонид, дексаметазон,

десоксиметазон, дифлукорталон, клобетазол, метилпреднизолон, мометазон, преднизолон, предникарбат, триамцинолон, флуметазон, флуокортолон, флуциноид, флукатизон пропионат). По длительности действия глюкокортикостероидов выделяют: короткодействующие, подавляющие активность АКТГ на срок чуть более суток (кортизол, гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метипред); средней продолжительности — срок действия до 2-х сут (траимцинолон, полкортолон); препараты длительного действия — эффект сохраняется дольше 48 ч (батметазон, дексаметазон). Длительное лечение кортикостероидами может приводить к развитию ulcerозно-геморрагического колита, преимущественно у больных с предшествующими заболеваниями кишечника, но все-таки в 2 раза реже, чем поражения желудка. Кортизон может стимулировать обострение имевшего место скрытого течения амебиаза. Но токсические реакции с синдромом лекарственного энтероколита чаще являются следствием лечения половыми гормонами с появлением клиники тяжести и болей в животе, метеоризма, реже — только поносов. Патогенетически определяется пролиферативный артериит сосудов стенок кишечника [11].

### **Влияние тяжелых металлов на ЖКТ**

Лекарственные средства, содержащие атомы тяжелых металлов — ртути, серебра, золота, висмута, таллия, йода, могут приводить к развитию алиминационных колитов. Золото и висмутсодержащие препараты могут вызывать колиты, которые регрессируют после отмены препарата. Может поражаться любая часть ЖКТ. «Золотым» энтероколитом чаще болеют женщины (6:1), и описан он был через 9 лет после начала применения солей золота в терапии. Гистологически на ранней стадии развития осложнений фармакотерапии находят эозинофильные инфильтраты,

а патогенетически и клинически симптомы аллергической реакции. ОФТ могут развиваться при длительном (через 10 недель) лечении золотом в дозе 500 мг на курс [42].

### **Влияние слабительных препаратов на поражение ЖКТ**

Ятрогенные колиты возможны при продолжительном применении слабительных: алоэ, крушины, антрахиноновых и фенолфталеиновых производных (натрия пикосульфата, бисакодила, препараты сенны, препараты ревеня и пр.).

Колит, вызванный систематическим приемом слабительных средств, может сопровождаться лекарственной диареей с дегидратацией, гипокалиемией, потерей натрия, синдромом мальабсорбции, остеомалацией, экссудативной энтеропатией [7]. Злоупотребление слабительными приводит к меланозу — потемнению до черноты слизистой толстой и прямой кишки, свидетельством чему является эта «невинная» пигментация. Антрахинонсодержащие слабительные средства при продолжительном применении вызывают дегенеративные изменения интрамуральной нервной системы толстого кишечника [56, 64]. Siegers и соавт. (1993) отметили повышенный риск развития колоректальной карциномы у больных, длительное время использовавших антрахиноновые слабительные. Эти выводы сделаны на основе ретроспективного исследования 3049-ти пациентов и проспективном исследовании 1095-ти пациентов, прошедших диагностическую колоноскопию [67]. Kleibeuker и соавт. (1995) отметили очень высокий уровень пролиферации в сигмовидной кишке после очищения кишечника антрахинонами [59]. С этими данными согласуются результаты исследований, в которых также отмечались массивная потеря клеток, образование коротких крипт и увеличение клеточной пролиферации при применении ректальных клизм с экстрактом сенны высокой очистки [69].

### **Последствия применения нейролептиков**

Среди лекарственных поражений толстого кишечника в последние годы стали больше обращать внимание на последствия длительного применения широко известных нейролептиков (фенотиазин, левомепромазин, хлорпромазин, алимемазин, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин, тиопроперазин, перициазин, тиоридазин, галоперидол, дроперидол, зипрасидон, сертиндол, зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен, кветиапин, клозапин, оланзапин, амисульприд, сульпирид, рисперидон, арипипразол).

Был описан некротический колит после приема галоперидола и нозинака, особенно часто в сочетании с солями лития. Вследствие холинолитического (атропиноподобного) действия нейролептиков могут развиваться атония, непроходимость и/или паралитический илеус, некроз кишечной стенки вследствие ишемии [41].

### **Токсический характер антибиотиков**

Лекарственные поражения тонкого кишечника, преимущественно токсического характера, вызывают некоторые антибиотики: неомицин, канамицин, левомецетин, тетрациклины и др. Каждый из них может вызывать стеаторею. При длительном применении одного и, еще в большей степени, при сочетанном назначении двух указанных антибиотиков развиваются различные виды дисахаридных энтеропатий вследствие угнетения дисахаридазы [42].

В тяжелых случаях возможно развитие наиболее грозного осложнения антибактериальной терапии — псевдомембранозного энтероколита [37].

### **Влияние цитостатиков**

Цитостатики (цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, бусульфан, алемтузумаб, натализумаб, ритуксимаб, эмицизумаб,

окрелизумаб, блеомицин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, адалимумаб, азатиопин, инфликсимаб, лефлуномид, метотрексат, такролимус, терифлуномид, финголимод, циклоспорин), особенно в больших дозах, приводят к тяжелым энтеритам, правильнее — гастроэнтероколитами. При этом в прямой кишке изменения иногда носят язвенный характер. При лечении антиметаболитами нередко наблюдаются изъязвления стенок тонкой, но чаще толстой (преимущественно прямой) кишки, кровавые поносы, сопровождающиеся язвенным стоматитом, катаральными глосситами, иногда гастродуоденальными язвами. Цитостатические алкалоиды — колхицин, колхамин, йодофилин, винкалейкобластин и др. — могут вызывать токсические поражения кишечника с появлением кишечной диспепсии, а в тяжелых случаях — кровавого поноса со слизью как проявление тяжелого энтероколита [11].

### **Побочное действие салуретиков**

Длительное лечение салуретиками (гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид) и препаратами, содержащими соли калия, может вызвать ulcerозно-стенозирующие изменения тонкой кишки. Вероятность таких поражений может расти в связи с комбинированным применением тиазидных мочегонных и хлористого калия. Литературные публикации свидетельствуют о том, что ulcerогенное действие вызывают не салуретики, а соли калия. Патогенез их действия не вполне выяснен. Наиболее признанным считается их первичное действие на вены кишечника с последующим развитием венозной недостаточности и развитием геморрагических инфарктов. Хроническая сердечная недостаточность с застойными явлениями (по поводу чего могут применяться эти препараты) способствует ulcerозному изменению стенок тонкой кишки [42].

### **Патологии ЖКТ при применении антикоагулянтов**

При лечении антикоагулянтами непрямого действия лекарственная патология с поражением тонкого кишечника может проявляться от едва заметных кровотечениях до появления тяжелой кровавой рвоты и мелены. Известно, что синтетические средства вызывают более тяжелые поражения, чем естественные (гепарин). Специфические поражения появляются после длительного лечения (от нескольких месяцев до года и более). Тяжесть поражений усиливается при одновременном лечении салицилатами, бутадиионом, гормонами, антибиотиками, подавляющими синтез витамина К микрофлорой кишечника: левомицетином, неомицином, стрептомицином, тетрациклином и др. [27].

Геморрагический энтерит часто наблюдается при лечении гепариновыми препаратами. В тонком кишечнике выявляются дегенерация, воспаление слизистой и многочисленные изъязвления. В отдельных случаях от дикумариновых производных может развиваться механическая (от стеноза, гематомы) и функциональная (паралитическая) непроходимость тонкого кишечника.

### **Побочное действие гормональных контрацептивов**

Тромбоз брыжейки толстого кишечника с клиникой ишемического колита может развиваться у женщин вследствие применения эстрогенсодержащих оральных контрацептивов (эстрадиол, эфиры эстрадиола и эстриол, этинилэстрадиол и местранол). В этих случаях появляются схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул с примесью крови. Лабораторные показатели крови при этом не изменены. Низкодозные гормональные контрацептивы третьего поколения тромбозэмболические осложнения вызывают очень редко [41].

## Влияние на ЖКТ клизм, свечей и др. средств

Изменения прямой кишки вследствие местного лечения в форме проктита и проктосигмоидита могут появляться от применения лекарственных клизм, свечей и др. средств. В этих случаях имеет место местное раздражающее действие, а в других случаях появляются симптомы контактной аллергии. Развивается катаральный проктит, реже могут появляться геморрагические проктиты с эрозиями и изъязвлениями (чаще при применении для местного лечения несвежих паральдегидных растворов).

## О биомоделировании лекарственно-индуцированных поражений ЖКТ

В НЦБМТ ФМБА России были выполнены исследования по созданию адекватной экспериментальной биомодели на различных животных [10]. Одним из факторов развития заболеваний ЖКТ, описанных в литературе, является приём НПВС. Энтероколит является частым осложнением приема НПВС. Экспериментальное моделирование заболеваний ЖКТ, максимально приближенных по происхождению и механизму развития соответствующего заболевания у человека, является актуальной проблемой современной медицины. Получены сравнительные биомодели НПВС-индуцированных энтероколитов у лабораторных крыс. При внутрижелудочном введении ацетилсалициловой кислоты у животных выявлены лишь повреждения желудка. Введение декскетопрофена как пероральным способом, так и внутримышечным вызывает эрозивно-язвенные повреждения желудка и кишечника. Развитие повреждений не зависит от способа введения препарата. Декскетопрофен — лекарственное средство, НПВС из группы производных пропионовой кислоты, чистый правовращающий стереоизомер кетопрофена. Механизм

действия связан с неизбирательным ингибированием ферментов циклооксигеназы ЦОГ1 и ЦОГ2 и блокированием синтеза простагландинов [9]. Также стоит отметить, что ранее декскетопрофен не использовался в моделировании энтероколита у животных [10].

Модель, созданная с использованием декскетопрофена, отличается как повреждениями желудка, так и эрозивно-язвенным поражением кишечника, в отличие от «ацетилсалициловой» модели. Скорость формирования язвенного энтероколита, ее выраженность и возникновение осложнений находились в прямо пропорциональной зависимости от дозы декскетопрофена. Стоит отметить, что повреждения чаще развивались при пероральном способе введения препарата, наиболее приближенном к медицинскому применению у человека [10].

В доступной литературе достаточно полно представлены биомодели поражения ЖКТ лекарственными препаратами, поэтому мы не будем на них останавливаться. Приведем лишь те, которые относятся к предмету нашего изложения. В 2007 г. впервые была разработана модель аутоиммунной длительно незаживающей язвы желудка (ДНЯЖ) на крысах Вистар, которая позволила изучить иммунопатологические механизмы развития хронической язвы в слизистой оболочке желудка, где впервые в доклиническом эксперименте для ускоренного заживления аутоиммунных ДНЯЖ были применены культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных (ММСК) и моноклеарных клеток аутологичного костного мозга (МНК) [1, 2].

Группой ученых [13, 14, 15] было проведено изучение терапевтического потенциала трансплантированных ММСК при остром и хроническом поражении кишечника, индуцированном натрий декстран-сульфатом у крыс линии Вистар,

и была получена положительная динамика в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

### Клеточные технологии в лечении лекарственного поражения ЖКТ

В 1908 г. русский гистолог А. А. Максимов сформулировал концепцию существования стволовых клеток в кроветворной ткани (стволовых кроветворных клеток). В середине 1970-х гг. А. Я. Фриденштейн и соавт. описали стволовую мезенхимальную клетку в строме костного мозга [24]. К настоящему времени известно несколько форм и классификаций стволовых клеток. По способу получения стволовые клетки подразделяют на *эмбриональные стволовые клетки* (из бластоцисты, ЭСК), *стволовые клетки эмбриональных тканей* (фетальные СК, ФСК) и *стволовые клетки дифференцированных тканей* (соматические СК, СКК) организма (кровь, костный мозг, кожа, мышечная, жировая ткани и клетки слизистых ЖКТ). Дифференциация стволовых клеток в ЖКТ и др. органах представлена в табл. 1.

*Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки* (ММСК) — мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в остеобласты (клетки костной ткани), хондроциты (хрящевые клетки) и адипоциты (жировые

клетки), кардиомиоциты, нервную ткань, гепатоциты. Свойства ММСК постоянно изучаются и с каждым годом открываются новые способности превращения этих клеток в другие типы клеток и тканей. Многочисленные исследования показали, что ММСК человека могут избегать отторжения при трансплантации, вступать во взаимодействие с дендритными клетками и Т-лимфоцитами и создавать иммуносупрессивную микросреду посредством выработки цитокинов.

Ученые предлагают большой набор генно-инженерных манипуляций, способных изменить иммунные характеристики эмбриональных стволовых клеток и снизить риск развития реакции «трансплантат против хозяина», притом что подобные манипуляции не являются рутинными.

Любые лекарственные поражения кишечника и в целом ЖКТ сопровождаются, как правило, воспалительными проявлениями. Повышение содержания уровня кальмодулина и кальпротектина в сыворотке крови (СКП) у больных воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) тесно связано с увеличением показателей острой фазы воспаления и сочетается с ухудшением клинической и эндоскопической активностью заболеваний. В стадии обострения ВЗК концентрация СКП зависела

**Таблица 1.** Дифференциация стволовых клеток в ЖКТ и других органах и тканях (по [55])

**Table 1.** Differentiation of stem cells in the gastrointestinal tract and other organs and tissues (according to [55])

| Тип стволовых клеток  | Локализация                            | Путь дифференцировки                                                                                                       |
|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Мезенхимальные</b> | Костный мозг, жировая ткань, ткани ЖКТ | Кардиомиоциты, миоциты, гладкомышечные клетки, астроглия, костная, хрящевая, стромальная ткани, нервные клетки, клетки ЖКТ |
| Кроветворные          | Костный мозг, селезенка                | Эритроциты, гранулоциты, моноциты-макрофаги, остеокласты, клетки Купфера, дендритные клетки, лимфоциты, тромбоциты         |
| Нейральные            | Головной мозг, кожа                    | Нейроны, астроциты, олигодендроциты, клетки крови                                                                          |
| <b>Эпителиальные</b>  | Кожа, эпидермис, ткани ЖКТ             | Все типы клеток в эпителиальных криптах, все типы клеток эпидермального слоя, а также клетки кишечника                     |
| <b>Печёночные</b>     | Печень, кишечник                       | Гепатоциты, эпителий желчных протоков, кишечный эпителий, клетки поджелудочной железы, миоциты                             |
| Дермальные            | Кожа, слизистые, в т.ч. ЖКТ            | Нейроны, глия, гладкие миоциты, адипоциты, клетки слизистой ЖКТ                                                            |

от степени активности воспалительного процесса, а не от локализации. Тест с СКП является высокочувствительным методом для оценки степени активности воспалительного процесса при лекарственных поражениях ЖКТ. После трансплантации ММСК и стандартной терапии в большей степени снижаются уровни СКП, чем даже при селективной иммуносупрессивной терапии [34].

*Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки* (induced pluripotent stem cells, iPSC или iPS) получают из клеток различных тканей (в первую очередь фибробластов) с помощью их перепрограммирования методами генетической инженерии. Показано, что iPS могут давать полноценный организм, в т. ч. и его клетки зародышевого пути.

Наиболее безопасными для применения в медицинской практике считаются *аутологичные* (собственные) клетки пациента, полученные из жировой ткани, костного мозга или пуповинной крови, остальные типы клеток проходят разные стадии клинических испытаний и, вероятно, в скором времени займут свое место в арсенале лечебных инструментов клеточной терапии для лечения лекарственного поражения желудка, кишечника и др. органов ЖКТ.

*Соматические стволовые клетки* получают из ткани самого пациента, поэтому проблемы иммунологического отторжения не возникает. Стволовые клетки из дифференцированных тканей не вызывают образования тератом, в то же время пациенту не требуется одновременного замещения многих тканей.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) применяются для восстановления дефектов желудка и кишечника (эрозии, язвы). С этой целью используется прямое введение МСК для восстановления слизистой и кишечника и др. тканей ЖКТ, в т. ч. болезни Крона. В перспективе клеточная терапия может стать единственным шансом

на жизнь для 75% пациентов, имеющих тотальные или грубые поражения кишечника и в целом ЖКТ при тяжелых формах лекарственной болезни.

### Эпигенетика и плюрипотентность стволовых клеток

Единой концепции по терапии лекарственных болезней ЖКТ нет. Наш предварительный опыт и данные немногочисленных литературных источников дают возможность повышать неспецифическую резистентность организма методами клеточной терапии и элементами клеточного метаболизма как способа лечения и профилактики заболеваний ЖКТ.

Научное направление, изучающее потенциально обратимые изменения в живых системах без нарушения первичной последовательности нуклеотидов в структуре ДНК, носит название *эпигенетика*. В последние 30–40 лет в связи с развитием клеточных технологий и пробудившимся в мире интересом к регенерационным возможностям стволовых клеток костного мозга появилась возможность их легитимного применения у больных с тяжелой хронической патологией. Эпигенетика лежит в основе научного понимания персонализированной терапии и регенеративной медицины, в т. ч. при индуцированной лекарствами патологии ЖКТ. Особую роль занимает использование явлений плюрипотентности, т. е. свойств клеток дифференцироваться в производные эктодермы, энтодермы и мезодермы.

Плюрипотентные клеточные биотехнологии стали использовать для лечения острых и хронических заболеваний [45, 48], ряда гнойно-септических и аутоиммунных заболеваний [23], острой и хронической печеночной недостаточности разного генеза [60], длительно незаживающих язв, ран и ожогов [28] и др.

Эффективность стромальной фракции клеток костного мозга (КМ) обусловлена

не только тем, что эти клетки секретируют широкий спектр цитокинов и рост-стимулирующих факторов, но и тем, что, являясь предшественниками мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), они способны активно пролиферировать в культуре, дифференцироваться в мезенхимальные клетки других фенотипов и непосредственно участвовать в процессах восстановительной регенерации поврежденных тканей [26, 50, 60]. Кроме того, известно, что ММСК КМ могут участвовать в регуляции дифференцировки Т-клеток, вызывают супрессию пролиферации эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров), а также ограничивают дифференцировку дендритных клеток [52, 46], способствуя ингибированию системной воспалительной реакции, характерной для лекарственных энтероколитов. Именно благодаря регуляторным эффектам пептидов, продуцируемых клетками КМ, оказалось оправданным их применение при лечении многих хронических заболеваний, сопровождающихся угнетением репаративных процессов, иммунной дисрегуляцией и развитием вторичного иммунодефицита [16, 28, 44, 60]. К таким заболеваниям относится и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцируемая лекарственными веществами.

В 2002 г. появилось сообщение об успешной трансплантации кроветворных фетальных клеток в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [36]. Однако применение фетальных клеток затруднено нерешенностью этических, правовых и юридических проблем, а также отсутствием законодательства о легитимности забора и использования фетального донорского материала.

В последние годы активно разрабатываются средства, влияющие на эпигеном человека. В этом аспекте для коррекции лекарственно-индуцированных поражений

ЖКТ находят свое применение эпигенетические препараты растительного происхождения:

эпигаллокатехин-3-галлат — ингибитор ДНК-метилтрансферазы, флавоноид из зеленого чая;

геннестеин — ингибитор метилирования цитозина;

сульфорафан — ингибитор активности деацетилаз гистонов.

На сегодня клеточная терапия с помощью культивированных плюрипотентных и эпигенетических стволовых клеток — наиболее действенный способ в коррекции медикаментозных заболеваний кишечника и в целом ЖКТ.

### Регуляторные пептиды в коррекции лекарственного поражения ЖКТ

К регуляторным пептидам относятся биологически активные вещества, принадлежащие информонам. При большом разнообразии свойств и функций регуляторных пептидов существуют определенные затруднения в их классификации и определении. Их основными признаками являются полифункциональность и способ образования путём выщепления из полипептида-предшественника. Многие регуляторные пептиды обычно рассматриваются как гормоны (инсулин, вазопрессин, окситоцин, соматостатин, АКТГ, гастрин и др.) и нейромодуляторы. В отличие от медиаторов регуляторные пептиды секретируются при многократном прохождении нервного импульса. При этом они действуют на иные мишени (обычно — метаболитные рецепторы или ферменты) и при выделении вместе с медиаторами изменяют, регулируют их эффект, что и позволяет называть эти пептиды регуляторными. Эволюция регуляторных пептидов происходит при единичных изменениях аминокислотных остатков пептида, приводящих к потере или приобретению какого-либо вида биоактивности [3, 29].

Одной из групп веществ, способных регулировать активность стволовых клеток, являются *короткие пептиды*. Установлена способность пептидов индуцировать дифференцировку полипотентных клеток. В опытах на животных и клеточных культурах было установлено, что эти пептиды способствуют индукции синтеза регуляторных белков, влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток, проявляют тканеспецифичность. В связи с этим были проведены исследования влияния коротких синтетических пептидов на пролиферацию МСК человека.

В результате проведенной работы [18] было выяснено, что короткие пептиды в зависимости от их структуры способны активировать пролиферацию МСК, способствуя поддержанию резервных возможностей организма, что особенно важно при ускоренном и естественном старении различных органов и тканей. Были определены наиболее энергетически выгодные конформации пептидов, которые они принимают в растворителе. При совмещении молекул было показано, что пептид H-Lys-Glu-Asp-OH является более стабильной молекулой, чем пептид H-Glu-Asp-Arg-OH.

Короткие пептиды влияют на пролиферативную активность и дифференцировку клеток через регуляцию экспрессии различных транскрипционных факторов, связываясь с промоторными зонами их генов. Короткие пептиды в зависимости от их структуры способны активировать пролиферацию МСК, способствуя поддержанию резервных возможностей организма, что особенно важно при старении различных органов и тканей [18], а особенно при хроническом повреждающем действии на ЖКТ лекарственных средств.

Важнейшими в работе кишечника являются опиоидные нейропептиды, которые участвуют в регуляции нервной, иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной и ЖКТ систем, являются

компонентом антиноцицептивной системы, регулируют все виды обмена и поведения [49]. Широко представленные как в нервной системе, так и непосредственно в ЖКТ опиоидные пептиды также оказывают протективное действие на слизистую желудка, регулируют секреторную функцию поджелудочной железы, изменяют интенсивность метаболизма в печени и оказывают гепатопротекторный эффект при острых повреждениях печени. Опиоидные пептиды влияют на секрецию в желчь детерминант желчотока [31].

Механизмы опиоидергической регуляции во многом остаются неясными, однако существует предположение о том, что эффекты стимуляции периферических и центральных опиоидных рецепторов на функционирование органов и систем могут быть различными [31]. В ряде работ продемонстрирован антагонизм центральных и периферических опиоидных рецепторов в отношении желчеотделительной функции печени. Показано, что для проявления эффектов центральной стимуляции и блокады опиоидных рецепторов необходимо сохранение интактной иннервации органа. Высказано предположение о том, что центральные опиоидные рецепторы оказывают влияние на желчеотделительную функцию печени с помощью двух механизмов: непосредственно — путем передачи сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы — и опосредованно, вызывая центральную респираторную депрессию [31]. Интересно, что опиоидные рецепторы в равной степени представлены как в кишечнике, так и в ЦНС, причем их взаимодействие зачастую является реципрокным.

Пептидные биорегуляторы успешно используются для коррекции патологии органов ЖКТ, нервной, иммунной и эндокринной систем, развивающейся у лиц старше 60-ти лет [1, 38, 39]. Однако влияние коротких пептидов на органы ЖКТ до сих

пор изучено недостаточно. В модели ускоренного старения эффекты пептидов определялись их тканеспецифичностью. Так, пептид хонлутен, имеющий сродство к тканям дыхательной системы, не вызывал репарации тканей двенадцатиперстной кишки после облучения или поражения НПВП, а в некоторых случаях даже способствовал замедлению их восстановления. Синтетический пептид везуген, оказывая тканеспецифическое действие на сосудистое русло и тем самым улучшая трофику двенадцатиперстной кишки, способствовал активации в ней пролиферативных процессов. Полученные результаты открывают перспективы для создания новых геропротекторных средств, стимулирующих кровоснабжение органов ЖКТ при возрастной инволюции и лекарственной болезни кишечника [33].

Одним из эффективных опийных препаратов является лоперамид, применяющийся для лечения диареи, вызванной лекарственным поражением желудка и кишечника, а также гастроэнтеритом и его воспалительными заболеваниями. По химической структуре лоперамид близок к производным фенилпиперидина, имеет элементы сходства с анальгетиками фентанилом и пиритрамидом, но выраженного анальгезирующего влияния не оказывает. Вместе с тем он активно замедляет перистальтику кишечника, что является важнейшим элементом коррекции лекарственной болезни. В условиях эксперимента лоперамид связывается с опийными рецепторами. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации. Лоперамид тормозит секрецию жидкости и электролитов, индуцируемую различными лекарствами-стимуляторами. Лоперамид уменьшает кишечную секрецию воды и электролитов, стимулируемую простагландином E2 (PGE2), агонистом 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Лоперамид практически

не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лейцинэнкефалин (даларгин) — современное противоязвенное лекарственное средство пептидной (белковой) природы. Действие препарата основывается на подавлении протеолиза (ферментативного повреждения) и восстановлении дефектов в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. НЦБМТ ФМБА России установило, что даларгин обладает мощной стресспротекторной активностью, оказывает выраженное противовоспалительное действие, что способствует восстановлению защитных функций клеточных элементов организма, включая клетки кишечника и ЖКТ. В целом можно отметить исключительно важную роль даларгина в лечении лекарственной болезни ЖКТ.

Для улучшения результатов лечения через устранение дисрегуляции иммунной системы при язвенной болезни стали использовать пептиды селезенки (спленопид) и клеток костного мозга (миелопид) [4]. Миелопид — иммуностимулирующий пептидный препарат, получаемый из культуры клеток костного мозга млекопитающих. Миелопид, как и большинство пептидов, не является видоспецифичным и может применяться у человека для коррекции лекарственно повреждающих воздействий ЖКТ. Спленид, а также солкосплен, спленин — пептидные препараты, получаемые из клеток селезенки млекопитающих и обладающие иммуностимулирующим действием. Применяются при язвенных и гнойно-септических аутоиммунных процессах, включая заболевания желудка и кишечника лекарственного происхождения.

### **Коррекция пейзажа микрофлоры при лекарственном поражении ЖКТ**

Микроорганизмы, использующиеся в терапевтических целях, а также пищевые продукты и биологически активные до-

бавки, содержащие живые микрокультуры, составляют класс *пробиотиков* (от англ. Probiotics).

Компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника человека и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, составляют т. н. *пребиотики*.

Комплексные препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков, составляют группу *симбиотиков*. Часто это биологически активные добавки, входящие в состав функционального питания, обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*.

Мы не ставим своей целью перечисление всех представителей *пробиотиков*, *пребиотиков* и *симбиотиков*, информацию о которых читатель найдет в доступной литературе, мы лишь укажем на цель и особенности

их применения при лекарственных поражениях кишечника и в целом ЖКТ (см. табл. 2).

Пробиотики действуют на экосистему ЖКТ, влияя на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов. Эти механизмы могут приводить к антагонизму с потенциальными патогенами, улучшению среды ЖКТ, укреплению желудочно-кишечного барьера, отрицательной обратной связи с воспалением и обратной связи с иммунным ответом на антигены и лекарственные вызовы. Эти феномены дают положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести диареи, вызванной лекарственной болезнью, при которой *пробиотики* применяются чаще всего.

Иммунологические эффекты *пробиотиков*: активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитам

**Таблица 2.** Препараты, корректирующие микрофлору кишечника (по [55])

**Table 2.** Drugs aimed at correcting intestinal microflora (according to [55])

| Группа пробиотиков                              | Характеристика пробиотического препарата                                                                                                         | Примеры препаратов                                                      |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Монокомпонентные                                | Содержат один штамм бактерий: лактосодержащие бифидосодержащие колисодержащие                                                                    | Ацилакт<br>Бифидумбактерин<br>Лактобактерин<br>Колибактерин<br>Мутафлор |
| Поликомпонентные (симбиотики)                   | Состоят из нескольких штаммов бактерий одного или разных видов, усиливающих действие друг друга                                                  | Линекс<br>Бификол                                                       |
| Комбинированные (симбиотики)                    | Комбинация пробиотиков и пребиотиков (добавки, которые способствуют выживанию и усиливают действие пробиотиков)                                  | Бифиформ<br>Полибактерин<br>Бифидумбактерин форте                       |
| Рекомбинантные (генно-инженерные)               | Созданы на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов                                                                                       | Субалин                                                                 |
| Самозлиминирующие антагонисты (спорообразующие) | Содержат не свойственную биотопу человека самозлиминирующие микроорганизмы рода <i>Bacillus</i> ( <i>B. subtilis</i> , <i>B. licheniformis</i> ) | Бактисубтил<br>Биоспорин                                                |
| Сорбированные                                   | Имобилизованные на сорбенте живые бактерии                                                                                                       | Пробифор<br>Бифидумбактерин форте<br>Флорин форте                       |
| Метаболические                                  | Продукты жизнедеятельности пробиотических штаммов                                                                                                | Хилак форте                                                             |
| Мультипробиотики                                | Состоят из 7-ми и более симбиотических штаммов бактерий                                                                                          | Симбитер-2<br>Пробиз Фемина                                             |

и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А как местно, так и системно; модулируют цитокиновый профиль; вызывают толерантность к пищевым антигенам.

Неиммунологические эффекты *пробиотиков*: способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами; изменяют местное рН для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов; вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов; уничтожают супероксидные радикалы; стимулируют эпителиальную продукцию муцина; усиливают кишечную барьерную функцию; конкурируют с патогенами за адгезию; модифицируют исходящие из патогенов токсины.

Основным свойством *пробиотиков* является их избирательное стимулирование полезной для человеческого организма кишечной микрофлоры, к которой в первую очередь относятся бифидобактерии и лактобациллы [65]. Бактерии были выделены как ключевые пробиотики и полезные кишечные бактерии, т. к. они могут оказывать полезное воздействие на хозяина с точки зрения улучшения пищеварения [51] и эффективности работы иммунной системы [62].

Основной механизм действия — это ферментация, с помощью которой *пробиотики* используются полезными бактериями в толстой кишке [57]. Содержание в бифидобактериальном геноме генов определяет кодирование углеводов-модифицирующих ферментов и генов, которые кодируют углеводы, поглощающие белки [61]. Присутствие этих генов указывает на то, что бифидобактерии содержат специфические метаболические пути, которые специализируются на ферментации и метаболизме растительных олигосахаридов или *пробиотиков* [60].

Рекомендуется принимать кишечнорастворимые капсулы и таблетки *пробиотиков*. Они начинают действовать непосредственно после попадания в пищеварительную систему, ими легко измерить необходимую

дозу, а положительный результат отличается продолжительностью.

Поскольку абсолютное большинство лекарственных препаратов обладает неприятной способностью поражать ЖКТ, они не могут применяться для коррекции лекарственной болезни ЖКТ. Многим из них свойственно гепатотоксическое действие, поскольку более 90% из них метаболизируется в печени. В то же время хорошо известно и описано повреждающее действие очень многих лекарств химического и биологического происхождения на функционирование и структурную целостность клеточных элементов желудка и особенно кишечника. К сожалению, этим вопросам уделяется крайне малое внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Еще меньшее внимание уделяется вопросам методологии, технологиям и медицинским средствам коррекции лекарственных поражений кишечника.

Разработка и создание новых биомедицинских клеточных технологий и продуктов позволяет оптимизировать лечение лекарственных поражений ЖКТ. Тем более, что в Российской Федерации создана нормативно-правовая база, регламентирующая все основополагающие процессы, связанные с производством и обращением биомедицинских клеточных продуктов и биотехнологий.

## Заключение

Осложнения фармакотерапии со стороны кишечника могут проявляться запором и поносом. Запор может вызываться многими ЛС: антагонистами кальция, антигистаминными средствами, атропиноподобными средствами, нейролептиками и антидепрессантами, оказывающими антихолинергическое действие, спазмолитиками, опиоидными средствами, и приёмом НПВС [12], алюминий- и кальцийсодержащими антацидами, энтеросорбентами (отруби), алдостероном, ДОКСА и т. д.

Диарея может возникнуть как осложнение при применении ЛС: слабительные,

антихолинестеразные средства обратимого действия — неостигмина метилсульфат (прозерин), физостигмина салицилат, пиридостигмина бромид, галантамина гидробромид, оксазил, ипидакрин амирмдин); «необратимого действия»: фосфакол, армин, пирефос; М-холиномиметики: пилокарпин, ацеклидин, антибиотики из группы макролидов, клавулановая кислота, простагландины, желчные кислоты, магнийсодержащие антациды и др., слабительные солевые, лактулоза.

Следует обращать внимание на диарею, часто встречающуюся при приеме антибиотиков, т.н. «постантибиотическую» диарею, или «антибиотик-ассоциированную», в основе которой лежит энтероколит, вызванный аэробной или анаэробной условно-патогенной или грибковой микрофлорой. Возможны и вирусно-микробные или вирусно-грибковые ассоциации.

Синдром нарушенного всасывания (СНВ) — симптомокомплекс, обусловленный нарушением всасывания (мальабсорбция) в тонком кишечнике одного или нескольких питательных веществ (нутриентов). СНВ может иметь место при лечении антибиотиками, цитостатиками, иммунодепрессантами, НПВС, противотуберкулезными средствами, противоритмиками (блокаторы Na-каналов — дизопирамид, хинидин, прокаинамид, лидокаин, мексилетин, флекаинид; бета-блокаторы — пропранолол; блокаторы Ca-каналов — верапомил; блокаторы K-каналов — амиодарон, соталол и др.) [42].

ЖКТ, благодаря «открытости» во внешнюю среду, разнообразию функций (трофические, экскреторные), большому числу составляющих — полость рта, пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка, печень и желчевыводящие пути, поджелудочная железа с ее внешнесекреторной деятельностью, — подвержен многочисленным и полиморфным по проявлениям заболеваниям.

Для их лечения применяют лекарственные средства различных фармакологических групп, в т.ч. средства, замещающие, стимулирующие или ослабляющие секреторную функцию пищеварительных желез (горечи, антациды, желчегонные, ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов, отдельные ферменты или их комплексы и др.), препараты, стимулирующие или ослабляющие двигательную активность гладкой мускулатуры пищеварительной трубки, желчных и панкреатических протоков (холиномиметики, холиноблокаторы, прямые спазмолитики), рвотные (при отравлениях) и противорвотные средства, противоязвенные препараты (при изъязвлениях желудка, кишечника), антибиотики и др. антибактериальные препараты (при инфекционных поражениях), гепатопротекторы и т.д. Но и препараты, направленные на профилактику заболеваний ЖКТ, могут вызывать побочные действия. Так, наиболее популярный ингибитор протонной помпы омепразол часто вызывает диарею, запор, тошноту, рвоту, метеоризм, боль в животе; редко — сухость во рту, стоматит, кандидоз ЖКТ, микроскопический колит.

Несмотря на такие проблемы существующих методов лечения осложнений фармакотерапии ЖКТ, основанных на:

- отмене приёма лекарственного препарата, вызвавшего развитие патологического состояния ЖКТ;
  - соблюдении диеты;
  - приёме гастропротекторов и т.д.,
- единой концепции по терапии лекарственных болезней ЖКТ нет. Наш предварительный опыт и данные немногочисленных литературных источников дают возможности повышать неспецифическую резистентность организма методами клеточной терапии и элементами клеточного метаболизма, как способа лечения и профилактики заболеваний ЖКТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Аскарков М.Б. Трансплантация аутологичных клеток костного мозга для лечения длительно незаживающих язв желудка: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 202 с. [Askarov M.B. *Transplantatsiya autologichnykh kletok kostnogo mozga dlya lecheniya dlitel'no nezazhivayushchikh yavz zheludka*: Dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2009. 202 p. (In Russian)].
2. Аскарков М.Б., Трубицына И.Е., Богатырев С.Р., Онищенко Н.А. Аутологичные стромальные клетки костного мозга корректируют факторы регуляции морфогенеза и ускоряют регенерацию длительно незаживающих язв желудка. В кн.: *Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении*: Тез. докл. Ежегодной Всероссийской и международной науч.-практ. конф., 30–31 мая 2007 г. М., 2007. С. 55–56. [Askarov M.B., Trubitsyna I.Ye., Bogatyrev S.R., Onishchenko N.A. Autologichnye stromal'nye kletki kostnogo mozga korregiruyut faktory regul'yatsii morfogeneza i uskoryayut regeneratsiyu dlitel'no nezazhivayushchikh yavz zheludka [Autologous bone marrow stromal cells correct morphogenesis regulation factors and accelerate regeneration of long-term non-healing gastric ulcers]. In: *Stvolovye kletki i perspektiva ih ispol'zovaniya v zdravooхранении*: Annual All-Russian and International Scientific Practical Conference, May 30–31, 2007. Moscow, 2007. P. 55–56. (In Russian)].
3. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. *Нейрохимия в таблицах и схемах*. М.: Экзамен, 2007. [Ashmarin I.P., Yeshchenko N.D., Karazeyeva Ye.P. *Neirokimiya v tablitsakh i skhemakh* [Neurochemistry in tables and schemes]. Moscow: Ekzamen Publ., 2007. (In Russian)].
4. Васильченков А.В. Пептиды донорской селезенки в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 38 с. [Vasil'chenkov A.V. *Peptidy donorskoy selezhenki v kompleksnom lechenii yavzvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki* [Donor spleen peptides in the complex treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer]: Author's abstr. dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2006. 38 p. (In Russian)].
5. Вялов С.С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? — Приоритеты в лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;1:1–9. [Vyvalov S.S. Vosstanovlenie slizистой zheludochno-kishechnogo trakta ili snizhenie kislotnosti zheludka? — Prioritety v lechenii [Recovery of gastrointestinal mucosa or reduction of gastric acidity? — Priorities in treatment]. *Effective pharmacotherapy*. 2016;1:1–9. (In Russian)].
6. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные НПВП: патогенез, профилактика и лечение. *Consilium medicum*. 2005;1(Прил.):3–6. [Drozdov V.N. Gastropatii, vyzvannye NPVP: patogenez, profilaktika i lechenie [Gastropathies caused by NPVP: pathogenesis, prevention and treatment]. *Consilium medicum*. 2005;1(Appl.):3–6. (In Russian)].
7. Златкина А.Р. Хронический колит. *Клиническая медицина*. 1999;7:59–62. [Zlatkina A.R. Hronicheskiy kolit. [Chronic colitis]. *Clinical Medicine*. 1999;7:59–62. (In Russian)].
8. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;4:34–38. [Karateev A.E., Nasonova V.A. Rasprostranennost', struktura i faktory riska razvitiya gastropatii, indutsirovanyh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Prevalence, structure and risk factors for the development of gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;4:34–38. (In Russian)].
9. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. *Фармакологические основы терапии. Тезаурус: Рук-во для врачей и студентов*. 3-е изд., новая ред. М., СПб.: Айсинг, 2018. 288 с. [Karkischenko V.N., Karkischenko N.N., Shustov E.B. *Farmakologicheskie osnovy terapii. Tezaurus: Ruk-vo dlya vrachey i studentov* [Pharmacological basis of therapy. Thesaurus: Manual for doctors and students]. 3rd ed., new ed. Moscow, Saint Petersburg: Ajsing Publ., 2018. 288 p. (In Russian)].
10. Клёсов Р.А., Каркищенко В.Н., Степанова О.И., Баранова О.В. Сравнительное экспериментальное биомоделирование НПВС-индуцированного энтероколита. *Биомедицина*. 2020;16(1):65–81. [Klesov R.A., Karkischenko V.N., Stepanova O.I., Baranova O.V. Comparative Experimental Biomodelling of NSAID-induced Enterocolitis. *Journal Biomed*. 2020;16(1):65–81. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-1-65-81.
11. Котельницкая Л.И., Галиусова С.А., Лужецкая И.В. и др. Лекарственные гастропатии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1995;3(Прил. 1):112–113. [Kotelnitskaya L.I., Galiusova S.A., Luzhetskaya I.V., et al. Lekarstvennyye gastropatii [Medicinal gastropathy]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1995;3(Appl. 1):112–113. (In Russian)].

12. Крайер Б., Билхарц Л.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999;5:77–88. [Krayer B., Bilharts L.I. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty i porazheniya zheludочно-kishechnogo trakta [Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal lesions]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1999;5:77–88. (In Russian)].
13. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Ефремов Л.И. Успешное применение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток у больного с язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;4:112–115. [Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Yefremov L.I. Uspeshnoye primeneniye allogennykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok u bol'nogo s yazvennym kolitom [Successful use of allogeneic mesenchymal stem cells in a patient with ulcerative colitis]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2009;4:112–115. (In Russian)].
14. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Рогозина В.А., Конопляников А.Г. Трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга увеличивает продолжительность ремиссии и снижает риск развития рецидива язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;3:5–10. [Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Rogozina V.A., Konoplyannikov A.G. Transplantatsiya allogennykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga uvelichivayet prodolzhitel'nost' remissii i snizhayet risk razvitiya retsidiva yazvennogo kolita [Transplantation of allogeneic mesenchymal bone marrow stem cells increases the duration of remission and reduces the risk of recurrence of ulcerative colitis]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2010;3:5–10. (In Russian)].
15. Лазебник Л.Б., Конопляников А.Г., Князев О.В., Парфенов А.И., Царегородцева Т.М., Ручкина И.Н. и др. Использование аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2010;2(82):38–43. [Lazebnik L.B., Konoplyannikov A.G., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Tsaregorodtseva T.M., Ruchkina I.N., et al. Ispol'zovaniye allogennykh mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok kostnomozgovogo proiskhozhdeniya v lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika [The use of allogeneic mesenchymal stromal cells of bone marrow origin in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2010;2(82):38–43. (In Russian)].
16. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2004;12:5–8. [Lazebnik L.B., Tsaregorodtseva T.M., Parfenov A.I. Immunnaya sistema i bolezni organov pishchevareniya [The immune system and diseases of the digestive system]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2004;12:5–8. (In Russian)].
17. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные НПВП: клиническое значение, лечение, профилактика. *Consilium medicum*. 2001;9:438–442. [Lapina T.L. Gastropatii, indutsirovannye NPVP: klinicheskoe znachenie, lechenie, profilaktika [Gastropathies, induced non-steroidal anti-inflammatory agents: clinical significance, treatment, prevention]. *Consilium medicum*. 2001;9:438–442. (In Russian)].
18. Линькова Н.С., Тарновская С.И., Костылев А.В., Елашкина Е.В., Ничик Т.Е., Морозова Е.А. и др. Стволовые клетки и короткие пептиды: перспективы применения в геронтологии. *Геронтология*. 2013;2. [Lin'kova N.S., Tarnovskaya S.I., Kostylev A.V., Yelashkina Ye.V., Nichik T.Ye., Morozova Ye.A., et al. Stvolovyye kletki i korotkiye peptidy: perspektivy primeneniya v gerontologii [Stem cells and short peptides: prospects for application in gerontology]. *Gerontologiya [Gerontology]*. 2013;2. (In Russian)].
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обусловленные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016;2:49–54. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastropatii, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogenecheski обусловленные podhody k profilaktike i terapii [NSAID-induced Gastropathies: Pathogenetically Substantiated Approaches to Prevention and Therapy]. *Pharmateka*. 2016;2:49–54. (In Russian)].
20. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С., Новоселова Т.М. Нежелательные лекарственные реакции у стационарных больных с ревматическими заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(2):68–70. [Muravev Yu.V., Dydykina I.S., Novoselova T.M. Nezhelatelnye lekarstvennye reaktsii u statsionarnykh bolnykh s revmaticheskimi zabolevaniyami [Unwanted drug responses in inpatient patients with rheumatic diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2004;13(2):68–70. (In Russian)].
21. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Ч. 1. *Клиническая медицина*. 2000;3:4–10. [Nasonov E.L., Karateev A.E. Porazheniya zheludka, svyazannye s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Ch. 1. *Klinicheskaya medicina*. 2000;3:4–10. (In Russian)].

- eroidnykh protivovospalitelnykh preparatov. Chast 1 [Gastric lesions associated with the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Part 1]. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2000;3:4–10. (In Russian)].
22. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., Ушкалова А.В. О развитии тяжелых токсико-аллергических реакций лекарственного происхождения. *Фарматека*. 2002;2/3:46–54. [Ovchinnikova E.A., Ovchinnikova L.K., Ushkalova A.V. O razvitiy tyazhe-lyh toksiko-allergicheskikh reaktsiy lekarstvennogo proishozhdeniya [On the development of severe toxic-allergic reactions of drug origin]. *Pharmateka*. 2002;2/3:46–54. (In Russian)].
23. Онищенко Н.А., Клименко Е.Д., Поздняков О.М. Клеточная терапия как способ коррекции патогенетических нарушений при дислипидемии и на ранних стадиях атерогенеза. *Вестник РАМН*. 2006;9–10:88–95. [Onishchenko N.A., Klimenko Ye.D., Pozdnyakov O.M. Kletochnaya terapiya kak sposob korektsii patogeneticheskikh narusheniy pri dislipidemii i na rannikh stadiyakh aterogeneza [Cell therapy as a way to correct pathogenetic disorders in dyslipidemia and in the early stages of atherogenesis]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2006;9–10:88–95. (In Russian)].
24. Пальцев М.А. Стволовые клетки и клеточные технологии: настоящее и будущее. *Ремедиум*. 2006;8:6–13. [Pal'tsev M.A. Stvolovye kletki i kletochnye tekhnologii: nastoyashcheye i budushcheye [Stem cells and cell technologies: present and future]. *Remedium*. 2006;8:6–13. (In Russian)].
25. Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев О.Г. и др. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1987;103(4):433–434. [Polonskiy V.M., Yarygin K.N., Krivosheev O.G., et al. Mesto prilozheniya (tsentral'noye ili perifericheskoye) protivoyazvennogo deystviya sinteticheskogo analoga endo-gennykh opioidov dalargina v eksperimental'noy modeli tsisteaminovyykh duodenal'nykh yazv u kryis [The site of application (central or peripheral) of the antilcer action of a synthetic analogue of endogenous opioids dalargin in an experimental model of cysteamine duodenal ulcers in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1987;103(4):433–434. (In Russian)].
26. Потапов И.В., Ильинский И.М., Куренкова Л.Г. и др. Пленочные системы Эласто ПОБ с иммобилизованными стромальными клетками костного мозга оптимизируют условия регенерации поврежденных тканей. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2005;51(3):151–157. [Potapov I.V., Il'inskiy I.M., Kurenkova L.G., et al. Plenochnye sistemy Elasto POB s immobilizirovannymi stromal'nymi kletkami kostnogo mozga optimiziruyut usloviya regeneratsii povrezhdennykh tkaney [Film systems Elasto PHB with immobilized stromal cells of the bone marrow optimize the conditions for the regeneration of damaged tissues]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine [Cell Technologies in Biology and Medicine]*. 2005;51(3):151–157. (In Russian)].
27. Профилактика и лечение поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС гастропатии). Клинические рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(1):42–44. [Profilaktika i lechenie porazheniy slizistoy obolochki zheludka, obuslovlennyyh priemom nesteroidnykh protivovospalitelnykh sredstv (NPVSGastropatii). *Klinicheskie rekomendatsii [Prevention and treatment of gastric mucosa lesions caused by the administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clinical recommendations]*. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2000;9(1):42–44. (In Russian)].
28. Расулов М.Ф. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для лечения термических ожогов кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 48 с. [Rasulov M.F. Transplantatsiya mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok kostnogo mozga dlya lecheniya termicheskikh ozhogov kozhi [Transplantation of mesenchymal stromal cells of the bone marrow for the treatment of thermal burns of the skin]: Author's abstr. dis. ... Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2007. 48 p. (In Russian)].
29. Розен В.Б. Основы эндокринологии: Учебник. М.: Изд-во МГУ, 1994. [Rozen V.B. *Osnovy endokrinologii [Fundamentals of endocrinology]*: Textbook. Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1994. (In Russian)].
30. Ройтберг Г.Е., Полунина Т.Е. Лекарственные поражения гастродуоденальной зоны. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;3:9–15. [Roytberg G.E., Polunina T.E. Lekarstvennye porazheniya gastroduodenalnoy zony [Medicinal lesions of the gastroduodenal zone]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2002;3:9–15. (In Russian)].
31. Рудин И.В. Влияние даларгина на желчеотделительную функцию печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;1:21–25. [Rudin I.V. Vliyaniye dalargina na zhelcheotdelitel'nyuyu funktsiyu pecheni [Influence of dalargin on secretory function of liver]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2006;1:21–25. (In Russian)].
32. Рудин И.В., Медведев М.А. Опиоидные пептиды модулируют секрецию основных детерминант желчотока. *Бюллетень экспериментальной биоло-*

- гии и медицины. 1997;123(5):498–500. [Rudin I.V., Medvedev M.A. Opioidnye peptidy moduliruyut sekretyu osnovnykh determinant zhelchetoika [Opioid peptides modulate the secretion of the main determinants of the bile]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1997;123(5):498–500. (In Russian)].
33. Рыжак Г.А., Севостьянова Н.Н., Кветная Т.В., Трофимов А.В., Линькова Н.С., Гусельников Е.А. и др. Репаративное действие пептида везугена на структуру двенадцатиперстной кишки в модели ускоренного старения. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация»*. 2010;22–1:53–56. [Ryzhak G.A., Sevostianova N.N., Kvetnaya T.V., Trofimov A.V., Linkova N.S., Guselnikova E.A., et al. Reparative effect of peptide vesugen on duodenal structure in accelerated ageing. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Medicina. Farmatsiya"*. 2010;22–1:53–56. (In Russian)].
  34. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Сывороточный кальпротектин является маркером для определения активности воспалительного процесса и эффективности терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;107(7):25–31. [Sagynbayeva V.E., Lazebnik L.B. Syvorotochnyy kal'protektin yavlyayetsya markerom dlya opredeleniya aktivnosti vospalitel'nogo protsesssa i effektivnosti terapii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchechnika [Serum calprotectin is a marker for determining the activity of the inflammatory process and the effectiveness of therapy in inflammatory bowel diseases]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2014;107(7):25–31. (In Russian)].
  35. Самсыгина Г.А. Цефалоспорины в педиатрии. *В мире лекарств*. 2000;1:18–21. [Samsygina G.A. Tsefalosporiny v pediatrii [Tsefalosporina in pediatrics]. *V mire lekarstv*. 2000;1:18–21. (In Russian)].
  36. Струнkin Д.Н., Самарин Д.М., Сидоров С.В. Трансплантация кроветворных фетальных клеток в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: *Клинические аспекты клеточной и тканевой терапии*: Мат.-лы 2 межрегион. науч.-практ. конф. Омск, 2002. [Strunkin D.N., Samarin D.M., Sidorov S.V. Transplantatsiya krovetvornyykh fetal'nykh kletok v lechenii yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Transplantation of hematopoietic fetal cells in the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer]. In: *Klinicheskiye aspekty kletochnoy i tkanevoy terapii [Clinical aspects of cell and tissue therapy]*: Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference. Omsk, 2002. (In Russian)].
  37. Тюренков И.Н. Лекарственные поражения кишечника. *Лекарственный вестник*. 2002;1:21–26. [Tyurenkov I.N. Lekarstvennyye porazheniya kishchechnika [Medicinal injuries of the intestine]. *Lekarstvennyy vestnik*. 2002;1:21–26. (In Russian)].
  38. Хавинсон В.Х. *Пептидная регуляция старения*. СПб.: Наука, 2009. 50 с. [Khavinson V.Kh. *Peptidnaya regulyatsiya stareniya [Peptide regulation of aging]*. Saint Peterberg: Nauka Publ., 2009. 50 p. (In Russian)].
  39. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция старения: 35-летний опыт исследований. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(7):108–113. [Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. Peptidnaya regulyatsiya stareniya: 35-letniy opyt issledovaniy [Peptide regulation of aging: 35 years of research experience]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009;148(7):108–113. (In Russian)].
  40. Циммерман Я.С. Мaaстрихтский консенсус-4 (2010): основные положения и комментарии к ним. *Клиническая медицина*. 2012;9:28–34. [Tsimmerman Ya.S. Maastrichtskiy konsensus-4 (2010): osnovnye polozheniya i kommentarii k nim [Maastricht Consensus-4 (2010): Basic provisions and commentaries thereto]. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;9:28–34. (In Russian)].
  41. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии*. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с. [Tsimmerman Ya.S. *Nereshennyye i spornyye problemy sovremennoy gastroenterologii [Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology]*. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2013. 224 p. (In Russian)].
  42. Циммерман Я.С. *Хронический гастрит и язвенная болезнь. Очерки клинической гастроэнтерологии*: Монография. Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 2000. 254 с. [Tsimmerman Ya.S. *Hronicheskiy gastrit i yazvennaya bolezni'. Ocherki klinicheskoy gastroenterologii [Chronic gastritis and ulcerative disease. Sketches wedge. Gastroenterologies]*: Monograph. Perm: Permskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya Publ., 2000. 254 p. (In Russian)].
  43. Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Ненаркотические анальгетики и поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(5):54–55. [Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Nenarkoticheskie analgetiki i porazhenie slizistoy obolochki zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. [Non-arcotic analgesics and damage to the mucosa of the stomach and duodenum]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2000;9(5):54–55. (In Russian)].

44. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Клеточная трансплантация в современной медицине. *Патологическая физиология и экспериментальная медицина*. 2004;4:23–25. [Shumakov V.I., Onishchenko N.A. Kletochnaya transplantatsiya v sovremennoy meditsine [Cell transplantation in modern medicine]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina* [Pathological physiology and experimental medicine]. 2004;4:23–25. (In Russian)].
45. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Расулов М.Ф., Крашенинников М.Е., Зайденов В.А. Использование преддифференцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения глубоких ожоговых ран. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2003;4:38–42. [Shumakov V.I., Onishchenko N.A., Rasulov M.F., Krashenninnikov M.Ye., Zaydenov V.A. Ispol'zovaniye preddifferentsirovannykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga dlya lecheniya glubokikh ozhogovykh ran [The use of pre-differentiated mesenchymal bone marrow stem cells for the treatment of deep burn wounds]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* [Grekov's Bulletin of Surgery]. 2003;4:38–42. (In Russian)].
46. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal progenitor allogenic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–1822.
47. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11:139–149.
48. Assmus B., Schachinger V., Teupe C., et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;206:3009–3017.
49. Borlongan C.V., Wang Y., Su T.P. Delta opioid peptide (D-Ala2, D-Leu5) enkephalin: linking hibernation and neuroprotection. *Front. Biosci.* 2004;9:3392–3398.
50. Caplan A.I. The mesengenic process. *Clin. Plast. Surg.* 1994;21:429–435.
51. Coxam V. Current data with inulin-type fructans and calcium, targeting bone health in adults. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(11):2527S–2533S.
52. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.* 2002;9:1069–1077.
53. Gillen D., McColl K.E. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol. Toxicol.* 2001;89(6):281–286.
54. Hallman F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med. Sci. Monit.* 2000;6(3):618–628.
55. [http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev\\_2013/pdf/4\\_16.pdf](http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev_2013/pdf/4_16.pdf) (Основы взаимодействия биологических тканей с искусственными материалами) [Osnovy vzaimodejstviya biologicheskikh tkanej s iskusstvennymi materialami [An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions] (In Russian)].
56. Lai K., Lau C., Ip W., et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:799–805.
57. Lamsal B.P. Production, health aspects and potential food uses of dairy prebiotic galactooligosaccharides. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2012;92(10):2020–2028.
58. Laporte J.-R., Ibanez L., Vidal X., et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27:411–420.
59. Leest de H., Steen K., Lems W., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patient with long-term NSAIDS treatment: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2004;126:611–614.
60. Parekkadan B., van Poll D., Suganuma K., et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Molecules Reverse Fulminant Hepatic Failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;9:941–947. (In Press).
61. Pokusaeva K., Fitzgerald G.F., van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes & Nutrition*. 2011;6(3):285–306.
62. Pokusaeva K., Fitzgerald G.F., van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes & Nutrition*. 2011;6(3):285–306.
63. Seifert S., Watzl B. Inulin and oligofructose: review of experimental data on immune modulation. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(11 Suppl.):2563S–2567S.
64. Siegers C.P., Von Hertzberg-Lottin E., Otte M., Schneider B. Antraxoid laxative abuse risk for colorectal cancer? *Gut*. 1993;34:1099–1101.
65. Sigano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report of *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1–15.
66. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417–1435.
67. Vuland J. Coliteague hemorrhagique apres administration de senno-side AetB. *La Press Medicale*. 1985;14:104–105.
68. Yossepowitch O., Amir G., Safadi R., Lossos I. Ischemic hepatitis associated with toxic epidermal necrolysis in a cirrhotic patient treated with cefuroxime. *Eur. J. Med. Res.* 1997;2:182–184.
69. Zachariae C.O., Fogh K. Toxic epidermal necrolysis after treatment with lamotrigine. *Ugeskr Laeger*. 1998;160:6656–6657.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

---

**Клёсов Роман Алексеевич\***, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

**e-mail:** [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Каркищенко Николай Николаевич**, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

**e-mail:** [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Степанова Ольга Ивановна**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

**e-mail:** [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Матвеевко Елена Леонидовна**, к.э.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

**e-mail:** [matveyenkoel@mail.ru](mailto:matveyenkoel@mail.ru)

**Roman A. Klesov\***, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Nikolay N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Olga I. Stepanova**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Elena L. Matveyenko**, Cand. Sci. (Econ.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [matveyenkoel@mail.ru](mailto:matveyenkoel@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-35-38>

## НОВЫЕ БИМЕДИЦИНСКИЕ ПОДХОДЫ В ИНФОРМАЦИОННО-КОГНИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ ФАРМАКО-ЭЭГ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПСИХОПАТОЛОГИЙ

Н.Н. Каркищенко\*, Ю.В. Фокин, Л.А. Табоякова, О.В. Алимкина, М.М. Борисова

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Анализ интрацентральных отношений головного мозга, когнитивных и психопатологических процессов у животных посредством фармакологической модуляции является оптимальным методом познания, определяющим возможности корреляции со схожими процессами у человека. Новые методы и подходы к биомоделированию психопатологий, построенные на принципах нормирования фармако-ЭЭГ с помощью быстрого преобразования Фурье электрограмм головного мозга и элементов системного поведения, позволяют выявлять количественные параметры фундаментальных механизмов нейрорепроактивных средств в мозге кошек.

**Ключевые слова:** нейровизуализация, фармако-ЭЭГ, электроэнцефалография, нормирование быстрого преобразования Фурье, гиппокамп, когнитивные функции, психопатологии, фармакологическая модуляция, биомоделирование, кошки

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Табоякова Л.А., Алимкина О.В., Борисова М.М. Новые биомедицинские подходы в информационно-когнитивных технологиях фармако-ЭЭГ моделирования психопатологий. *Биомедицина*. 2020;16(3):35–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-35-38>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 29.06.2020

Опубликована 10.09.2020

## NEW BIOMEDICAL APPROACHES IN INFORMATION AND COGNITIVE TECHNOLOGIES OF PSYCHOPATHOLOGY MODELING

Nikolay N. Karkischenko\*, Yuriy V. Fokin, Lidiya A. Taboyakova,  
Oksana V. Alimkina, Mariya M. Borisova

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

Analysis of intracentral brain relationships, cognitive and psychopathological processes in animals by means of pharmacological modulation is an optimal method of cognition, determining the possibilities of correlation with similar processes in humans. New methods and approaches to biomodulation of psychopathologies, based on the principles of pharmac-EEG standardization using fast Fourier-transformed brain electrograms and elements of systemic behavior, allow to identify quantitative parameters of fundamental mechanisms of neuropsychotropic agents in the cat brain.

**Keywords:** neuroimaging, pharmac-EEG, electroencephalography, normalization of fast Fourier transform, hippocampus, cognitive functions, psychopathology, pharmacological modulation, biomodelling, cats  
**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Borisova M.M. New Biomedical Approaches in Information and Cognitive Technologies of Psychopathology Modeling. *Journal Biomed.* 2020;16(3):35–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-35-38>

Submitted 17.06.2020

Revised 29.06.2020

Published 10.09.2020

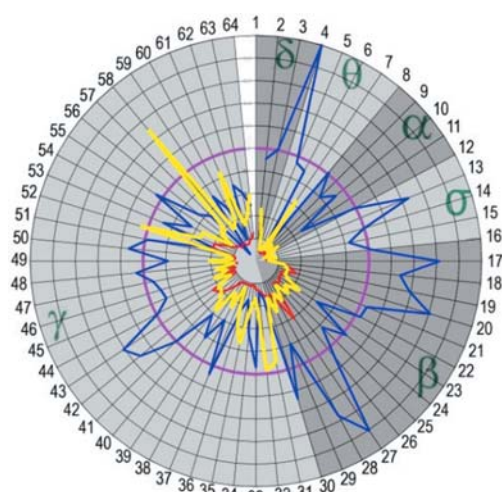
Для моделирования психопатологических процессов используются, как правило, токсичные вещества, не позволяющие вычлнять и оптимально оценивать обсессивно-компульсивные и когнитивные расстройства, отражающиеся в высокочастотных ритмах электрограмм головного мозга (ЭГМ). Патологические состояния (биоэквиваленты болезней Паркинсона, Альцгеймера и др.) ранее были изучены на полосках изолированного мозга [5–7], но анализировать их целесообразнее

на функционирующем мозге, что впервые установлено в наших исследованиях [1–4].

Работа проведена на кошках со стереотаксически имплантированными электродными комплексами в зоны фронтального мозга и гиппокампа. Нейровизуализация нормированных функций электрограмм (НЭМ) при модуляции психоактивными средствами обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств отражает наиболее яркие преобразования в высокочастотных ритмах (от 35 до 60 Гц) фронтального мозга и гиппокампа, преимущественно относящихся к  $\gamma$ -диапазону.

На рисунке представлены нормированные параметры функций ЭГМ на пике действия седативного средства с психоделическим компонентом. Обнаруживается угнетение анализируемых ритмов ЭГМ, характерных для информационно-когнитивных функций, однако выявляются элементы активации на частотах  $\gamma$ -диапазона, около 52 и 58 Гц.

Визуализируя с помощью средств фото- и видеофиксации поведенческие и структурно-семантические проявления информационно-когнитивных функций, мы подтверждаем их взаимосвязь с НЭМ. Сопоставляемость результатов с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами тестируемых средств в условиях моделирования психопатологий позволяет создавать новые эффективные средства воздействия для клинического использования и исключить их применение в немедицинских целях, а также расширить и дополнить методологию биомедицинских и доклинических исследований и их экстраполяцию на человека.



**Рис.** Параметры ЭГМ и НЭМ при действии кетамина на фронтальную кору мозга кошки. Синяя кривая — фоновые измерения, красная кривая — воздействие, жёлтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики BE, %.

**Fig.** BE and NBE parameters under the action of ketamine on the frontal cortex of a cat's brain. The blue curve is background measurements, the red curve is impact, the yellow curve is NBE. The pink contour is the basic line of valuation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE, %.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н. *Фармакология системной деятельности мозга*. Ростов: Ростиздат, 1975. 152 с. [Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemnoj deyatel'nosti mozga [Pharmacology of systemic activity of the brain]*. Rostov: Rostizdat Publ., 1975. 152 p. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennykh sredstv [Psychunitropism of medicines]*. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоякова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек. *Биомедицина*. 2018;4:4–17. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V. Novye podhody k ocenke intracental'nykh otnoshenij po pokazatelyam operantnogo povedeniya i ehlektrogramm mozga koshek [New approaches to the assessment of intracental relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Journal Biomed*. 2018;4:4–17. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;1(15):12–34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Neirovizualizaciya effektov psihoaktivnykh sredstv posredstvom normalizacii elektrogramm golovnogo mozga [Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms]. *Journal Biomed*. 2019;1(15):12–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
5. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci*. 1995;15(1, Pt 1):47–60.
6. Kann O., Huchzermeyer C., Kovács R., Wirtz S., Schuelke M. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria. *Brain*. 2011;134(2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.
7. Tort A.B., Kramer M.A., Thorn C., Gibson D.J., Kubota Y., Graybiel A.M., et al. Dynamic crossfrequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008;105(51):20517–20522. DOI: 10.1073/pnas.0810524105.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Каркищенко Николай Николаевич\***, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Фокин Юрий Владимирович**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [fokin@scbmt.ru](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Табоякова Лидия Александровна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [lida-vet@mail.ru](mailto:lida-vet@mail.ru)

**Nikolay N. Karkischenko\***, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Yuriy V. Fokin**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [fokin@scbmt.ru](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Lidiya A. Taboyakova**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [lida-vet@mail.ru](mailto:lida-vet@mail.ru)

**Алимкина Оксана Владимировна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

**e-mail:** [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

**Борисова Мария Михайловна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

**e-mail:** [borisova\\_mm@mail.ru](mailto:borisova_mm@mail.ru)

**Oksana V. Alimkina**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

**Mariya M. Borisova**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [borisova\\_mm@mail.ru](mailto:borisova_mm@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-39-42>



## ФАРМАКО-ЭЭГ КАК СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРОВОЙ ДОЗЫ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

О.А. Яковлев\*, М.С. Вахвияйнен, М.А. Юдин

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины» Минобороны России  
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

Нейротропные вещества, изменяя нейрохимический баланс головного мозга, оказывают влияние на его биоэлектрическую активность. Для каждого класса веществ можно установить уникальный паттерн влияния на ЭЭГ с помощью фармако-ЭЭГ. Момент появления специфических ЭЭГ-паттернов отражает достижение пороговой дозы. Нами была предложена формула для расчета пороговой дозы, которая связывает скорость инфузии вещества и время появления специфических ЭЭГ-паттернов. Данный подход может дополнить существующие методы определения пороговой дозы и повысить валидность получаемых данных.

**Ключевые слова:** нейротропные вещества, пороговая доза, доклинические исследования, электроэнцефалограмма, биоэлектрическая активность головного мозга

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Яковлев О.А., Вахвияйнен М.С., Юдин М.А. Фармако-ЭЭГ как способ определения пороговой дозы нейротропных веществ. *Биомедицина*. 2020;16(3):39–42. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-39-42>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## PHARMACO-EEG AS A METHOD FOR DETERMINING THE THRESHOLD DOSE OF NEUROTROPIC SUBSTANCES

Oleg A. Yakovlev\*, Mariia S. Vakhviyaynen, Mikhail A. Yudin

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

By changing the neurochemical balance of the brain, neurotropic substances affect its bioelectric activity. For each class of such substances, their unique pattern of affecting EEG can be determined by pharmac-EEG. The moment, when specific EEG patterns appear, manifests the achievement of a threshold dose. We propose a formula for calculating the threshold dose, which relates the infusion rate of a substance and the appearance of specific EEG patterns. This approach can complement existing methods for determining the threshold dose and increase the validity of the data obtained.

**Keywords:** neurotropic substance, threshold dose, pre-clinical study, electroencephalogram, cerebral bio-electrical activity

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

**For citation:** Yakovlev O.A., Vakhviyaynen M.S., Yudin M.A. Pharmac-EEG as a Method for Determining the Threshold Dose of Neurotropic Substances. *Journal Biomed*. 2020;16(3):39–42. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-39-42>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

При определении пороговой дозы нейротропных веществ применяют субъективные методы оценки неврологических проявлений и условно-рефлекторной деятельности, такие как нейроэтологический анализ, оперантное и павловское научение. Точность результатов вышеперечисленных методов зависит от навыков исследователя, а также от условий содержания и микро социального окружения животного. С целью повышения точности получаемых данных по оценке пороговых доз нейротропных веществ перспективно использование электроэнцефалографии (ЭЭГ) в качестве электрофизиологического коррелята поведения и маркера изменения биоэлектрической активности головного мозга в отсутствие фенотипических изменений паттернов поведения.

Фармако-ЭЭГ — это метод изучения влияния нейротропных веществ на биоэлектрическую активность мозга, регистрируемого в виде ЭЭГ. Данный метод был разработан и апробирован Гансом Бергером, в частности им были получены данные о влиянии различных психоактивных веществ (барбитураты, морфин, скополамин) на функциональное состояние головного мозга. На основе этих данных психоактивные вещества были классифицированы в группы по влиянию на ЭЭГ-картину [1, 2, 5–7]. Впоследствии множество авторов выполняли аналогичные эксперименты, что в конечном итоге существенно уточнило и расширило ранее предложенную классификацию [10]. На сегодняшний день с помощью ЭЭГ представляется возможным идентифицировать класс препаратов по основным клиническим проявлениям, спектр их влияния на определенные нейромедиаторные системы, вплоть до подтипа рецептора [3]. Так, ранним маркером действия депрессантов на центральную нервную систему служит

редукция быстрых частот, повышение  $\delta$  и снижение  $\alpha/\delta$ -соотношения [9]. Напротив, вещества с антидепрессивным профилем увеличивают медленную и быструю активности при подавлении  $\alpha$ -ритма. По аналогии с ними сочетанное повышение медленной и быстрой активности при подавлении  $\alpha$ -активности вызывают тимолептики [11]. Маркером модуляции ГАМК<sub>A</sub>-рецептора является повышение мощности  $\beta$ -ритма [12].

В клинической практике фармако-ЭЭГ широко используется для контроля эффективности проводимого лечения, а также для контроля глубины наркоза [4]. В части анестезиологического пособия фармако-ЭЭГ позволяет регистрировать момент наступления определенных стадий наркоза, которые характеризуются появлением специфических паттернов ЭЭГ [9]. Указанные возможности метода легли в основу так называемого порогового теста «вспышки-подавления», который используется с целью определения чувствительности к внутривенным анестетикам [8].

Учитывая вышесказанное, мы предположили, что такие специфические паттерны можно использовать как эквивалент наступления первых нейропсихотропных эффектов, что в фармакометрическом плане соответствует пороговой дозе.

Опираясь на данные литературного поиска, мы уточнили классификацию веществ согласно их рецепторному профилю и индуцируемых специфических ЭЭГ-паттернов. Взаимосвязь между пороговой дозой и появлением специфических ЭЭГ-паттернов представлена в виде формулы:

$$ПД = U \times t,$$

где ПД — пороговая доза (мг),  $U$  — скорость введения дозы вещества (мг/сек) и  $t$  — время инфузии до появления специфического паттерна (сек).

**Таблица.** Особенности влияния нейротропных веществ на ЭЭГ крыс  
**Table.** Effects of neurotropic substances on the EEG of rats

| Класс веществ    | Ритмы    |                                    |                          |            |           |           |
|------------------|----------|------------------------------------|--------------------------|------------|-----------|-----------|
|                  | $\delta$ | $\Delta$                           | $\alpha 1$               | $\alpha 2$ | $\beta 1$ | $\beta 2$ |
| Нейролептики     |          | ↑ (только для клозапина)           | ↑↑                       |            | ↑↑        | ↑↑        |
| Антиконвульсанты | ↑↑       | ↑↑                                 |                          | ↑↑         |           |           |
| Седативные       |          | ↑↑↑ (только $\alpha 2$ -агонистов) | ↓↓                       |            |           | ↑↑        |
| Стимуляторы      | ↓↓       | ↓↓                                 |                          | ↓↓         |           |           |
| Галлюциногены    |          | ↓↓                                 | ↑                        | ↓↓         |           | ↓↓        |
| Анальгетики      | ↓↓       | ↓↓                                 | ↓ (только для трамадола) | ↓↓         |           |           |
| Антидепрессанты  | ↓↓       | ↓↓                                 | ↓↓                       | ↓↓         | ↓         | ↓         |
| Общие анестетики |          |                                    |                          | ↑↑         | ↑↑        | ↑↑        |

С использованием стереотаксической системы для крыс StereoDrive крысам Wistar вживляли в кости черепа 7 титановых винтов, соответствующих отведениям: FP1, FP2, T3, T4, O3, O4; референтный электрод соответствовал центральному отведению. Регистрацию ЭЭГ проводили с помощью электроэнцефалографа («Нейрон-Спектр», Россия). Запись осуществляли при свободном перемещении животных.

Полученные результаты представлены в табл.

Таким образом, используя фармако-ЭЭГ, можно повысить объективность и точность регистрации эффектов пороговой дозы и повысить валидность получаемых данных. Практическое применение ЭЭГ-диагностики позволит более точно прогнозировать возможные целевые (побочные) эффекты препаратов при обосновании начальной дозировки в ходе I фазы клинических исследований безопасности, переносимости и фармакокинетики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennyh sredstv [Psychounitropism of drugs]*. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
- Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии*. М.: Межакадемическое издательство ВПК, 2007. 448 с. [Karkischenko N.N. *Al'ternativy biomeditsiny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and Pharmacotoxicology Alternatives]*. Moscow: Mezhsakademicheskoe izdatel'stvo VPK, 2007. 448 p. (In Russian)].
- Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat electropharmacogram. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3–4):178–186. DOI: 10.1159/000191124.
- Drinkenburg W.H., Ahnaou A., Ruigt G.S. Pharmacology EEG studies in animals: a history-based introduction to contemporary translational applications *Neuropsychobiology*. 2015;72(3–4):139–150. DOI: 10.1159/000443175.
- Galderisi S., Sannita W.G. Pharmacology-EEG: a history of progress and a missed opportunity. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2006;37(2):61–65. DOI: 10.1177/155005940603700204.
- Herrman W.N. Pharmacology EEG. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1981;3:55–76. Itil T.M. *Short pharmacology EEG analysis by measure*. Oxford Press, 2005. 314 p.
- Korkmaz S., Wahlstrom G. The EEG burst suppression threshold test for the determination of CNS sensitivity to intravenous anesthetics in rats. *Brain Research Protocols*. 1997;1(4):378–384. DOI: 10.1016/s1385-299x(97)00014-7.
- Mucci A., Vople U., Merlotti E., Bucci P., Galderisi S. Pharmacology-EEG in Psychiatry *Clinical EEG Neuroscience*. 2006;37(2):81–98. DOI: 10.1177/155005940603700206.
- Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M., Arnold O., Pascual-Marqui R.D. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmacology-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002;24(Suppl):97–120.
- Saletu B., Grunberger J., Rajna P. Pharmacology-EEG profiles of antidepressants. Pharmacodynamic studies

with fluvoxamine. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1983;15:369–384. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02128.x.  
 11. Van Lier H., Drinkenburg W.H., Coenen A.M.L. Effects of diazepam and zolpidem on EEG

beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology.* 2004;47(2):163–74. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.03.017.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Яковлев Олег Александрович\***, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
**e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)**

**Вахвияйнен Мария Сергеевна**, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
**e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)**

**Юдин Михаил Анатольевич**, д.м.н., доц., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
**e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)**

**Oleg A. Yakovlev\***, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
**e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)**

**Mariia S. Vakhviyaynen**, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
**e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)**

**Mikhail A. Yudin**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
**e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)**

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ ПОСРЕДСТВОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКО-ЭЭГ

О.М. Куделина\*, А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Е.В. Ганцгорн,  
Н.М. Морозов, М.А. Джабр

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Лечение депрессивных расстройств по сей день остается актуальной проблемой в медицинской практике. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются ведущими при лечении данной формы психопатологии. Один из наиболее широко применяемых лекарственных препаратов данной группы — флуоксетин. С целью совершенствования фармакотерапии депрессии практикуют комбинации СИОЗС с представителями других групп лекарственных средств, например с гормоном эпифиза мелатонином. Основной целью улучшения качества лечения депрессий остается поиск и разработка более мощных и быстродействующих антидепрессантов. В этом аспекте внимание исследователей привлекает агонист мелатониновых  $MT_1$ - и  $MT_2$ - и антагонист серотониновых  $5-HT_{2c}$ -рецепторов — вальдоксан. Наиболее значимым методом оценки эффективности фармакотерапии психической патологии является количественная фармако-ЭЭГ. В данном исследовании анализировали распределение ЭЭГ-ритмов на фоне экспериментальной депрессии у крыс и при введении вышеуказанных лекарственных средств. Установлено, что вальдоксан, в отличие от флуоксетина и его комбинации с мелаксеном, способствует наиболее быстрой нормализации биоэлектрической активности головного мозга у животных, а именно, способствует достоверному возрастанию активности тета-ритма ЭЭГ, который доминирует у животных в норме.

**Ключевые слова:** флуоксетин, мелаксен, вальдоксан, депрессия, крысы, ЭЭГ

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Куделина О.М., Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Ганцгорн Е.В., Морозов Н.М., Джабр М.А. Аналитическая оценка лечения депрессии в эксперименте на животных посредством количественной фармако-ЭЭГ. *Биомедицина*. 2020;16(3):43–47. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-43-47>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## ANALYTICAL EVALUATION OF TREATING DEPRESSION IN ANIMAL MODELS BY QUANTITATIVE PHARMACO-EEG

Oksana M. Kudelina\*, Andrey V. Safronenko, Yuri S. Maklyakov, Elena V. Gantsgorn,  
Nikolay M. Morozov, Mohamad A. Jabr

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky lane, 29

The treatment of depressive disorders remains a relevant problem in medical practice. Depression is frequently treated by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), among which fluoxetine is one of the most popular drugs. In order to improve the pharmacotherapy of depression, combinations of SSRIs with

other pharmaceutical groups, e.g. epiphyseal hormone melatonin, are practiced. The key aim in improving the quality of depression treatment remains the search and development of more powerful and fast-acting antidepressants. In this context, research attention has recently been focused on valdoxan, an agonist of melatonin  $MT_1$  and  $MT_2$  and serotonin 5-HT<sub>2c</sub> receptors. Quantitative pharmaco-EEG is the most efficient method for evaluating the efficacy of the pharmacotherapy of mental pathologies. In this study, EEG rhythms of rats with experimental depression were analyzed following the administration of the aforementioned drugs. It was found that valdoxan, compared to fluoxetine and its combination with melaxen, contributes to the fastest normalization of the brain's bioelectric activity in animals. In particular, this drug contributes to a significant increase in the activity of the EEG theta rhythm, which dominates in animals in the norm.

**Keywords:** fluoxetine, melaxen, valdoxan, depression, rats, EEG

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

**For citation:** Kudelina O.M., Safronenko A.V., Maklyakov Yu.S., Gantsgorn E.V., Morozov N.M., Jabr M.A. Analytical Evaluation of Treating Depression in Animal Models by Quantitative Pharmaco-EEG. *Journal Biomed.* 2020;16(3):43–47. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-43-47>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

В настоящее время депрессивные расстройства (ДР) — одна из наиболее распространённых форм психопатологии. В ближайшем будущем они могут стать наиболее частой причиной нетрудоспособности населения в мире [4].

Препаратами выбора при лечении депрессий являются СИОЗС. Флуоксетин — один из наиболее часто назначаемых средств данной группы [5].

При ДР пациенты предъявляют большое количество жалоб, но одной из наиболее частых является нарушение сна, в связи с этим комбинация антидепрессантов с гормоном эпифиза — мелатонином вызывает наибольший интерес. Данный гормон влияет на ритмы человека «сон-бодрствование», а также является эндогенным антидепрессивным агентом, который способен модулировать специфические эффекты психотропных средств как самостоятельно, так и при совместном применении [1]. Одним из зарегистрированных в России лекарственных препаратов (ЛП) мелатонина стал «Мелаксен» («Юнифарм Инк», США).

Одним из вариантов прогрессивного улучшения фармакотерапии ДР является поиск

и разработка новых антидепрессантов, которые, в свою очередь, имеют уникальный механизм действия. Вальдоксан в этом плане привлёк внимание исследователей и практических врачей, так как особенность его механизма состоит в агонизме к мелатониновым  $MT_1$ - и  $MT_2$ -рецепторам и антагонизме — к серотониновым 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторам [3].

Компьютерная электроэнцефалография является одним из наиболее информативных методов диагностики при патологии головного мозга (ГМ). Внедрение ее в клиническую практику позволило выявить достоверные маркеры для дифференциальной диагностики и оценки тяжести психических расстройств. Важнейшее место среди методов количественной оценки эффективности использования психотропных препаратов занимает количественная фармако-ЭЭГ, которая включает комплекс ЭЭГ-профилей, отражающих спектральные характеристики биоэлектрической активности ГМ в условиях патологии и на фоне применения лекарственных препаратов (ЛП) [2].

## Материалы и методы

Эксперимент проводился на белых нелинейных крысах-самцах ( $n=120$ ) массой

150–180 г. Животных содержали в виварии в пластиковых клетках с подстилкой из древесных опилок, по 4–5 особей. Крысы потребляли гранулированный комбикорм и воду в поилках объемом 200 мл. Все эксперименты были выполнены в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденными этическим комитетом РостГМУ.

Перед началом эксперимента животных разделили на 5 групп (2 контрольные и 3 опытные). Первую контрольную группу (группа К) ( $n=30$ ) составили интактные крысы, вторая контрольная группа состояла из крыс, которым моделировали экспериментальную депрессию (ЭД) (группа Д) ( $n=90$ ). В последующем группа Д была разделена на 3 опытные группы животных, которые в течение эксперимента *per os* получали следующие ЛП: флуоксетин в дозе 0,3 мг/кг/сут (группа Ф) ( $n=30$ ); вальдоксан в дозе 0,5 мг/кг/сут (группа В) ( $n=30$ ); флуоксетин и мелаксен в дозах 0,3 мг/кг/сут и 0,05 мг/кг/сут соответственно (группа Ф+М) ( $n=30$ ). Моделирование ЭД продолжалось 4 недели и включало в себя 3 этапа: 1-й этап (1 неделя) — животные ежедневно 1 раз в сутки подвергались 2-часовой иммобилизации в пластиковом контейнере; 2-й этап (1 неделя) — ежедневно 1 раз в сутки 30 мин индуцировали водно-иммерсионный холодовой стресс; 3-й этап (2 недели) — применялась комбинация 2-х вышеуказанных стрессоров. На протяжении всех 4-х недель эксперимента крысы подвергались хронической световой экспозиции.

Регистрация биоэлектрической активности ГМ крыс проводилась на 7-е, 14-е и 21-е сут приема ЛП. Согласно стереотаксическим координатам крысам в область соматосенсорной коры (ССК) и зону СА<sub>1</sub> гиппокампа (ГК) симметрично с обеих сторон вживлялись микроэлектроды, через трое сут производился фоновый съем ЭЭГ. Далее крысам опытных групп в течение 3-х недель вводились изучаемые ЛП.

Регистрация ЭЭГ в эксперименте проводилась на 8-канальном энцефалограф-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» («Медиком МТД», Россия) в соответствии с общепринятыми правилами. Анализировались относительные значения мощности (ОЗМ) (%) для дельта- ( $\delta$ -), тета- ( $\theta$ -), альфа- ( $\alpha$ -) и бета- ( $\beta$ -) частотных диапазонов ЭЭГ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0.

## Результаты исследований

В ходе проведенного эксперимента и последующего анализа показателей ЭЭГ-ритмов ГМ крыс установлено, что в группе К достоверно доминировал  $\theta$ -ритм во всех отведениях и большая его активность отмечалась в ГК ( $60,95 \pm 4,06\%$ ), чем в ССК ( $56,84 \pm 5,89\%$ ).  $\delta$ -ритм был значительно ниже (ГК  $22,29 \pm 2,71\%$ ; ССК  $27,43 \pm 2,34\%$ ), а  $\alpha$ - и  $\beta$ -активность практически не регистрировались.

На фоне ЭД распределение ОЗМ ЭЭГ-ритмов у крыс (группа Д) изменилось таким образом, что  $\theta$ -ритм достоверно ( $p < 0,01$ ) снизился (ГК  $29,27 \pm 3,65\%$ ; ССК  $35,34 \pm 3,39\%$ ), а  $\delta$ -ритм увеличился вдвое в обоих отведениях (ГК  $58,99 \pm 4,83\%$ ; ССК  $52,80 \pm 5,02\%$ , ( $p < 0,01$ )).

На 7-е сут показатели ОЗМ  $\delta$ -ритма в группе Ф достоверно уменьшились примерно в 1,3 раза. Так, в области ГК они составили  $45,57 \pm 3,96\%$  ( $p < 0,05$ ), а в ССК —  $43,96 \pm 2,84\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями при ЭД, а  $\theta$ -активность незначительно (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) повысилась по сравнению со значениями при ЭД.

В группе В изменения коснулись в основном  $\delta$ -ритма, который достоверно ( $p < 0,01$ ) снизился в 2 раза в области ССК ( $23,90 \pm 1,82\%$ ) и чуть меньше —

в ГК ( $27,43 \pm 2,57\%$ ), а  $\theta$ -ритм, наоборот, значительно возрос в обеих областях регистрации и составил в ГК  $44,28 \pm 3,65\%$  ( $p < 0,01$ ), а в ССК —  $42,36 \pm 2,77\%$  ( $p < 0,05$ ).  $\beta$ -активность тоже увеличилась, превысив значения группы К в области ССК в 1,6 раза, а в ГК ( $10,45 \pm 0,69\%$ ) стала сопоставима со значениями в группе К.

При изучении ОЗМ ЭЭГ-ритмов у крыс в группе Ф+М было зарегистрировано достоверное снижение в обоих отведениях уровня  $\delta$ -активности ГМ в 1,4 раза и незначительное повышение  $\theta$ -диапазона, особенно в ГК, на 25% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ЭД. Кроме того, в обоих отведениях зафиксировано увеличение  $\beta$ -ритма, который возрос в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) — в ГК и в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) в ССК, по сравнению со значениями при ЭД, а также увеличился вдвое при сравнении с группой К.

На 14-е сут наблюдения у животных в группе Ф  $\delta$ -ритм продолжал снижаться. Так, в ССК он составил  $34,80 \pm 2,00\%$  ( $p < 0,01$ ), в ГК —  $36,11 \pm 2,22\%$  ( $p < 0,01$ ).  $\theta$ -ритм, наоборот, возрос в 1,4 раза в ГК ( $42,86 \pm 3,43\%$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с данными при ЭД, а в ССК — всего до  $39,87 \pm 2,33\%$  (в последнем случае изменения достоверными не были); отмечалось также усиление  $\beta$ -активности в области ССК более чем в 3 раза, а в ГК — в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ).

В группе, где животным вводили вальдоксан, превалировал  $\theta$ -ритм, увеличившись в 2,3 раза в ГК (до  $68,28 \pm 3,65\%$ ) и в 1,8 раза в ССК (до  $63,46 \pm 3,71\%$ ) по сравнению с ЭД и несколько превысив показатели в группе К.  $\delta$ -ритм был ниже значений группы К в ГК в 1,6 ( $p < 0,05$ ) и 2 раза ( $p < 0,01$ ) в ССК.  $\beta$ -ритм оставался увеличенным вдвое, особенно в области ССК.

При введении комбинации ЛП в группе Ф+М  $\delta$ -ритм снизился почти в 2 раза по отношению к показателям при ЭД,  $\theta$ -ритм, наоборот, возрос, но при этом не достиг исходных значений. ОЗМ  $\beta$ -ритма увеличилась более чем в 2 раза ( $p < 0,01$ )

в обоих отведениях (ГК  $13,13 \pm 2,70\%$ ; ССК  $17,82 \pm 2,86\%$ ) по сравнению с показателями, полученными и при ЭД, и в норме.

На 21-е сут анализ параметров ОЗМ в группе Ф показал, что  $\theta$ -ритм имел правильное распределение, но его значения были достоверно ниже по отношению к фоновым показателям (в области ГК в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), а в ССК — в 1,2 раза, ( $p < 0,05$ )). Показатели ОЗМ  $\delta$ -ритма оставались увеличенными: в отведении ГК в 1,6 раза ( $32,73 \pm 2,81\%$ ), а в ССК — в 1,2 раза ( $33,71 \pm 2,28\%$ ), — при этом снизившись относительно показателей при ЭД как в ГК, так и в ССК в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). ОЗМ  $\beta$ -ритма в области ГК превышали значения в 2 раза ( $p < 0,01$ ), а в ССК — в 3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группами Д и К.  $\alpha$ -ритм особых изменений не претерпел.

У крыс в группе В отмечались более низкие показатели  $\delta$ -активности по сравнению с контрольным значением в группе К (ГК  $16,51 \pm 1,28\%$ ; ССК  $14,09 \pm 2,42\%$ ) ( $p < 0,05$ ).  $\theta$ -ритм превысил исходные данные как в области ССК, так и в ГК примерно на 16% ( $p < 0,05$ ). И сохранялось увеличение вдвое ОЗМ  $\beta$ -ритма в ССК ( $p < 0,01$ ).

У животных в группе Ф+М ОЗМ в общем были схожи с таковыми в группе Ф, кроме незначительных изменений активности  $\beta$ -ритма, который возрос в 2 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой К на 7-е сут и далее не изменялся, а  $\delta$ -ритм спустя 14 дней стал соответствовать исходным значениям в области ССК ( $27,78 \pm 2,28\%$ ), при этом оставался увеличенным на 31,6% ( $p < 0,05$ ) в области ГК.

## Выводы

Полученные результаты в ходе экспериментального исследования показали, что вальдоксан, в отличие от флуоксетина и комбинации его с мелаксеном, способствует более быстрой нормализации распределения ритмов ЭЭГ ГМ у крыс с ЭД уже на 14-е сут введения.

На 21-е сут наблюдения отмечено превышение показателей ОЗМ  $\theta$ -ритма на 16% в области ГК и ССК, двукратное увеличение ОЗМ  $\beta$ -ритма в ССК ГМ и уменьшение

$\delta$ -активности во всех регистрируемых отведениях по сравнению с фоновыми значениями. Подобные изменения связаны с его уникальным механизмом действия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Арушанян Э.Б. Мелатонин как лечебное средство: состояние вопроса сегодня и грядущие перспективы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(6):39–44. [Arushanyan E.B. Melatonin kak lechebnoe sredstvo: sostoyanie voprosa segodnya i gрядущие перспективы [Melatonin as a treatment: state of the issue today and future prospects]. *Ekspериментal'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 2014;77(6):39–44. (In Russian)].
2. Бочкарев В.К. Количественная фармакоэлектроэнцефалография в исследованиях психотропных средств. М.: Фарматека, 2007. С. 28–32. [Bochkarev V.K. *Kolichestvennaya farmakoelektroencephalografiya v issledovaniyakh psichotropnykh sredstv* [Quantitative pharmacoelectroencephalography in
- research of psychotropic drugs*]. Moscow: Pharmateka Publ., 2007. P. 28–32. (In Russian)].
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Агомелатин: расширенные показания в психиатрии, неврологии и наркологии (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;20(3–4):4–18. [Bykov Yu.V., Bekker R.A. Agomelatin: rasshirennye pokazaniya v psichiatrii, nevrologii i narcologii (obzor literatury) [Agomelatine: extended indications for its use in psychiatry, neurology and substance abuse medicine]. *Psichiatriya i psichopharmacoterapiya* [Psychiatry and Psychopharmacotherapy]. 2018;20(3–4):4–18. (In Russian)].
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/>
5. Wenthur C.J., Bennett M.R., Lindsley C.W. Classics in chemical neuroscience: fluoxetine (prozac). *ACS Chem. Neurosci*. 2014;5(1):14–23.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Куделина Оксана Михайловна\***, к.м.н.,  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [kuomi81@mail.ru](mailto:kuomi81@mail.ru)

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н.,  
доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Макляков Юрий Степанович**, д.м.н., проф.,  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [maklus005@gmail.com](mailto:maklus005@gmail.com)

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н.,  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Морозов Николай Михайлович**, к.м.н., доц.,  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Джабр Мохамад Абас**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Oksana M. Kudelina\***, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [kuomi81@mail.ru](mailto:kuomi81@mail.ru)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Yuri S. Maklyakov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [maklus005@gmail.com](mailto:maklus005@gmail.com)

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Nikolay M. Morozov**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

**Mohamad A. Jabr**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ГОРМОНАЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ МЫШЕЙ С ЦЕЛЬЮ ВЫЗЫВАНИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ

Е.С. Савченко\*, Н.С. Огнева, С.В. Максименко, М.М. Скрипкина, Н.В. Петрова

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Гормональная обработка мышей с использованием гонадотропина сыворотки жеребой кобылы (ГСЖК) и хорионического гонадотропина человека (ХГч) считается «золотым стандартом» в процедуре вызывания суперовуляции. Несмотря на применение одних и тех же доз, эффект от использования препаратов разных производителей может отличаться. Так, нами было показано, что применение препаратов ГСЖК Синхростим 500 («Ceva Sante Animale», Франция) и Сергон («Биовета», Чехия) позволяет получить с одной особи ~25 эмбрионов при дозировке гормона 5 МЕ, тогда как в случае Фоллимага («Мосагроген», Россия) рабочая дозировка не была найдена. Сопоставимый с Синхростимом 500 и Сергоном результат был получен в случае применения комбинированного препарата Менопур («Ферринг», Германия). Исследования влияния возраста мышей на гормональный ответ организма показали, что наиболее эффективным является использование мышей в возрасте 3–4 недели, когда при минимальной лекарственной нагрузке мы получаем достаточное количество жизнеспособных эмбрионов.

**Ключевые слова:** гонадотропин сыворотки жеребой кобылы, хорионический гонадотропин человека, суперовуляция, яйцеклетки, трансгенез, мыши, эмбрионы

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Савченко Е.С., Огнева Н.С., Максименко С.В., Скрипкина М.М., Петрова Н.В. Оптимизация протокола гормональной обработки мышей с целью вызывания суперовуляции. *Биомедицина*. 2020;16(3):48–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-48-53>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 29.06.2020

Опубликована 10.09.2020

## OPTIMIZING THE HORMONAL MICE TREATMENT PROTOCOL TO INDUCE SUPEROVULATION

Elena S. Savchenko\*, Nastasya S. Ogneva, Sergey V. Maksimenko,  
Maria M. Skripkina, Natalya V. Petrova

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

Mice treatment with pregnant mare gonadotropin serum (PMGS) in combination with human chorionic gonadotropin (hCG) is considered to be the “golden standard” of the induced superovulation procedure. The effect of administering the same doses may differ depending on the manufacturer of the preparation. According to our results, the use of PMGS produced by Synchrostim 500 (Ceva Sante Animale, France) and Sergon (Biovet, Czech Republic) at a hormone dose of 5ME allows ~25 embryos to be obtained from one female. At the same time, the working dose of Follimagum (Mosagrogen, Russia) was not determined. The result comparable with that of Synchrostim 500 and Sergon was achieved using a composite drug Menopur (Ferring, Germany). The study of the influence of mice age on the hormonal response showed 3–4 weeks to be the most productive age, when the maximal number of viable embryos was obtained under a minimal external invasion.

**Keywords:** pregnant mare gonadotropin serum, human chorionic gonadotropin, superovulation, eggs, transgenesis, mice, embryos

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

**For citation:** Savchenko E.S., Ogneva N.S., Maksimenko S.V., Skripkina M.M., Petrova N.V. Optimizing the Hormonal Mice Treatment Protocol to Induce Superovulation. *Journal Biomed.* 2020;16(3):48–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-48-53>

Submitted 17.06.2020

Revised 29.06.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Современные технологии получения трансгенных мышей предполагают использование большого количества эмбрионов на ранних стадиях развития [1, 4]. Суперовуляция — процедура гормональной обработки животных с целью вовлечения большого количества фолликулов в рост и последующую овуляцию [10, 13] позволяет получить от одной особи существенно большее количество эмбрионов, нежели в естественном цикле, что позволяет сократить количество животных в эксперименте [7]. Для увеличения количества овулирующих фолликулов в классической схеме используют последовательное введение препаратов: гонадотропина сыворотки жеребой кобылы (ГСЖК), который используется для имитации эффекта созревания ооцитов эндогенным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), и хорионического гонадотропина человека (ХГч) для имитации эффекта индукции овуляции лютеинизирующим гормоном (ЛГ) [1, 10] — с последующей подсадкой к фертильным самцам.

**Целью** данного исследования является сравнение нескольких гормональных препаратов на предмет эффективности использования при подготовке самок-доноров, а также подбор оптимальных концентраций при использовании мышей разного возраста.

## Материалы и методы

В эксперименте использовались самки гибридных мышей линии C57Bl/6Y x CBA/Y

(F1) в возрасте 3–4 недели и 1,5–2 мес., полученные из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в закрытой системе при световом режиме 12/12 ч, со свободным доступом к еде и воде. Для вызывания суперовуляции самкам внутрибрюшинно вводили препарат ГСЖК или комбинированный препарат, содержащий лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, а через 47–50 ч — ХГч, и подсаживали к плодовитым самцам. Утром проверяли самок на наличие копулятивной пробки, что свидетельствовало об успешном покрытии самки. Забой самок производили дислокацией шейных позвонков, а затем хирургически удаляли яйцеводы. Извлечение эмбрионов из ампулы яйцевода производили в среде M2 (Sigma-Aldrich), а затем их переносили на культивирование в среду M16 (Sigma-Aldrich) в CO<sub>2</sub> инкубатор при постоянной температуре 37°C и концентрации CO<sub>2</sub> 5%.

## Результаты и их обсуждение

### *Подбор препаратов для стимуляции роста и развития фолликулов*

Для вызывания суперовуляции нами были выбраны следующие препараты ГСЖК: Фоллимаг («Мосагроген», Россия), Синхростим 500 («Ceva Sante Animale», Франция) и Сергон («Биовета», Чехия), а также комбинированные гормональные препараты Менопур («Ферринг», Германия), содержащий ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1, и Перговерис («Мерк», Швейцария), содержащий ФСГ и ЛГ в со-

отношении 1:2. Препараты вводились самкам в возрасте 3–4 недели по 5 МЕ/мышь внутривбрюшинно (активность комбинированных препаратов рассчитывалась по активности ФСГ). Результаты исследования представлены в табл. 1.

Анализ полученных данных показал, что применение препаратов ГСЖК Сергона и Синхростима в дозе 5 МЕ способствует активному росту и созреванию фолликулов с последующим получением оптимального количества жизнеспособных эмбрионов, пригодных для дальнейших манипуляций (микроинъекций генетической конструкции в мужской пронуклеус и пр.). Сопоставимые результаты были получены в случае использования комбинированного гормонального препарата Менопур, что показывает возможность его применения для стимуляции суперовуляции у мышей вместо ГСЖК в аналогичной дозировке.

Однако в случае с Фоллимагом наблюдается совершенно иная картина: при обработке мышей в дозе 5 МЕ количество полученных зигот в среднем составляет всего 3,1 эмбрион/мышь. Более того, в ходе экспериментов с применением различных дозровок Фоллимага, которые соответствовали рабочим дозировкам других препаратов, концентраций, позволяющих получить до-

статочное количество эмбрионов, выявлено не было. Применение комбинированного препарата Перговерис также значимых результатов не показало.

### *Подбор оптимальной дозы для мышей разного возраста*

Анализ литературных данных показал, что в экспериментах могут быть использованы самки-доноры различного возраста, что может отразиться на эффективности применения гормональных препаратов, т. е. количестве и качестве полученных эмбрионов [5, 13]. Результат гормональной стимуляции также зависит от массы животного и его физического состояния: мыши с нарушениями метаболизма продуцируют эмбрионы со сниженной жизнеспособностью и потенциями к развитию [3].

Для экспериментов были отобраны 3 группы мышей линии C57Bl/6Y x CBA/Y (F1) в возрасте 3–4 недели, 1,5 мес. и 2 мес. соответственно. Животные были обработаны гормональным препаратом Синхростим 500 в дозе 5, 7,5 и 10 МЕ. Результаты эксперимента представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что ГСЖК в дозе 5 МЕ эффективно работает на мышах в возрасте до 1,5 мес., тогда как более взрослым мышам требуются повышенные дозы препарата, чтобы получить сопоставимый

**Таблица 1.** Количество жизнеспособных эмбрионов, полученных при обработке различными гормональными препаратами

**Table 1.** The number of viable embryos following treatment with various drugs

| Препарат                                            | Фоллимаг | Синхростим | Сергон | Менопур | Перговерис |
|-----------------------------------------------------|----------|------------|--------|---------|------------|
| Кол-во жизнеспособных эмбрионов, среднее на 1 самку | 3,1      | 24,6       | 25,8   | 24,5    | 8,1        |

**Таблица 2.** Количество жизнеспособных эмбрионов в зависимости от возраста мышей и дозировки препарата ГСЖК Синхростим 500

**Table 2.** The number of viable embryos related to mice age and the dose of PMGS Synchrostim 500

| Возраст животных | Кол-во эмбрионов при различной дозировке препарата Синхростим 500 |        |       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|-------|
|                  | 5 МЕ                                                              | 7,5 МЕ | 10 МЕ |
| 3–4 недели       | 24,6                                                              | 25,8   | 28,4  |
| 1,5 мес.         | 25,9                                                              | 24,3   | 22,4  |
| 2 мес.           | 12,8                                                              | 20,4   | 22,5  |

результат. Наилучший результат был получен в случае применения ГСЖК в дозировке 10 МЕ на мышах в возрасте 3–4 недели. Однако многие исследователи отмечают, что предшествующая гормональная обработка может влиять на качество полученных эмбрионов и их способности к дальнейшему развитию [6, 9, 11, 12]. Так, было показано, что повышенные дозы гормонов (7,5–10 МЕ) при вызывании суперовуляции могут негативно влиять на созревание ооцитов [9], их качество, а также уровень экспрессии некоторых генов, что может стать причиной снижения процента имплантации, повышенной эмбриональной смертности и замедления развития эмбрионов [11]. Было показано, что суперовуляция влияет на уровень экспрессии ДНК метилтрансфераз в ядрах предимплантационных эмбрионов, что приводит к снижению общего уровня метилирования в зиготе, а также влияет на экспрессию некоторых генов, в т. ч. и генов, связанных с ранним развитием эмбриона [2, 11, 12], по сравнению с контрольной группой, эмбрионы от которой были получены в естественном цикле. Это влечёт за собой изменение статуса метилирования генома эмбриона и непосредственно влияет на его способности к развитию [2, 12], в частности на его способность имплантироваться в эндометрий матки. Микроманипуляции с зиготами и ранними эмбрионами являются травматичными процедурами, однако было показано, что именно гиперстимуляция оказывает наибольшее влияние на изменение статуса метилирования генома эмбриона [2], что может стать фатальным для дальнейшего развития. Исследователи связывают это явление с тем, что геном ранних эмбрионов очень

активен [12] и гораздо более восприимчив к эпигенетическим факторам, что приводит к изменению активности генов. Также было показано [8], что изменения уровня метилирования генома зиготы, вызванные суперовуляцией, могут быть сохранены в геноме потомков, в частности в половых клетках самцов, отстоящих на 2 поколения. Таким образом, применение повышенных доз гормонов для вызывания суперовуляции нежелательно, т. к. может отразиться на количестве и качестве потенциального потомства. Мы полагаем, что наиболее оптимально использовать в экспериментах животных не старше 1,5 мес., отдавая предпочтение мышам в возрасте 3–4 недели. Такая схема позволяет получить максимальный выход жизнеспособных эмбрионов при минимальных внешних воздействиях [2, 7].

### **Заключение**

Получение трансгенных мышей — это трудоёмкий и весьма сложный процесс, эффективность которого зависит от многих факторов, но во многом определяется качеством «первичного материала», т. е. ранних эмбрионов, в которых и будет происходить редактирование генома. Вызывание суперовуляции с помощью гормональных препаратов — важный этап для получения достаточного количества жизнеспособных эмбрионов и дальнейших манипуляций [4, 10]. Однако не стоит забывать, что любое вмешательство в живой организм может привести к непредсказуемым последствиям для развития эмбриона. Поэтому оптимизация протокола получения предимплантационных эмбрионов — одна из перспективных задач современной эмбриологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Behringer R., Gertsenstein M., Nagy K.V., Nagy A. Administration of Gonadotropins for Superovulation in Mice. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2018;2018(1):24–27. DOI: 10.1101/pdb.prot092403.
- Chen X., Huang Y., Huang H., et al. Effects of superovulation, in vitro fertilization, and oocyte *in vitro* maturation on imprinted gene Grb10 in mouse blastocysts. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018;298(6):1219–1227. DOI: 10.1007/s00404-018-4905-3.
- Fabian D., Babeřová J., Čikoř Š., Šeřčřková Z. Overweight negatively affects outcome of superovulation treatment in female mice. *Zygote*. 2017;25(6):751–759. DOI: 10.1017/S0967199417000648.
- Hasegawa A., Mochida K., Inoue H., et al. High-Yield Superovulation in Adult Mice by Anti-Inhibin Serum Treatment Combined with Estrous Cycle Synchronization. *Biol. Reprod.* 2016;94(1):21. DOI: 10.1095/biolreprod.115.134023.
- Hoogenkamp H., Lewing P. Superovulation in mice in relation to their age. *Vet. Q.* 1982;4(1):47–48. DOI: 10.1080/01652176.1982.9693838.
- Huffman S.R., Pak Y., Rivera R.M. Superovulation induces alterations in the epigenome of zygotes, and results in differences in gene expression at the blastocyst stage in mice. *Mol. Reprod. Dev.* 2015;82(3):207–217. DOI: 10.1002/mrd.22463.
- Kolbe T., Sheety S., Walter I., Palme R., Růlicke T. Impact of superovulation and mating on the wellbeing of juvenile and adult C57BL/6N mice. *Reprod. Fertil. Dev.* 2016;28(7):969–973. DOI: 10.1071/RD14372.
- Stouder C., Deutsch S., Paoloni-Giacobino A. Superovulation in mice alters the methylation pattern of imprinted genes in the sperm of the offspring. *Reprod. Toxicol.* 2009;28(4):536–541. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.06.009.
- Taiyeb A.M., Muhsen-Alanssari S.A., Dees W.L., et al. Improvements in oocyte competence in superovulated mice following treatment with cilostazol: Ovulation of immature oocytes with high developmental rates. *Biochem. Pharmacol.* 2017;137:81–92. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.019.
- Takeo T., Nakagata N. Superovulation using the combined administration of inhibin antiserum and equine chorionic gonadotropin increases the number of ovulated oocytes in C57BL/6 female mice. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128330. DOI: 10.1371/journal.pone.0128330.
- Uysal F., Ozturk S., Akkoyunlu G. Superovulation alters DNA methyltransferase protein expression in mouse oocytes and early embryos. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018;35(3):503–513. DOI: 10.1007/s10815-017-1087-z.
- Yu B., Smith T.H., Battle S.L., Ferrell S., Hawkins R.D. Superovulation alters global DNA methylation in early mouse embryo development. *Epigenetics.* 2019;14(8):780–790. DOI: 10.1080/15592294.2019.1615353.
- Zudova D., Wyrobek A.J., Bishop J., Marchetti F. Impaired fertility in T-stock female mice after superovulation. *Reproduction.* 2004;128(5):573–581. DOI: 10.1530/rep.1.00333.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Савченко Елена Сергеевна\***, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

**Огнева Настасья Сергеевна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Максименко Сергей Васильевич**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [vx136@rambler.ru](mailto:vx136@rambler.ru)

**Elena S. Savchenko\***, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

**Nastasya S. Ogneva**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Sergey V. Maksimenko**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [vx136@rambler.ru](mailto:vx136@rambler.ru)

**Скрипкина Мария Михайловна**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [skripkina.fmba@gmail.com](mailto:skripkina.fmba@gmail.com)

**Maria M. Skripkina**, Scientific Center of  
Biomedical Technologies of the Federal Medical  
and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [skripkina.fmba@gmail.com](mailto:skripkina.fmba@gmail.com)

**Петрова Наталья Владимировна**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [m-sklad@ya.ru](mailto:m-sklad@ya.ru)

**Natalya V. Petrova**, Scientific Center of Biomedical  
Technologies of the Federal Medical and Biological  
Agency of Russia;  
**e-mail:** [m-sklad@ya.ru](mailto:m-sklad@ya.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-54-59>



## МЕТОДИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК (МОНОНУКЛЕАРОВ) ИЗ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ, ПОЛУЧЕННОЙ ОТ МИНИ-СВИНЬИ

О.И. Степанова, В.Н. Каркищенко, Р.А. Клёсов\*, Н.В. Станкова,  
Р.А. Агельдинов, М.А. Савина

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Впервые отработана методика выделения лимфоидных клеток (мононуклеаров) из цельной крови у светлогорских мини-свиней по методу, описанному Дж. Клаусом.

**Ключевые слова:** светлогорские мини-свиньи, лимфоидные клетки, мононуклеары

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Клёсов Р.А., Станкова Н.В., Агельдинов Р.А., Савина М.А. Методика выделения лимфоидных клеток (мононуклеаров) из цельной крови, полученной от мини-свиньи. *Биомедицина*. 2020;16(3):54–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-54-59>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 29.06.2020

Опубликована 10.09.2020

## METHOD FOR SEPARATING LYMPHOID CELLS (MONONUCLEAR CELLS) FROM THE BLOOD OF MINI-PIGS

Olga I. Stepanova, Vladislav N. Karkischenko, Roman A. Klesov\*, Nataliya V. Stankova,  
Ruslan A. Ageldinov, Mariya A. Savina

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

This paper proposes a new method for separating lymphoid cells (mononuclears) from the whole blood of Svetlogorsk mini-pigs according to the method described by J. Klaus.

**Keywords:** Svetlogorsk mini-pigs, lymphoid cells, mononuclears

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

**For citation:** Stepanova O.I., Karkischenko V.N., Klesov R.A., Stankova N.V., Ageldinov R.A., Savina M.A. Method for Separating Lymphoid Cells (Mononuclear Cells) from the Blood of Mini-Pigs. *Journal Biomed*. 2020;16(3):54–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-54-59>

Submitted 17.06.2020

Revised 29.06.2020

Published 10.09.2020

## Методика забора крови у светлогорских мини-свиней

Правильно отобранные образцы крови гарантируют получение достоверных результатов, снижают к минимуму возможность появления артефактов при лабораторных исследованиях. При заборе крови важно использовать стерильные вакуумные пробирки и важно, чтобы цельная кровь стекала по стенке в пробирку струей, а не каплями. Кровь, взятая каплями или вспененная, быстрее гемолизируется и часто дает неправильные результаты.

Забор крови проводили методом пункции краниальной поллой вены с правой стороны (рис. 1). Поросенка в возрасте 6 мес. массой 16 кг надежно фиксировали в положении лежа на спине в специальном V-образном станке, передние конечности фиксировали вдоль туловища, а голову вытягивали вперед. Точка пункции находится вблизи рукоятки грудной кости в области первого ребра. Место пункции обрабатывали спиртовым р-ром. Иглу вводили медленно вниз перпендикулярно телу между двумя первыми ребрами. Шприц вводили с небольшим вакуумом, когда игла достигала поллой вены, кровь поступала в шприц. Этим метод позволяет быстро получить требуемый объем стерильной крови, исключая длительную фиксацию и страдания животного.

## Градиентное разделение крови на фракции

Выделение лимфоидных клеток (мононуклеаров) из цельной крови провели по методу, описанному Дж. Клаусом в 1990 г. Свежевыделенную свиную кровь в количестве 5 мл помещаем в пробирку с антикоагулянтом ЭТДА (18,0 мг) на 10 мл. Пробирку с кровью вращаем вокруг своей оси несколько раз для перемешивания, затем разбавляем кровь равным объемом р-ром Хенкса (без  $\text{Ca}^{+2}$  и  $\text{Mg}^{+2}$ ) в соотношении 1:1 при комнатной температуре



Рис. 1. Забор крови у мини-свиньи из краниальной поллой вены.

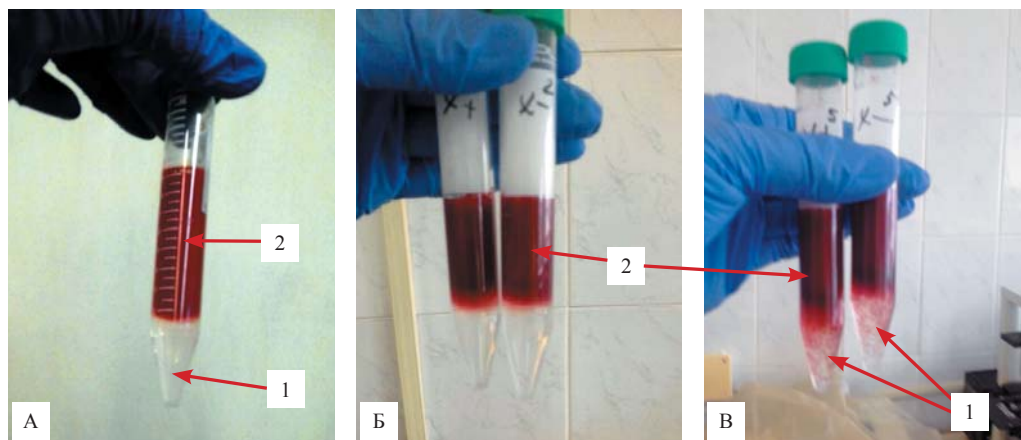
Fig. 1. Blood sampling from the cranial vena cava of a mini-pig.

$t^{\circ}=22^{\circ}\text{C}$ . С помощью пипетки аккуратно наслаиваем разбавленную кровь на градиент Ficoll-P с удельной плотностью  $1,077 \text{ г/см}^3$ , где в пробирке объем градиента составляет 2,5–3 мл, а объем наслаиваемой разведенной крови составляет 6–7 мл (рис. 2).

Затем центрифугируем при 2000 об/мин в течение 20 мин при комнатной температуре  $t^{\circ}=22^{\circ}\text{C}$ . Принцип метода градиентного разделения основан на разделении клеточных элементов крови по плотности при центрифугировании в градиенте фикола-урографина с удельной плотностью  $1,077 \text{ г/см}^3$ .

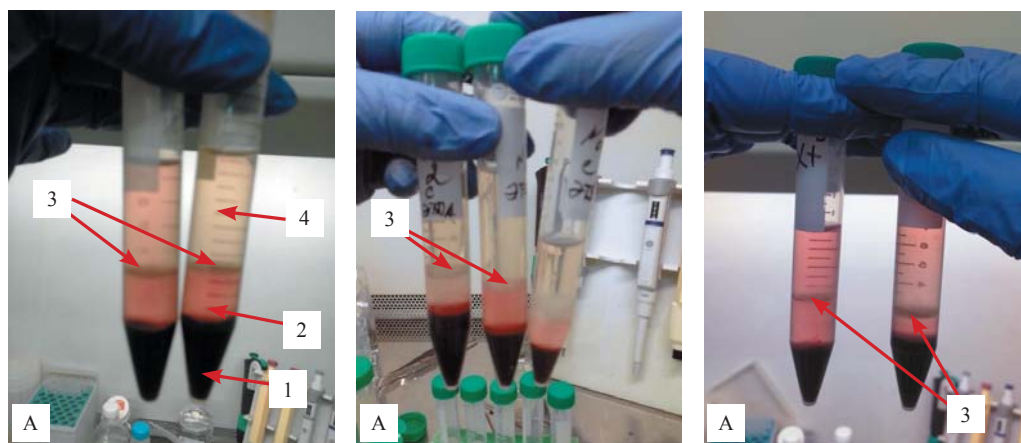
В результате центрифугирования кровь разделяется на 4 отдельные фракции: первая фракция — на дне пробирки содержит гранулоциты, тромбоциты, эритроциты и обломки клеток крови; вторая фракция — это р-р фикола-урографина; третья фракция — расположенная над градиентом, представляет собой суспензию лимфоидных клеток; четвертая фракция — плазма крови, это хорошо видно из рис. 3.

Слой лимфоцитов осторожно собираем по всей площади сечения пробирки, переносим в чистую сухую центрифужную пробирку и разбавляем р-ром Хенкса (без  $\text{Ca}^{+2}$  и  $\text{Mg}^{+2}$ ) в соотношении 1:5. Содержимое пробирки центрифугируем 5 мин при 1500 об/мин (рис. 3А). Затем надосадочную жидкость



**Рис. 2.** Схема наслаивания форменных элементов крови на градиент плотности фиколл-урографин ( $1,077 \text{ г/см}^3$ ) до центрифугирования крови. А, Б — стрелками указано: 1 — градиент Ficoll-P с удельной плотностью  $1,077 \text{ г/см}^3$ ; 2 — разбавленная кровь наслаена на градиент; В — через 1–3 мин идет оседание эритроцитов (указаны стрелками).

**Fig. 2.** A scheme of layering blood components on the density gradient of phycoll-urographin ( $1,077 \text{ g/cm}^3$ ) prior to blood centrifugation. А, Б — the arrows indicate: 1 — Ficoll-P gradient with a specific density of  $1,077 \text{ g/cm}^3$ ; 2 — diluted blood layered on the gradient. В — 1–3 minutes after blood centrifugation, red blood cells sediment (indicated by arrows).

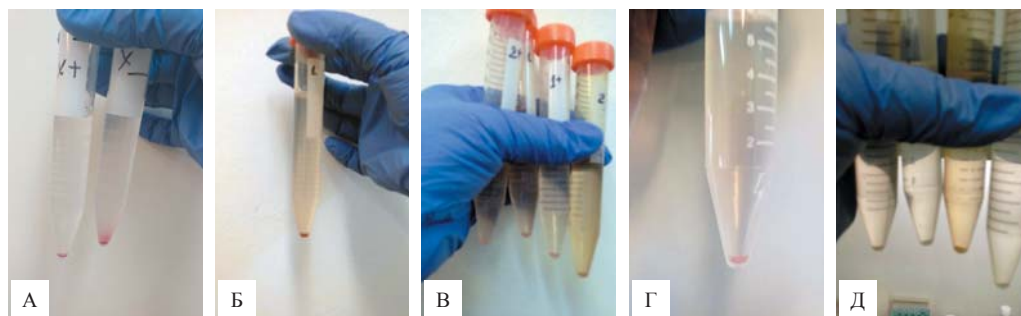


**Рис. 3.** Схема разделения форменных элементов крови на градиенте плотности фиколл-урографин после центрифугирования крови. А — стрелками указано: 1 — осадок крови с эритроцитами, гранулоцитами и тромбоцитами; 2 — градиент Ficoll-P с удельной плотностью  $1,077 \text{ г/см}^3$ ; 3 — лимфоциты (мононуклеары); 4 — плазма разведенной крови.

**Fig. 3.** A diagram depicting the separation of blood components on the density gradient of phycoll-urographin following blood centrifugation. А — the arrows indicate: 1 — blood precipitate with erythrocytes, granulocytes and platelets; 2 — the Ficoll-P gradient with a specific gravity of  $1,077 \text{ g/cm}^3$ ; 3 — lymphocytes (mononuclear); 4 — diluted blood plasma.

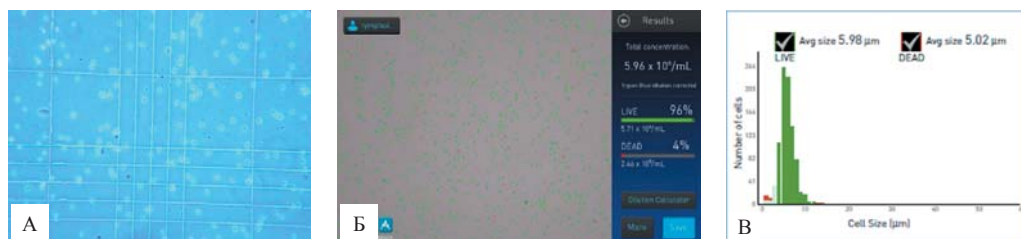
удаляем, а полученный осадок ресуспендируем в р-ре Хенкса (без  $\text{Ca}^{+2}$  и  $\text{Mg}^{+2}$ ) с использованием лизирующего р-ра ( $114 \text{ mM NH}_4\text{Cl}$ ;  $7,5 \text{ mM KHCO}_3$ ;  $100 \text{ мкМ EDTA}$ )

в соотношении 1:4 с целью удаления оставшихся эритроцитов путем лизирования. Центрифугируем при  $1500 \text{ об/мин}$  в течение  $5 \text{ мин}$  при комнатной температуре  $t^\circ=22^\circ\text{C}$ .



**Рис. 4.** Схема использования трехкратной отмывки в лизирующем р-ре с целью лизиса эритроцитов во фракции моноклеаров (лимфоцитов). А — клеточный осадок лимфоцитов до использования лизирующего р-ра; Б — клеточный осадок лимфоцитов после первого использования лизирующего р-ра; В, Г — клеточный осадок лимфоцитов после второго использования лизирующего р-ра; Д — клеточный осадок лимфоцитов после третьего использования лизирующего р-ра.

**Fig. 4.** A scheme of using a 3-fold washing in a lysing solution for the purpose of erythrocyte lysis in the fraction of mononuclears (lymphocytes). А — the lymphocyte cell precipitate prior to the use of a lysing solution; Б — the lymphocyte cell precipitate following the first use of a lysing solution; В, Г — the lymphocyte cell precipitate following the second use of a lysing solution; Д — the lymphocyte cell precipitate following the third use of a lysing solution.



**Рис. 5.** Подсчет количества и жизнеспособности после трехкратной отмывки в лизирующем р-ре лимфоидных клеток, окрашенных 0,4% р-ром красителя трипановым синим. А — визуализация клеток лимфоцитов в камере Горяева, клетки неокрашенные — живые; клетки, окрашенные в синий цвет, — мертвые; фазово-контрастная микроскопия, ув.  $\times 200$ ; ув.  $\times 100$ ; Б — на счетчике клеток с визуализацией на экране с 96% выживаемостью клеток и ее постройкой в виде графика (B).

**Fig. 5.** Count of the number and viability of lymphoid cells following a 3-fold washing in a lysing solution stained with a 0.4% trypan blue dye solution. А — imaging of lymphocyte cells in a Goryaev chamber: unstained cells are alive; cells stained blue are dead (phase contrast microscopy, magn.  $\times 200$ ; magn.  $\times 100$ ); Б — screen image on the cell counter, 96% cell survival and its construction in the form of a graph (B).

Для удаления и отмывки оставшихся клеток эритроцитов из суспензии лимфоцитов используем лизирующий р-р трехкратно с помощью метода, указанного выше. На рис. 4 видно, как после трехкратного использования лизирующего р-ра (114 mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; 7,5 mM  $\text{KHCO}_3$ ; 100 мкМ EDTA) осветляется осадок смеси лимфоцитов, который освобождается от эритроцитов крови, осадок становится более светлым, белым (рис. 3), но при этом сохраняется высокий

уровень жизнеспособности лимфоидных клеток (до 96%).

Для подсчета количества и определения жизнеспособности клеток лимфоцитов применяем тест с красителем трипановым синим. Этот краситель не проникает через мембраны живых клеток, но при их повреждении способен окрашивать клеточное ядро.

С этой целью используем автоматический счетчик клеток Countess II®. Счетчик

клеток имеет современную оптику и алгоритмы анализа изображений для выполнения подсчета и анализов жизнеспособности (подсчета живых, мертвых и общего числа клеток), окрашенных трипановым синим клеток в суспензии. Подсчет количества клеток на приборе производится автоматически из расчета на 1 мл, далее полученный результат умножается на объем исследуемого материала. Для подготовки образца в соответствии с протоколом берем 10 мкл исследуемой суспензии клеток лимфоцитов и соединяем с 10 мкл 0,4% р-ра красителя трипанового синего. Подсчет суспензии клеток выполняем сразу же после окрашивания в соответствии с протоколом анализа. Клетки для подсчета загружаем в счетчик клеток на слайд-камеру при комнатной температуре  $t^{\circ}=22^{\circ}\text{C}$ . Подсчет клеток в световом поле занимает 15 сек, и результат готов с визуализацией и постройкой таблиц, что видно из рис. 4.

В результате проведенной методики градиентного разделения цельной крови на фракции с использованием Ficoll-P (с удельной плотностью  $1,077\text{ г/см}^3$ ) получены лимфоидные клетки (мононуклеары) из периферической крови мини-свиньи, отмытые трехкратно в лизирующем р-ре ( $114\text{ mM NH}_4\text{Cl}$ ;  $7,5\text{ mM KHCO}_3$ ;  $100\text{ мкМ EDTA}$ ).

Нами получены следующие данные по количеству клеток и их жизнеспособности в выделенной интерфазе:

- из 2 мл цельной крови выделены лимфоциты в количестве  $(16-18)\times 10^6$ ;
- из 5 мл цельной крови выделены лимфоциты в количестве  $(44-48)\times 10^6$ ;
- из 10 мл цельной крови выделены лимфоциты в количестве  $(88-90)\times 10^6$ ;
- из 14 мл цельной крови выделены лимфоциты в количестве  $(120-130)\times 10^6$ .

Жизнеспособность выделенных лимфоидных клеток из цельной крови мини-свиньи при использовании данной методики составляет от 92 до 96%.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Степанова Ольга Ивановна**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Каркищенко Владислав Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Клёсов Роман Алексеевич\***, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Станкова Наталия Владимировна**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [sinayva@yandex.ru](mailto:sinayva@yandex.ru)

**Olga I. Stepanova**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Vladislav N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Roman A. Klesov\***, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Nataliya V. Stankova**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [sinayva@yandex.ru](mailto:sinayva@yandex.ru)

**Агельдинов Руслан Андреевич**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [ageldinov@gmail.com](mailto:ageldinov@gmail.com)

**Ruslan A. Ageldinov**, Scientific Center of  
Biomedical Technologies of the Federal Medical  
and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [ageldinov@gmail.com](mailto:ageldinov@gmail.com)

**Савина Мария Анатольевна**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [graff22@mail.ru](mailto:graff22@mail.ru)

**Mariya A. Savina**, Scientific Center of Biomedical  
Technologies of the Federal Medical and Biological  
Agency of Russia;  
**e-mail:** [graff22@mail.ru](mailto:graff22@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЖИДКОГО АЭРОЗОЛЯ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПРИМЕНЕНИИ В УСТАНОВКАХ «WHOLE-BODY» И «NOSE-ONLY» НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС

М.С. Вахвияйнен\*, А.М. Свентицкая, А.М. Колесников, А.С. Никифоров, О.А. Яковлев

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России  
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

Применение моделей ингаляционного введения в доклинических исследованиях сильно ограничено ввиду влияния жидкого аэрозоля на ориентировочно-исследовательскую активность мелких лабораторных грызунов. Существуют два подхода к моделированию ингаляционного введения, предполагающих применение установок «whole-body» и «nose-only». В работе мы сравнили изменение параметров ориентировочно-исследовательского поведения в зависимости от типа примененной установки.

**Ключевые слова:** ингаляция, ориентировочно-исследовательская активность, жидкий аэрозоль, whole-body, nose-only

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Вахвияйнен М.С., Свентицкая А.М., Колесников А.М., Никифоров А.С., Яковлев О.А. Сравнительный анализ влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательскую активность крыс. *Биомедицина*. 2020;16(3):60–63. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-60-63>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EXPLORATORY ACTIVITY OF RATS FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF LIQUID AEROSOL USING “NOSE ONLY” AND “WHOLE BODY” INHALATION CHAMBERS

Mariya S. Vakhviyaynen\*, Alevtina M. Sventitskaya, Aleksandr M. Kolesnikov, Aleksandr S. Nikiforov, Oleg A. Yakovlev

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

The use of various models of inhalational drug administration in pre-clinical studies is strongly limited due to the influence of liquid aerosol on the exploratory behaviour of small laboratory rodents. There are two approaches to modelling inhalational administration, which involve two types of chambers: “whole-body” and “nose-only”. In this work, we compared a change in the parameters of exploratory behaviour depending on the type of chambers used.

**Keywords:** inhalation, exploratory activity, liquid aerosol, whole-body chamber, nose-only chamber

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

**For citation:** Vakhviaynen M.S., Sventitskaya A.M., Kolesnikov A.M., Nikiforov A.S., Yakovlev O.A. Comparative Analysis of the Exploratory Activity of Rats Following the Administration of Liquid Aerosol Using “Nose Only” and “Whole Body” Inhalation Chambers. *Journal Biomed.* 2020;16(3):60–63. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-60-63>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

В фармакологической индустрии не теряет актуальность разработка готовых лекарственных форм фармпрепаратов для ингаляционного введения. Преимущества ингаляционного пути введения заключаются в высокой биодоступности и скорости всасывания лекарственных средств, атравматичности, а также достижении высоких концентраций действующего вещества [1].

Нами проведено исследование, раскрывающее двойственность влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «Открытое поле». При экспериментальном моделировании ингаляционного пути поступления фармакологически активных веществ применяя камеры «whole-body» и «nose-only» [1]. Конструкция ингаляционных камер «whole-body» предполагает размещение животных в ограниченном пространстве, заполняемом аэрозолем, с возможностью свободного перемещения. При использовании установок «nose-only» грызунов фиксируют в рестрейнерах с отсутствием возможности передвижения и распространением аэрозоля только на области органов дыхания. В научной литературе подчеркивается, что использование камер «nose-only» ассоциировано со стрессогенностью проведения процедуры за счет фиксации животных в рестрейнерах, вследствие чего существуют методические ограничения в исследованиях функционирования нервной системы лабораторных животных [2].

**Цель** нашего исследования состояла в выявлении факторов влияния двух методических подходов проведения ингаляций на ориентировочно-исследовательский рефлекс крыс в тесте «Открытое поле».

Известно, что ориентировочно-исследовательский рефлекс у лабораторных грызунов отражает реактивность нервной системы в условиях новизны, а угнетение данного рефлекса наблюдают при высоком тревожном статусе животных, развивающемся на фоне манипуляций, в данном случае — фиксации в рестрейнере. В ходе эксперимента крысам проводили ингаляционное введение 0,9% физиологического р-ра в установках «whole-body» и «nose-only» («TSE», Германия) в течение 10 мин. Условия ингаляции (масс-медианный диаметр частиц 6,5–7 мкм, концентрация частиц аэрозоля 6,5–7,5 мг/м<sup>3</sup> и скорость потока аэрозоля 2 л/мин) в экспериментах не изменялись. После извлечения из камеры животных поочередно помещали в установку «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», Россия) и проводили видеофиксацию ориентировочно-исследовательской активности на протяжении 4,5 мин с помощью программного обеспечения Ethovision ХТ («Noldus», Нидерланды). Проводили расчет следующих параметров поведения: средняя скорость (см/сек), пройденная дистанция (см), суммарное время пребывания в зоне у бортов и центральной зоне (сек), суммарная длительность замираний (сек), количество стоек и исследованных норок, количество актов груминга

и суммарная продолжительность груминга (сек). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 2010 с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса.

Результаты исследования ориентировочно-исследовательской реакции крыс после ингаляционного введения растворов в камерах «whole-body» и «nose-only» представлены в таблице. После извлечения из камеры со свободным перемещением «whole-body» шерсть крыс была покрыта частицами жидкого аэрозоля. Результаты оценки ориентировочно-исследовательского поведения в этой группе указывали на срыв рефлекса, что выражалось в достоверном снижении значений показателей моторной активности (средняя скорость, пройденная дистанция) и исследовательского поведения (количество стоек и исследованных норок). В свою очередь, возрастали количество и суммарная длительность груминга, что указывает на срыв ориентировочно-исследовательского рефлекса после ингаляции в камере «whole-body». Аэрозоль, осевший на шерсти крыс после ингаляционного введения в камеру «whole-body», провоцирует развитие у грызунов смещенной активности, проявляющейся в снижении актов груминга до 1 [1; 3], при  $p < 0,05$ , и увеличении его суммарной длительности до 207 [127;

210] сек, при  $p < 0,05$ . После ингаляции крыс в камере «nose-only» статистически достоверных отличий от результатов интактной группы обнаружено не было. Фиксация животных в рестрейнере во время экспозиции в камере «nose-only» не обладает стрессующим влиянием.

## Выводы

В ходе экспериментов по уточнению влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательский рефлекс крыс было установлено несколько ключевых факторов, которые необходимо учитывать при планировании доклинических исследований. Фиксация животных в рестрейнерах камеры «nose-only» не оказывает стрессогенного эффекта на ориентировочно-исследовательский рефлекс крыс в тесте «Открытое поле», что, возможно, связано с привыканием животных к состоянию ограничения движений на протяжении 10-минутной экспозиции. Камера «whole-body» хоть и позиционирована с точки зрения возможности животных свободно перемещаться для снижения стрессогенности, однако распыляемый жидкий аэрозоль покрывает всё тело животного полностью, что влечет за собой развитие выраженного раздражения и усиленного груминга у животных во время и после экспозиции. Интенсивные умы-

**Таблица.** Параметры ориентировочно-исследовательского рефлекса крыс в тесте «Открытое поле» через 5 мин после 10-минутной ингаляции 0,9% физ. р-ра, Med [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ],  $n=10$

**Table.** Parameters of rats' exploratory activity in the open field test 5 min after 10-minute inhalation of 0.9% saline, Med [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ],  $n=10$

| Группа     | Средняя скорость, см/сек | Дистанция, см        | Длит-ть замираний, сек | Кол-во стоек   | Кол-во норок | Кол-во актов груминга | Суммарная продолжительность груминга, сек |
|------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------|--------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| Интактные  | 7<br>[5; 7]              | 1861<br>[1388; 1936] | 87<br>[71; 99]         | 11<br>[9; 13]  | 5<br>[4; 6]  | 8<br>[7; 10]          | 20<br>[10; 34]                            |
| Whole-body | 1<br>[0; 2]              | 223<br>[111; 525]    | 101<br>[92; 118]       | 0<br>[0; 2]    | 0<br>[0; 0]  | 1<br>[1; 3]           | 207<br>[127; 210]                         |
| Nose-only  | 7<br>[6; 7]              | 1889<br>[1664; 1974] | 98<br>[91; 103]        | 19<br>[14; 22] | 4<br>[4; 4]  | 3<br>[2; 6]           | 31<br>[16; 42]                            |

**Примечание:** \* — различия достоверны от значений интактной группы, при  $p < 0,05$ .

**Note:** \* — differences between the experimental and control groups are statistically significant at  $p < 0.05$ .

вания с облизыванием всего тела вместе с осаждением аэрозоля на покровах тела нельзя рассматривать в качестве ингаляционного пути введения исследуемых фармпрепаратов, так как всасывание аэрозоля дополняется пероральным (груминг/облизывания) и трансдермальным путями проникновения, что, в свою очередь, создаст сложность в расчете поглощенных доз.

Ингаляция в камере «whole-body» релевантна в токсикологических экспериментах при моделировании отравлений аэрозолями АХОВ в ограниченных пространствах, тогда как установка «nose-only» позволяет оценить влияние фармакологически активных соединений, предназначенных для создания лекарственных форм для ингаляционного введения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

---

1. Cheng Y.S., Bowen L., Rando R.J. Exposing animals to oxidant gases: nose only vs whole body. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010;7(4):264–268. DOI: 10.1513/pats.201001-001sm.
2. Oyabu T., Morimoto Y., Izumi H. Comparison between whole-body inhalation and nose-only inhalation on the deposition and health effects of nanoparticles. *Environ. Health Prev. Med.* 2016;21(1):42–48. DOI: 10.1007/s12199-015-0493-z.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Вахвияйнен Мария Сергеевна\***, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Свентицкая Алевтина Митрофановна**, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Колесников Александр Маратович**, к.б.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Никифоров Александр Сергеевич**, д.б.н., доц., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Яковлев Олег Александрович**, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Mariya S. Vakhviyaynen**, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Alevtina M. Sventitskaya**, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Aleksandr M. Kolesnikov**, Cand. Sci. (Biol.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Aleksandr S. Nikiforov**, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Oleg A. Yakovlev**, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО И КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

И.В. Фатеев<sup>1\*</sup>, В.С. Кудряшов<sup>2</sup>, В.Н. Цыган<sup>2</sup>, А.Е. Ким<sup>2</sup>, А.В. Шкарупа<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России  
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России  
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

В литературе появились данные о применении метода дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП) в качестве немедикаментозного метода повышения физической работоспособности, однако данные имеют противоречивый характер. Цель: оценить возможность применения ДИП для повышения физической работоспособности лабораторных животных. Исследование выполнено на 72-х белых беспородных крысах-самцах. Оценка физической работоспособности проводилась при помощи модифицированного теста Порсолта. Прекондиционированию подвергались задние конечности ненаркотизированных животных. Оценивалось однократное и курсовое (в течение 5-ти суток) применение ДИП. Однократное применение ДИП достоверно увеличило среднее время плавания в опытной группе на 38,5%. Курсовое применение ДИП не приводило к достоверным изменениям показателей физической работоспособности ни в одной из групп животных.

**Ключевые слова:** дистантное ишемическое прекондиционирование, физическая работоспособность, механизмы адаптации, срочная адаптация, долговременная адаптация

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Фатеев И.В., Кудряшов В.С., Цыган В.Н., Ким А.Е., Шкарупа А.В. Влияние однократного и курсового применения дистантного ишемического прекондиционирования на состояние физической работоспособности лабораторных животных. *Биомедицина*. 2020;16(3):64–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-64-67>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## EFFECTS OF A SINGLE AND COURSE APPLICATION OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF LABORATORY ANIMALS

Ivan V. Fateev<sup>1\*</sup>, Vladislav S. Kudryashov<sup>2</sup>, Vasilii N. Tsygan<sup>2</sup>, Aleksey E. Kim<sup>2</sup>, Aleksandr V. Shkarupa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia  
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 4

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia  
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva str., 6

Previous publications reported the use of remote ischemic preconditioning (rIPC) as a non-drug method for increasing physical performance. However, the reported data are of a contradictory nature. Aim: to evaluate the potential of rIPC for increasing the physical performance of laboratory animals. The study was performed on 72 white outbred male rats. An assessment of the physical performance was carried out using a modified Porsolt test. The hind limbs of non-anesthetized animals were subjected to preconditioning. The results of a single and course (during 5 days) application of rIPC was evaluated. A single use of rIPC increased the average swimming time in the experimental group by 38.5%. The course application of rIPC did not lead to significant changes in the indicators of physical performance in any of the animal groups.

**Keywords:** remote ischemic preconditioning, rIPC, physical performance, adaptation mechanisms, urgent adaptation, long-term adaptation

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

For citation: Fateev I.V., Kudryashov V.S., Tsygan V.N., Kim A.E., Shkarupa A.V. Effects of a Single and Course Application of Remote Ischemic Preconditioning on the Physical Performance of Laboratory Animals. *Journal Biomed.* 2020;16(3):64–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-64-67>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП) на данный момент рассматривают в основном как способ защиты органов и клеток от ишемического повреждения в клинической практике. В иностранной литературе появились данные о применении метода ДИП в качестве немедикаментозного метода повышения физической работоспособности. Однако данные имеют противоречивый характер. Нет единого мнения о целесообразности применения ДИП в качестве средства повышения работоспособности [2, 3].

**Цель:** оценить возможность применения дистантного ишемического прекондиционирования для повышения физической работоспособности лабораторных животных при однократном и курсовом применении.

## Материалы и методы

Для исследования отбирались белые беспородные крысы-самцы массой 180–220 г. Для опыта № 1 было отобрано 54 особи, для опыта № 2 — 18 особей.

**Оценка физической работоспособности.** Оценка физической работоспособности животных в экспериментах проводилась

при помощи теста принудительного плавания (модифицированный тест Порсолта). Животному прикреплялся груз, составляющий 8% от массы тела. Оцениваемый показатель — время плавания в секундах. Критерием прекращения исследования являлась неспособность животного к активным плавательным действиям [1].

Животных на основании фоновых показателей работоспособности делили на 3 группы (интактная, контрольная, опытная). В опыте № 1 оценка динамики проводилась через 1 ч после воздействия, в опыте № 2 — на 3-и, 5-е и 8-е сут.

**Дистантное прекондиционирование.** Прекондиционированию подвергались задние конечности животных. Ненаркотизированные животные фиксировались при помощи специального тубуса, который исключает травматизацию крысы в процессе воздействия. Для воспроизведения эпизодов ишемии конечность животного перетягивалась шнуром резиновым трикотажным. В обоих экспериментах производилось три эпизода трехминутной ишемии с последующей трехминутной реперфузией с попеременной сменой ишемизируемой конечности (в момент ишемии одной конечности противоположная находится

в стадии реперфузии). В опыте № 2 данное воздействие применялось ежедневно в течение пяти последовательных дней. Животные контрольных групп помещались в тубус на соответствующее время.

**Статистическая обработка данных.** В опыте № 1 проводилась при помощи W-критерия Вилкоксона. В опыте № 2 — при помощи рангового дисперсионного анализа Фридмана. Результаты анализа представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение).

## Результаты

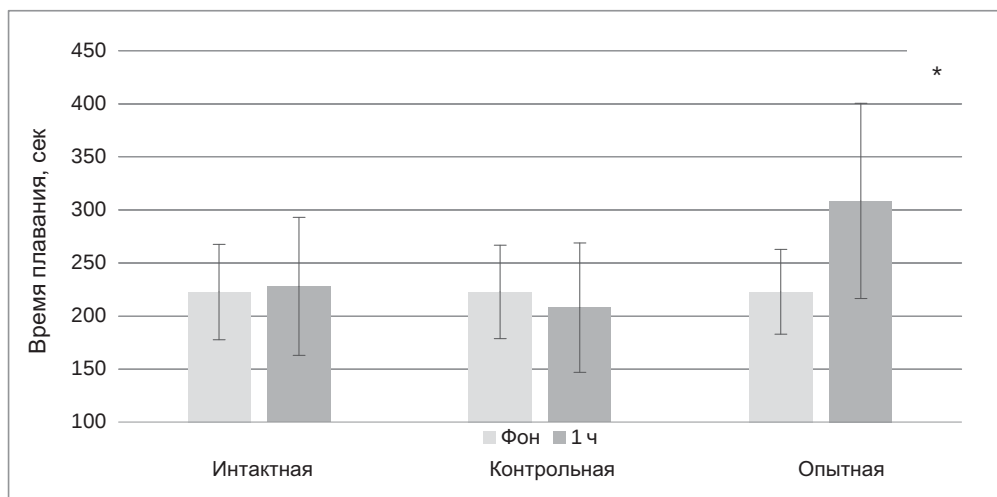
Однократное применение ДИП достоверно увеличило среднее время плавания в опытной группе на 38,5% (с  $222 \pm 40$  до  $308 \pm 91$ ,  $p < 0,001$ ). Время плавания (рис.) в других группах статистически значи-

мо не изменялось (в интактной группе — с  $222 \pm 45$  до  $227 \pm 65$ ,  $p = 0,966$ ; в контрольной группе — с  $222 \pm 43$  до  $207 \pm 61$ ,  $p = 0,734$ ).

Курсовое применение ДИП не приводило к достоверным изменениям показателей физической работоспособности ни в одной из групп животных (табл.).

## Заключение

Дистантное ишемическое прекондиционирование является перспективным для дальнейшего изучения в качестве метода немедикаментозного повышения физической работоспособности. Представленные данные экспериментальных исследований позволяют рассматривать ДИП в первую очередь как средство повышения работоспособности после однократного воздействия.



**Рис.** Динамика времени плавания при однократном применении ДИП. \* — данные значимы по сравнению с контрольной, интактной группами и фоном,  $p < 0,001$ .

**Fig.** Swimming time dynamics under a single application of rIPC. \* — data are statistically significant compared to the control and intact groups and the background,  $p < 0,001$ .

**Таблица.** Показатели физической работоспособности исследуемых групп животных

**Table.** Indicators of the physical performance of experimental animal groups

| Группа      | Фон, сек | 3-й день, сек | 5-й день, сек | 8-й день, сек |
|-------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| Интakтная   | 431±178  | 355±111       | 314±126       | 351±195       |
| Контрольная | 430±167  | 593±316       | 425±153       | 668±228       |
| Опытная     | 432±177  | 522±312       | 418±235       | 527±231       |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

---

1. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. *Работоспособность. Утомление. Коррекция*: Монография. М.: КноРус, 2019. С. 132–138. [Okovityy S.V., Shustov E.B., Bolotova V.C. *Rabotosposobnost'. Utomlenie. Korrekciya: Monografiya* [Performance. Fatigue. Correction: Monograph]. Moscow: KnoRus Publ., 2019. P. 132–138. (In Russian)].
2. de Groot P.C., Thijssen D.H., Sanchez M., et al. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;108:141–146.
3. Lindsay A., Petersen C., Blackwell G., et al. The effect of 1 week of repeated ischaemic leg preconditioning on simulated Keirin cycling performance: a randomised trial. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017;3.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Фатеев Иван Владимирович\***, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Кудряшов Владислав Сергеевич**, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

**Цыган Василий Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

**Ким Алексей Евгеньевич**, к.м.н., ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

**Шкарупа Александр Викторович**, к.м.н., ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

**Ivan V. Fateev\***, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)

**Vladislav S. Kudryashov**, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia

**Vasiliy N. Tsygan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia

**Aleksey E. Kim**, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia

**Aleksandr V. Shkarupa**, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГАММА-ЛУЧАМИ И ЯДРАМИ УГЛЕРОДА ( $^{12}\text{C}$ ) НА СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ МОЗГА КРЫС

В.С. Кохан

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Поток атомных ядер галактического происхождения, обладающих высокой кинетической энергией, несёт существенную угрозу живым организмам за пределами магнитного поля Земли. Удивительно, но ряд наземных исследований с использованием прогрессивных моделей комбинированного облучения выявил позитивные эффекты последнего в отношении функций центральной нервной системы (ЦНС). Молекулярный механизм этого феномена остаётся нераскрытым. Ранее нами была предложена гипотеза о том, что серотонинергическая система может быть вовлечена в реализацию этих эффектов. Настоящее исследование посвящено изучению содержания ряда биомолекул — участников серотонинергической нейромедиации в избранных морфологических структурах мозга крыс, подвергнутых комбинированному ( $\gamma$ -лучи и  $^{12}\text{C}^{6+}$ ) облучению. Повышение содержания кортикального 5-НТ<sub>2а</sub>, выявленное в ходе исследования, может являться ключевым звеном механизмов, ответственных за прокогнитивный эффект умеренных доз ионизирующего излучения.

**Ключевые слова:** галактические космические лучи, углерод, префронтальная кора, 5-НТ<sub>2а</sub>-рецептор, прокогнитивный эффект

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Кохан В.С. Некоторые аспекты влияния комбинированного облучения гамма-лучами и ядрами углерода ( $^{12}\text{C}$ ) на серотонинергическую систему мозга крыс. *Биомедицина*. 2020;16(3):68–72. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-68-72>

Поступила 30.06.2020

Принята после доработки 08.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## SOME ASPECTS OF THE EFFECT OF COMBINED IRRADIATION BY GAMMA-RAYS AND CARBON NUCLEI ( $^{12}\text{C}$ ) ON THE SEROTONERGIC SYSTEM IN RAT BRAIN

Viktor S. Kokhan

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

The atomic nuclei of cosmic rays possessing a high kinetic energy pose a significant threat to living organisms outside the Earth's magnetic field. However, surprisingly, a series of ground-based studies using progressive models of combined irradiation revealed positive effects of such rays in relation to the functions of the central nervous system. The molecular mechanism of this phenomenon remains unknown. We have previously proposed a hypothesis that the serotonergic system may be involved in the realization of these effects. This research investigates the content of a number of biomolecules participating in serotonergic neurotransmission in selected morphological brain structures of rats under combined ( $\gamma$ -rays and  $^{12}\text{C}^{6+}$ )

irradiation. The revealed increase in  $5\text{-HT}_{2a}$  in the prefrontal cortex may be a key link in the mechanism responsible for enhancing cognitive functions under moderate doses of ionizing radiation.

**Keywords:** galactic cosmic rays, carbon, prefrontal cortex,  $5\text{-HT}_{2a}$  receptor, cognitive enhancement

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Kokhan V.S. Some Aspects of the Effect of Combined Irradiation by Gamma-Rays and Carbon Nuclei ( $^{12}\text{C}$ ) on the Serotonergic System in Rat Brain. *Journal Biomed.* 2020;16(3):68–72. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-68-72>

Submitted 30.06.2020

Revised 08.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Ионизирующее излучение, представленное прежде всего потоком тяжёлых заряженных частиц с высокой кинетической энергией, является одним из критических факторов космического полёта [3]. Несмотря на господствующую парадигму о негативном воздействии ионизирующих излучений на ЦНС [1], ряд работ выявил позитивные эффекты облучения в умеренных дозах, релевантных 860-дневной Марсианской миссии. Так, облучение  $^{56}\text{Fe}$  (фракционированно  $3 \times 67$  мГр или остро 0,2 Гр, 174 кэВ/мкм) улучшало производительность в задачах распознавания паттернов [12]. Также были обнаружены улучшения показателей контекстуальной памяти и пространственного обучения при нескольких сценариях облучения (0,4 Гр  $\gamma$ -кванты и 0,14 Гр  $^{12}\text{C}$ , 10,3 кэВ/мкм в комбинации; 0,4 или 0,8 Гр  $^{16}\text{O}$ , 25 кэВ/мкм) [5, 9]. Результаты анализа метаболизма моноаминов и экспрессии ряда генов позволили предположить широкое участие серотонинергической системы в реализации эффектов облучения, включая прокогнитивное действие [6].

**Целью** настоящего исследования был анализ эффектов умеренных доз ионизирующего излучения (в наземной модели комбинированного облучения  $\gamma$ -квантами и ядрами  $^{12}\text{C}$ ;  $\sim 0,8$  Зв) на содержание ключевых участников серотонинергической нейромедиации в избранных морфологических структурах мозга крысы.

## Материалы и методы

**Животные.** В работе использовали самцов крыс Wistar возрастом 3 мес. и массой 270–300 г. Животные имели свободный доступ к еде и воде и содержались в условиях конвенционального вивария при температуре 19–22°C, 55% влажности и 12-часовом световом дне. Крысы были разделены на 2 группы: подвергнутых облучению ( $n=7$ ) и контрольных животных ( $n=7$ ).

**Комбинированное радиационное облучение.** Крысы были подвергнуты фракционированному 12-часовому  $\gamma$ -облучению ( $^{137}\text{Cs}$ ; 661,7 кэВ; 8,3 мГр/ч) каждые 4-е сут на протяжении 12-ти дней в суммарной поглощённой дозе  $400 \pm 20$  мГр. Через сутки после финального  $\gamma$ -облучения голова экспериментальных животных была подвергнута однократному облучению ядрами  $^{12}\text{C}$  (450 МэВ/нуклон; 10,3 кэВ/мкм) в поглощённой дозе  $140 \pm 25$  мГр; облучение было осуществлено на ускорителе У-70 (ФГБУ ГНЦ ИФВЭ, г. Протвино). Контрольная группа животных была подвергнута аналогичным манипуляциям (транспортировка, иммобилизация в контейнерах) без фактического облучения.

**Забор биологического материала.** Крыс из экспериментальной и контрольной группы умерщвляли путём декапитации. Префронтальная кора, миндалевидное тело (тотально правое и левое) и гипоталамус были препарированы на термоэлектрической охлаждающей поверхности (+2°C)

и немедленно заморожены в жидком азоте до момента анализа.

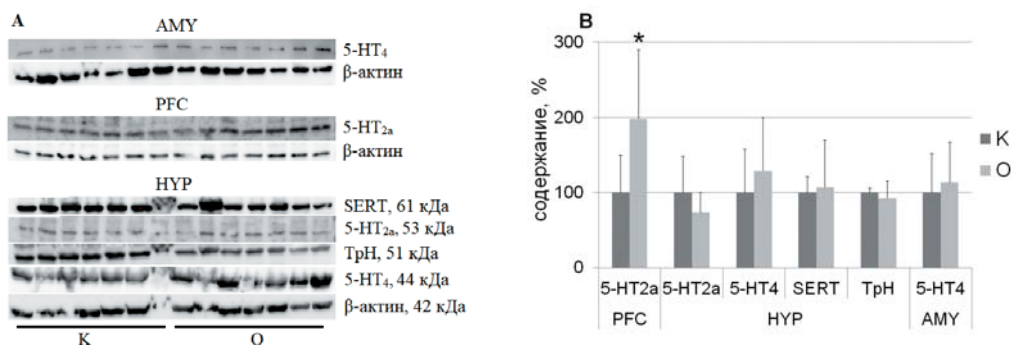
**Электрофорез в ПААГ и иммуноблоттинг.** Ткань была механически гомогенизирована на льду в стандартном Тритон-Х буфере (1:20 V/V) с добавлением коктейля ингибиторов протеаз (ab271308, «Abcam», США); полученный лизат центрифугировали при +3°C 10 000 g 20 мин. К супернатанту был добавлен эквивалентный объём двукратного буфера Леммли, смесь была термостатирована при 95°C 5 мин, и 10 мкл наносили на гель. Электрофорез проводили в градиентном геле, содержащем 4–20% акрилаида («Biorad», США). Полусухой электрофоретический перенос осуществляли на PVDF мембрану. Для блокирования мембраны использовали 4% обезжиренное молоко. Антитела разводили в стандартном буфере ФСБ-Т с добавлением 4% сухого молока. Хемилюминесцентную визуализацию производили с помощью набора Optiblot ECL Detect Kit («Abcam», США) на установке ChemiDoc MP («Biorad», США). В работе использовали антитела производства «Abcam» (США) к следующим мишеням:

β-актин (1:5000, ab8226), 5-HT<sub>2a</sub> (1:100, ab66049), 5-HT<sub>4</sub> (1:1000, ab60359), серотониновый транспортер (1 μg/ml, ab172884), триптофангидроксилаза (1 μg/ml, ab130212). Следующие вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, были использованы: козы к кроличьим IgG (1:10 000, ab205718) и козы к мышинным IgG (1:10 000, ab205719).

**Статистическая обработка результатов.** Данные представлялись как среднее ± стандартное отклонение (SD). Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12 («StatSoft Inc.», США). Тест Шапиро — Уилка был использован в качестве критерия нормальности; в случае  $p > 0,05$  применяли методы параметрического анализа. Сравнение средних в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

## Результаты исследований

В префронтальной коре облучённых крыс было обнаружено повышенное содержание 5-HT<sub>2a</sub>-рецептора — на 98,4% ( $t=2,5$ ;  $p=0,28$ ) в сравнении с контрольной группой



**Рис.** Иммуноблоттинг. А — результаты хемилюминесцентной визуализации гелей: К — контрольная группа животных ( $n=7$ ), О — группа облучённых животных ( $n=7$ ). В — относительное содержание белков. Данные представлены как среднее значение (% от контроля) + SD (%). AMY — миндалевидное тело; PFC — префронтальная кора; HYP — гипоталамус; 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>4</sub> — рецепторы серотонина; SERT — транспортер серотонина; TrpH — триптофангидроксилаза.

**Fig.** Immunoblotting. A — gel chemiluminescent visualization: K — the control group of animals ( $n=7$ ), O — the group of irradiated animals ( $n=7$ ). B — relative content of proteins. Data are presented as mean (% of control) + SD (%). AMY — amygdala; PFC — prefrontal cortex; HYP — hypothalamus; 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>4</sub> — serotonin receptors; SERT — serotonin transporter; TrpH — tryptophan hydroxylase.

крыс (рис.). В то же время не было обнаружено значительных изменений содержания  $5\text{-HT}_{2a}$ ,  $5\text{-HT}_4$ , серотонинового транспортера и триптофангидроксилазы-2 в гипоталамусе, а также  $5\text{-HT}_4$  в миндалевидном теле под действием облучения.

Литературные данные [6] позволяют полагать, что рост содержания  $5\text{-HT}_{2a}$  обусловлен на уровне транскрипции. Повышение уровня кортикального  $5\text{-HT}_{2a}$  может быть ответственно за растормаживание ЦНС [7] и прокогнитивное действие умеренных доз ионизирующего излучения. Действительно,  $5\text{-HT}_{2a}$  — единственный рецептор, посредством которого серотонин действует возбуждающе в неокортексе; баланс  $5\text{-HT}_{1a}/5\text{-HT}_{2a}$  вовлечён в тонкую настройку паттернов кортикальной нейроактивности в ходе решения когнитивных задач [8]. Было показано, что активация  $5\text{-HT}_{2a}$  приводит к выбросу глутамата аксонами таламических нейронов, проецирующихся на префронтальную кору, а также к модуляции NMDA-зависимой синаптической пластичности в префронтальной коре [10]. В то же время активация глутаматер-

гической нейромедиации в префронтальной коре ассоциирована с прокогнитивным эффектом [2, 13]. Примечательно, что прокогнитивный эффект факторов космического полёта был выявлен и в орбитальных экспериментах. В ходе 340-дневного полёта было отмечено усиление когнитивных способностей космонавта — участника «Twins study» (NASA) [4]. В ходе 16-дневного орбитального полёта крыс не было выявлено когнитивных нарушений, однако отмечалось изменение ориентировочно-исследовательского поведения. Более того, в течение нескольких дней после полёта животные использовали нетипичные стратегии в решении когнитивных задач [11]. Этот эффект также может быть объяснён через активацию  $5\text{-HT}_{2a}$ . Действительно, активация  $5\text{-HT}_{2a}$  существенно влияет на зрительно-вызванные корковые реакции [14], что может модулировать поведение в поведенческих тестах, требующих активности зрительной сенсорной системы. Вывод о прокогнитивной роли повышения содержания  $5\text{-HT}_{2a}$  требует фармакологической валидации в будущих исследованиях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cekanaviciute E., Rosi S., Costes S.V. Central Nervous System Responses to Simulated Galactic Cosmic Rays. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11). DOI: 10.3390/ijms19113669.
2. Collingridge G.L., Volianskis A., Bannister N., France G., Hanna L., Mercier M., et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. 2013;64:13–26. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.051.
3. Cucinotta F.A., Kim M.H., Chappell L.J., Huff J.L. How safe is safe enough? Radiation risk for a human mission to Mars. *PloS One*. 2013;8(10):e74988. DOI: 10.1371/journal.pone.0074988.
4. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J., Gur R.C., Lin L., Macias B.R., et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019;364(6436). DOI: 10.1126/science.aau8650.
5. Kokhan V.S., Anokhin P.K., Belov O.V., Gulyaev M.V. Cortical Glutamate/GABA Imbalance after Combined Radiation Exposure: Relevance to Human Deep-Space Missions. *Neuroscience*. 2019;416:295–308. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.009.
6. Kokhan V.S., Lebedeva-Georgievskaya K.B., Kudrin V.S., Bazyan A.S., Maltsev A.V., Shtemberg A.S. An investigation of the single and combined effects of hypogravity and ionizing radiation on brain monoamine metabolism and rats' behavior. *Life Sciences in Space Research*. 2019;20:12–19. DOI: 10.1016/j.lssr.2018.11.003.
7. Letzkus J.J., Wolff S.B., Luthi A. Disinhibition, a Circuit Mechanism for Associative Learning and Memory. *Neuron*. 2015;88(2):264–276. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.024.
8. Puig M.V., Gullledge A.T. Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits. *Molecular Neurobiology*. 2011;44(3):449–464. DOI: 10.1007/s12035-011-8214-0.
9. Raber J., Marzulla T., Kronenberg A., Turker M.S. (16)Oxygen irradiation enhances cued fear memory in B6D2F1 mice. *Life Sci. Space Res. (Amst)*. 2015;7:61–65. DOI: 10.1016/j.lssr.2015.10.004.

10. Sargin D., Jeoung H.S., Goodfellow N.M., Lambe E.K. Serotonin Regulation of the Prefrontal Cortex: Cognitive Relevance and the Impact of Developmental Perturbation. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(7):3078–3093. DOI: 10.1021/acscchemneuro.9b00073.
11. Temple M.D., Kosik K.S., Steward O. Spatial learning and memory is preserved in rats after early development in a microgravity environment. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2002;78(2):199–216. DOI: 10.1006/nlme.2001.4049.
12. Whoolery C.W., Yun S., Reynolds R.P., Lucero M.J., Soler I., Tran F.H., et al. Multi-domain cognitive assessment of male mice shows space radiation is not harmful to high-level cognition and actually improves pattern separation. *Scientific Reports*. 2020;10(1):2737. DOI: 10.1038/s41598-020-59419-z.
13. Woodcock E.A., Anand C., Khatib D., Diwadkar V.A., Stanley J.A. Working Memory Modulates Glutamate Levels in the Dorsolateral Prefrontal Cortex during (1)H fMRS. *Frontiers in Psychiatry / Frontiers Research Foundation*. 2018;9:66. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00066.
14. Zhang G., Stackman R.W. Jr. The role of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in memory and cognition. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6:225. DOI: 10.3389/fphar.2015.00225.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

---

**Кохан Виктор Сергеевич**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [viktor\\_kohan@hotmail.com](mailto:viktor_kohan@hotmail.com)

**Viktor S. Kokhan**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [viktor\\_kohan@hotmail.com](mailto:viktor_kohan@hotmail.com)

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ

М.В. Краснова<sup>1,\*</sup>, С.В. Оковитый<sup>1</sup>, А.Н. Куликов<sup>2</sup>, Д.Ю. Ивкин<sup>1</sup>, Е. Кашина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>3</sup> Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité —  
Universitätsmedizin Berlin

10117, Federal Republic of Germany, Berlin, Charitépl., 1

Изучена противоаритмическая активность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина на модели, вызванной хлоридом кальция, у мышей линии C57BL. Установлено, что предварительное введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг в течение четырех периодов полувыведения препарата эффективно предотвращало CaCl<sub>2</sub>-индуцированную желудочковую аритмию и смерть.

**Ключевые слова:** эмпаглифлозин, желудочковые аритмии, нарушение ритма

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Краснова М.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Кашина Е. Изучение антиаритмической активности эмпаглифлозина на экспериментальном скрининговом исследовании. *Биомедицина*. 2020;16(3):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-73-76>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## EXPERIMENTAL SCREENING STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF EMPAGLIFLOSI

Marina V. Krasnova<sup>1,\*</sup>, Sergey V. Okovityi<sup>1</sup>, Alexander N. Kulikov<sup>2</sup>, Dmitry Yu. Ivkin<sup>1</sup>,  
Elena Kaschina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8

<sup>3</sup> Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité —  
Universitätsmedizin Berlin

10117, Federal Republic of Germany, Berlin, Charitépl., 1

The antiarrhythmic activity of the type 2 sodium glucose co-transporter inhibitor Empagliflozin was studied in a model induced by calcium chloride in C57BL mice. It was found that preliminary administration of Empagliflozin at a dose of 1 mg/kg prevented CaCl<sub>2</sub>-induced ventricular arrhythmia and death during four periods of the biological half-life of the drug.

**Keywords:** empagliflozin, ventricular arrhythmias, rhythm disturbances

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

**For citation:** Krasnova M.V., Okovityi S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Yu., Kaschina E. Experimental Screening Study of the Antiarrhythmic Activity of Empagliflozin. *Journal Biomed.* 2020;16(3):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-73-76>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Подробный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME [5] показывает, что достигнутое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД2), получавших лечение эмпаглифлозином, не может быть объяснено только снижением риска декомпенсации сердечной недостаточности. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при использовании эмпаглифлозина, вероятно, связано с его способностью предотвращать развитие тяжелых, угрожающих жизни аритмий [3, 4]. В исследовании EMBODY было предположено, что эмпаглифлозин способен улучшать симпатическую активность нервной системы, которая играет важную роль в возникновении внезапной сердечной смерти после острого инфаркта миокарда у пациентов с СД2 [1]. В работе Mustroph J. и др. [2] впервые было показано, что эмпаглифлозин эффективно снижает активность кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) в изолированных поврежденных и неповрежденных желудочковых миоцитах мышей, а также CaMKII-зависимое фосфорилирование рианодин-чувствительного канала не только в миоцитах мышей, но и в поврежденных желудочковых миоцитах человека. Это приводило к значительному снижению потери саркоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  и к улучшению сократительной способности миоцитов.

**Целью** экспериментального исследования было проверить гипотезу о том, что эмпаглифлозин может снизить смертность от желудочковых аритмий, вызванных хлоридом кальция.

## Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациями биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Все животные были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14-ти сут.

Воспроизведение экспериментальной модели желудочковой аритмии было проведено на мышах линии C57BL (масса 20–22 г), полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Нарушения ритма моделировали болюсной инъекцией 10% р-ра  $\text{CaCl}_2$  в хвостовую вену (*v. cava caudalis*) (доза 300 мг/кг). Экспериментальные животные ( $n=30$ ) были разделены на 3 равные группы. 10 мышей контрольной группы не получали никакого лечения, 10 мышей первой исследуемой группы получали эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг на протяжении четырех периодов полувыведения препарата до моделирования аритмии, 10 мышей второй исследуемой группы получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/кг в том же режиме.

Электрокардиограммы были записаны и обработаны с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8/В» («Нейрософт», Россия) в стандартных отведениях (I, II, III).

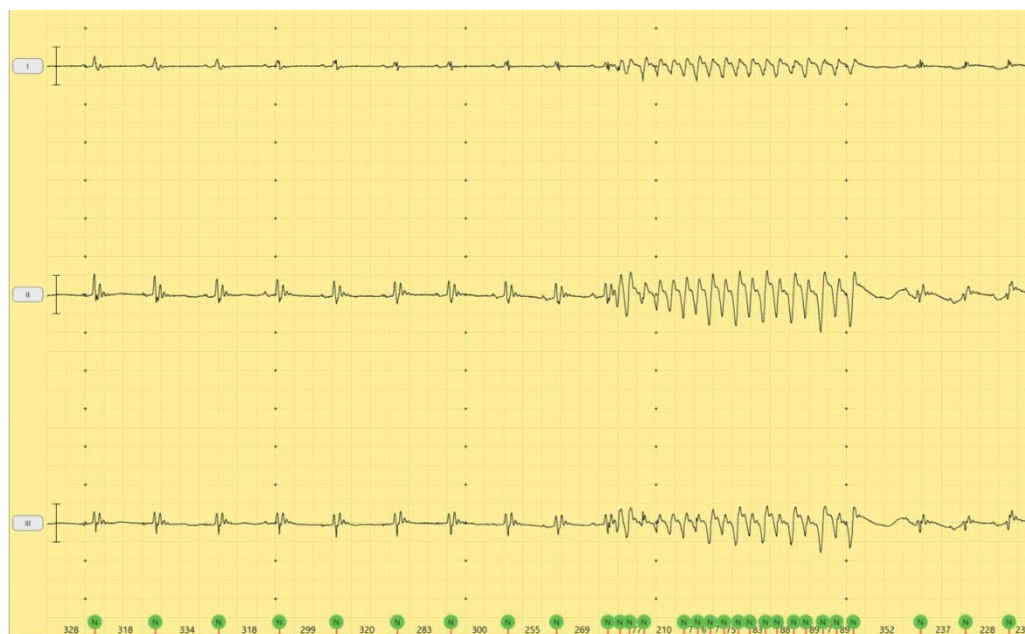
Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программы GraphPad Prism 8 с использованием точного теста Фишера.

## Результаты исследования

Все животные контрольной группы умерли от желудочковой аритмии (желудочковой фибрилляции) (рис.). В первой исследуемой группе только у 5-ти из 10-ти животных были спровоцированы нарушения ритма, выживаемость составила 90% (9 из 10-ти мышей). Во второй исследуемой группе желудочковая аритмия была спровоцирована у всех 10-ти животных при выжи-

ваемости 50% (5 из 10-ти мышей). В первой группе частота провокации аритмии (5:10 против 10:10,  $p<0,03$ ) и смертность мышей (1:10 против 10:10,  $p<0,0001$ ) была значительно ниже, чем в контрольной группе. Подобная тенденция смертности наблюдалась и для второй исследовательской группы в сравнении с контролем (5:10 против 10:10,  $p<0,03$ ), но в частоте провокаций аритмий не наблюдалось различия с контролем ( $p>0,05$ ).

Таким образом, введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг мышам эффективно предотвращало  $\text{CaCl}_2$ -индуцированную желудочковую аритмию и смерть. Но эффект, вероятно, является обратно зависимым от дозы препарата. Потенциальное антиаритмическое действие эмпаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 требует дальнейшего исследования.



**Рис.** Репрезентативное изображение желудочковой аритмии (фибрилляции) у животного контрольной группы.  
**Fig.** Representative image of ventricular arrhythmia (fibrillation) in an animal from the control group.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

---

1. Kubota Y., Yamamoto T., Tara S., et al. Effect of Empagliflozin versus Placebo on Cardiac Sympathetic Activity in Acute Myocardial Infarction Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):2107-2116.
2. Mustroph J., Wagemann O., Lucht C.M., et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):642-648. DOI: 10.1002/ehf2.12336.
3. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney International.* 2016;89(3):524-526.
4. Scheen A.J. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes & Metabolism.* 2016;42(2):71-76.
5. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117-2128.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Краснова Марина Викторовна\***, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [marina.krasnova@pharminnotech.com](mailto:marina.krasnova@pharminnotech.com)

**Оковитый Сергей Владимирович**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [sergey.okovity@pharminnotech.com](mailto:sergey.okovity@pharminnotech.com)

**Куликов Александр Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;  
e-mail: [ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru)

**Ивкин Дмитрий Юрьевич**, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

**Кашина Елена**, д.м.н., Центр сердечно-сосудистых исследований, Институт фармакологии, «Шарите» — Университетский медицинский комплекс;  
e-mail: [elena.kaschina@charite.de](mailto:elena.kaschina@charite.de)

**Marina V. Krasnova\***, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [marina.krasnova@pharminnotech.com](mailto:marina.krasnova@pharminnotech.com)

**Sergey V. Okovityi**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [sergey.okovity@pharminnotech.com](mailto:sergey.okovity@pharminnotech.com)

**Alexander N. Kulikov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru)

**Dmitry Yu. Ivkin**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

**Elena Kaschina**, Dr. Sci. (Med.), Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité — Universitätsmedizin Berlin;  
e-mail: [elena.kaschina@charite.de](mailto:elena.kaschina@charite.de)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-77-80>



## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ L-ОРНИТИНА L-АСПАРТАТА И ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

В.А. Приходько\*, М.А. Поверяева, Ю.И. Сысоев, Е.Б. Шустов, А.В. Бунят

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Оценено влияние L-орнитина L-аспартата и эмпаглифлозина на физическую работоспособность мышей линии C57BL/6 с экспериментальной неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), индуцированной путем сочетания «западной» высококалорийной диеты и инъекционного введения тетрахлорметана. В тестах «Вынужденное плавание» и «Трехнагрузочная плавательная проба» показано, что НАЖБП вызывает у животных уменьшение физической работоспособности и замедление ее восстановления. Установлено, что L-орнитина L-аспартат существенно увеличивает физическую работоспособность мышей с НЖБП и оказывает положительное влияние на процессы пострегузорного восстановления.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, физическая работоспособность, эмпаглифлозин, L-орнитина L-аспартат

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Приходько В.А., Поверяева М.А., Сысоев Ю.И., Шустов Е.Б., Бунят А.В. Оценка влияния L-орнитина L-аспартата и эмпаглифлозина на физическую работоспособность при экспериментальном стеатогепатите. *Биомедицина*. 2020;16(3):77–80. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-77-80>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## EFFECTS OF L-ORNITHINE L-ASPARTATE ON THE PHYSICAL PERFORMANCE WITH EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Veronika A. Prikhodko\*, Marina A. Poveryaeva, Yuriy I. Sysoev, Evgeniy B. Shustov,  
Anna V. Bunyat

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

In the present study, we evaluated the effects of L-ornithine L-aspartate on the physical performance of C57BL/6 mice with experimental non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) induced by a high-caloric “western” diet combined with intraperitoneal carbon tetrachloride injections. Using the forced swim test and triple weight-loaded exhaustive swim test, this model of NAFLD was shown to cause a significant impairment of physical performance and a decrease in physical recovery. L-ornithine L-aspartate was found to significantly improve physical performance and benefit post-exercise recovery in mice with NAFLD.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, physical performance, empagliflozin, L-ornithine L-aspartate

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

**For citation:** Prikhodko V.A., Poveryaeva M.A., Sysoev Yu.I., Shustov E.B., Bunyat A.V. Effects of L-Ornithine L-Aspartate on the Physical Performance with Experimental Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal Biomed.* 2020;16(3):77–80. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-77-80>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением липидных включений в клетках печени, которое не связано с повреждающим действием алкоголя и других токсикантов. Показано, что одними из наиболее частых и характерных осложнений НАЖБП являются снижение работоспособности, повышенная утомляемость и хроническая усталость [3]. В настоящее время возможность применения средств, используемых для терапии НАЖБП в качестве корректоров астенического синдрома, изучена недостаточно [1].

**Целью исследования** была оценка влияния L-орнитина L-аспартата и эмпаглифлозина на показатели физической работоспособности животных с экспериментальной НАЖБП.

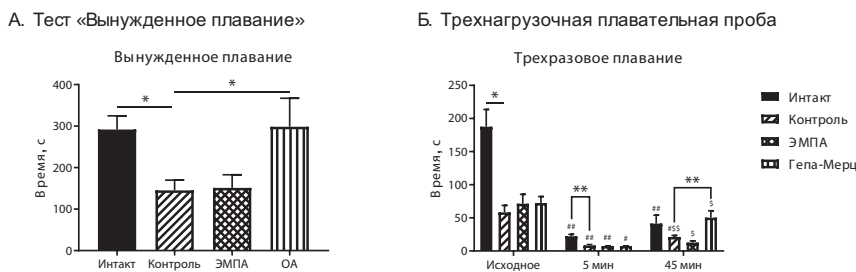
## Материалы и методы

Исследование выполнено на 52-х трехмесячных инбредных мышцах-самцах линии C57BL/6 со средней массой тела 23 г, полученных из ФГУП «ПЛЖ Рапполово» (Ленинградская область). По окончании 14-дневного периода адаптации мыши были рандомизированы на 3 экспериментальные группы: 1-я группа — интактные животные («Интакт»;  $n=10$ ), 2-я — контроль без лечения («Контроль»; модель НАЖБП,  $n=14$ ), 3-я — НАЖБП+ОА («ОА»; Гепа-Мерц®, 1,5 г/кг,  $n=14$ ), 4-я —

НАЖБП+эмпаглифлозин («ЭМПА»; Джардинс®, 2 мг/кг,  $n=14$ ). ОА и ЭМПА вводили внутривенно в течение всего эксперимента 1 раз в день; контрольная и интактные группы получали эквивалентные количества физ. р-ра. Группы Контроль, ОА и ЭМПА в течение 6-ти мес. находились на высококалорийной диете (ВКД), включавшей в себя стандартный корм с добавлением топленого говяжьего жира (21,1%), D-фруктозы (41%) и холестерина (1,25%), а также воду с добавлением 42 г/л D-фруктозы. Ежедневно в течение всего периода ВКД животным указанных групп вводили внутривенно тетрахлорметан  $CCl_4$  (0,32 мкг/кг) [4]. Интактные мыши на протяжении всего периода получали стандартный корм и питьевую воду без добавок. По истечении периода ВКД физическую работоспособность животных оценивали в тестах «Вынужденное плавание» (ВП) с грузом 7,5% от массы тела и «Трехнагрузочная плавательная проба» (ТПП) [2]. Регистрацию времени плавания в ТПП вели в 3-х временных точках: исходно, через 5 и через 45 мин после начала тестирования.

## Результаты

Время вынужденного плавания ( $-50\%$ ;  $p<0,05$ ) и время плавания в исходной точке в тесте ТПП ( $-69\%$ ;  $p<0,05$ ) были меньше у мышей контрольной группы в сравнении с интактной. В ТПП физическая работоспособность контрольных животных восстанавливалась медлен-



**Рис.** Результаты оценки физической работоспособности. \*— $p<0,05$ , \*\*— $p<0,01$ ; #— $p<0,05$ , ##— $p<0,01$  по сравнению с исходным результатом; \$— $p<0,05$ , \$\$— $p<0,01$  по сравнению с результатом через 5 мин.

**Fig.** Physical performance evaluation results. \*— $p<0,05$ , \*\*— $p<0,01$ ; #— $p<0,05$ , ##— $p<0,01$  vs. baseline; \$— $p<0,05$ , \$\$— $p<0,01$  vs. 5 min.

нее, и их результаты через 5 мин уступали результатам интактных особей (–63%;  $p<0,05$ ). В группе ОА время вынужденного плавания было существенно выше, чем в контрольной группе (+106%;  $p<0,05$ ), и сопоставимо с результатами интактных животных. В ТПП через 45 мин от исходной точки группа ОА также дольше оставалась на поверхности воды по сравнению с контрольной группой (+137%;  $p<0,01$ ).

Эмпаглифлозин не оказывал влияния на физическую работоспособность мышей в проводимых тестах (рис.).

## Выводы

L-орнитин L-аспартат увеличивает физическую работоспособность мышей с НЖБП и оказывает положительное влияние на процессы постнагрузочного восстановления в плавательных тестах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дударенко С.В., Коваленко А.Л., Прокопенко С.М., Белогурова Е.В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;130(6):89–94. [Dudarenko S.V., Kovalenko A.L., Prokopenko S.M., Belogurova E.V. Primenenie remaksola v terapii metabolicheskogo sindroma u patsientov s nealkogol'nym steatogepatitom i sakharnym diabetom 2 tipa [The use of remaxol in the treatment of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic steatohepatitis and diabetes mellitus 2 type]. *Experimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiya* [Experimental & clinical gastroenterology]. 2016;130(6):89–94. (In Russian)].
- Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: Метод. реком. М.: Федеральное медико-биологическое агенство, 2017. 134 с. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Berzin I.A., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'*: Metod. rekom. [Biomedical (preclinical) studies of drugs modulating physical performance. Methodological recommendations]. Moscow: Federal Medical and Biological Agency Publ., 2017. 134 p. (In Russian)].
- Moretti R., Caruso P., Gazzin S. Non-alcoholic fatty liver disease and neurological defects. *Ann. Hepatol.* 2019;18(4):563–570. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.04.007.
- Tsuchida T., Lee Y.A., Fujiwara N., et al. A simple diet and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *J. Hepatol.* 2018;69(2):385–395. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.011.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Приходько Вероника Александровна\***, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

**Поверьева Марина Андреевна**, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [poveryaeva.marina@pharminnotech.com](mailto:poveryaeva.marina@pharminnotech.com)

**Сысоев Юрий Игоревич**, к.б.н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [susoyev92@mail.ru](mailto:susoyev92@mail.ru)

**Шустов Евгений Борисович**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Бунят Анна Валерьевна**, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [anna.tkacheva@pharminnotech.com](mailto:anna.tkacheva@pharminnotech.com)

**Veronika A. Prikhodko\***, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

**Marina A. Poveryaeva**, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [poveryaeva.marina@pharminnotech.com](mailto:poveryaeva.marina@pharminnotech.com)

**Yuriy I. Sysoev**, Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [susoyev92@mail.ru](mailto:susoyev92@mail.ru)

**Eygeniy B. Shustov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Anna V. Bunyat**, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [anna.tkacheva@pharminnotech.com](mailto:anna.tkacheva@pharminnotech.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## СОЧЕТАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ И ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЗАМЕНЫ КОЛЕННОГО ИЛИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ

Л.С. Головки\*, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Н.В. Сухорукова,  
Е.С. Постникова, Н.Ю. Саенко

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

В статье продемонстрирована важность соблюдения временного интервала между гемостатической и антикоагулянтной терапией не менее 18-ти часов, особенно в случае применения транексамовой кислоты в качестве гемостатического лекарственного средства. Проанализированы развившиеся осложнения тромботического и геморрагического характера в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. Также определены схемы гемостатических и антикоагулянтных средств, на которых развились тромбозы и геморрагические осложнения.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, гемостатики, тромбоз, геморрагические осложнения, эндопротезирование

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В., Постникова Е.С., Саенко Н.Ю. Сочетанная профилактика тромбозов и геморрагических осложнений у пациентов после замены коленного или тазобедренного суставов. *Биомедицина*. 2020;16(3):81–85. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-81-85>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## COMBINED PREVENTION OF THROMBOSIS AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER REPLACEMENT OF THE KNEE OR HIP JOINT

Liliya S. Golovko\*, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Natalya V. Sukhorukova,  
Elena S. Postnikova, Natalya Yu. Saenko

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky lane, 29

The article demonstrates the importance of observing the time interval between hemostatic and anticoagulant therapy for at least 18 hours, particularly when using tranexamic acid as a hemostatic drug. The developed complications of a thrombotic and hemorrhagic nature in the early postoperative period after knee and hip arthroplasty were analyzed. Schemes of hemostatic and anticoagulant agents, which developed thrombosis and hemorrhagic complications, were also determined.

**Keywords:** anticoagulants, hemostatic drugs, thrombosis, hemorrhagic complications, arthroplasty

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

**For citation:** Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Sukhorukova N.V., Postnikova E.S., Saenko N.Yu. Combined Prevention of Thrombosis and Hemorrhagic Complications in Patients after Replacement of the Knee or Hip Joint. *Journal Biomed.* 2020;16(3):81–85. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-81-85>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

На сегодняшний день одной из дискуссионных проблем фармакологии является вопрос совместного назначения лекарственных средств (ЛС), особенно в случае противоположно направленных главных эффектов применяемых веществ, в частности антикоагулянтных и гемостатических ЛС. Важными аспектами межлекарственного взаимодействия являются фармакокинетика используемых средств, их период полувыведения и продолжительность действия, а также вероятность наложения основных эффектов используемых ЛС [1, 8]. Весьма актуальной эта тема является для травматологии и ортопедии, в частности при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. В послеоперационном периоде у пациентов, нуждающихся в артропластике коленных или тазобедренных суставов, наиболее жизнеугрожающими осложнениями являются тромбозы, развивающиеся в 4,3–60% случаев [1, 4]. Для профилактики данной категории осложнений используют антикоагулянты [7]. Также после операции могут наблюдаться кровотечения различной степени тяжести, вплоть до 20–40% от объема циркулирующей крови, и в качестве медикаментозной коррекции назначают гемостатические ЛС [5]. Наиболее часто из гемостатических средств назначается транексамовая кислота [3, 9], поэтому необходимо акцентировать внимание на том, что ее антифибринолитическая активность может сохраняться в различных тканях до 17 ч [6]. В современной литературе недостаточно раскрыта проблема совместного

применения гемостатиков и антикоагулянтов, также этот вопрос не регламентирован в клинических рекомендациях, используемых специалистами. В связи с этим обусловлен наш интерес к этой проблеме.

**Цель работы** — проанализировать развившиеся тромботические и геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами у пациентов после эндопротезирования коленных или тазобедренных суставов.

## Материалы и методы

В процессе работы был проведен ретроспективный анализ 253-х историй болезни пациентов, которым было выполнено эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава на базе травматолого-ортопедического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) с 2017 по 2019 гг. Все пациенты получали совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами. Большинству пациентов гемостатик назначали однократно. В случае применения двух ЛС гемостатического спектра активности первый применяли во время операции, а второй назначали в течение первых послеоперационных суток. Медикаментозную профилактику тромбозов начинали на следующее утро после операции и продолжали весь срок до выписки пациента из отделения. Первым антикоагулянтом большинству пациентов назначали либо низкомолекулярные, либо нефракционированный гепарины, а начиная с 4–5-х сут после хирургии

ческого вмешательства у части больных использовали новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан).

В исследовании были выделены две группы пациентов, разделенных по временному интервалу (ВИ) между назначением гемостатической и антикоагуляционной терапии. В первую группу (1-я гр.) были включены 145 пациентов с  $\text{ВИ} \leq 17$  ч, из них: женщин — 112 (77,24%), средний возраст —  $64,32 \pm 10,22$  года, а мужчин — 33 (22,76%), средний возраст —  $63,35 \pm 9,21$  года. Вторую группу (2-я гр.) составили 108 больных с ВИ 18–24 ч, из которых 78 (72,22%) женщин, средний возраст —  $66,36 \pm 10,43$  года, и 30 (27,78%) мужчин, средний возраст —  $62 \pm 13,34$  года. Сроки госпитализации в 1-й гр. у мужчин составили  $11,87 \pm 4,13$  сут, у женщин —  $11,37 \pm 3,88$  сут. Длительность стационарного лечения во 2-й гр. у мужчин составила  $11,63 \pm 2,71$  сут, а у женщин —  $11,55 \pm 3,1$  сут.

Статистическую обработку данных проводили на ПК с применением пакета программ MS Office (Excel 2010), а также Statistica 10.0 («StatSoft», США). Для анализа межгрупповых отличий был использован критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса.

## Результаты

В результате проведенного исследования в раннем послеоперационном периоде было выявлено 27 осложнений тромбогеморрагического характера. В 1-й гр. было зафиксировано 22 (14,48%) осложнения, из них 6 (27,27%) — у мужчин и 16 (72,73%) — у женщин. При этом 11 (50%) случаев составили тромбозы. Кровотечения были зарегистрированы также у 11-ти (50%) пациентов. Во 2-й гр. было зарегистрировано в 4,5 раза меньше ( $p=0,0098$ ) осложнений, чем в 1-й гр. ( $n=5$ ; 4,63%), и все случаи составляли тромбозы. В целом частота встречаемости тромбозов в 1-й гр. была в 2,2 раза выше ( $p=0,023$ ), чем во 2-й гр.

При анализе схем гемостатической и антикоагулянтной терапии, на которых были выявлены осложнения, в 1-й гр. ( $n=145$ ) тромбозы развивались при применении транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + гепарина ( $n=1$ ; 0,69%), транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + дабигатрана ( $n=2$ ; 1,38%), транексамовой кислоты + надропарина кальция + гепарина ( $n=2$ ; 1,38%), транексамовой кислоты + аprotинина + эноксапарина натрия + ривароксабана ( $n=2$ ; 1,38%), транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + ривароксабана ( $n=2$ ; 1,38%), транексамовой кислоты + эноксапарина натрия ( $n=2$ ; 1,38%). Во 2-й гр. ( $n=108$ ) тромбозы развивались при назначении следующих сочетаний ЛС: транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатран ( $n=1$ ; 0,93%), транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин ( $n=1$ ; 0,93%), аминотетилбензойная кислота + эноксапарин натрия ( $n=1$ ; 0,93%), аprotинин + эноксапарин натрия + гепарин ( $n=2$ ; 1,85%). Кровотечения в 1-й гр. ( $n=145$ ) были зафиксированы при использовании таких комбинаций гемостатиков и антикоагулянтов, как: транексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин ( $n=2$ ; 1,38%), транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатран ( $n=2$ ; 1,38%), транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин ( $n=1$ ; 0,69%), аминотетилбензойная кислота + эноксапарин натрия ( $n=2$ ; 1,38%). Всего было зарегистрировано 29 комбинаций гемостатических и антикоагулянтных ЛС, которые изложены в статье «Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами» [2].

## Заключение

Среди всех послеоперационных осложнений ( $n=27$ ), которые были зафиксированы в обеих группах, 18 (66,67%) из них

развились в схемах с транексамовой кислотой. Причем все случаи тромбозов, которые были выявлены в 1-й гр. ( $n=11$ ), где ВИ между гемостатической и антикоагулянтной терапией был менее 18 ч, были ассоциированы с применением транекса-

мовой кислоты ( $p=0,038$ ). Исходя из этого в случае использования у пациентов транексамовой кислоты с последующим назначением антикоагулянтной терапии, целесообразно соблюдать ВИ между этими ЛС не менее 18 ч.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):129–143. [Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Nakopia V.B., Kornilov N.N. Vse li my znam o profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij posle bol'shikh ortopedicheskikh operacij? [Do we know all about prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2018;24(1):129–143. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.
- Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В. Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами. *Уральский медицинский журнал*. 2020;1(184):47–52. [Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Sukhorukova N.V. Trombogemorrhagicheskie oslozhneniya u pacientov posle endoprotezirovaniya kolennyh i tazobedrennyh sustavov na fone sovmestnoj terapii gemostatikami i antikoagulyantami [Thrombohemorrhagic complications among patients after knee and hip arthroplasty on the background of joint therapy with hemostatic and anticoagulants]. *Ural'skij medicinskij zhurnal* [Ural Medical Journal]. 2020;1(184):47–52. (In Russian)]. DOI: 10.25694/URMJ.2020.01.09.
- Добровольский Ф. Целесообразность профилактического применения транексамовой кислоты в хирургической практике. *Вестник экстренной медицины*. 2017;(3):83–87. [Dobrovol'skij F. Celeoobraznost' profilakticheskogo primeneniya traneksamovoj kisloty v hirurgicheskoj praktike [Expedience of the prophylactic use of tranexamic acid in surgical practice]. *Vestnik ekstremnoj mediciny* [Bulletin of Emergency Medicine]. 2017;(3):83–87. (In Russian)].
- Ершов Д.С., Копенкин С.С., Скорогладов А.В. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицин-*
- ского университета*. 2015;(3):14–19. [Ershov D.S., Kopenkin S.S., Skoroglyadov A.V. Profilaktika i lechenie trombozov glubokih ven nizhnih konechnostej pri endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava (obzor literatury) [Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis of lower extremities at total hip replacement: a literature review]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian state Medical University]. 2015;(3):14–19. (In Russian)].
- Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Скрытая кровопотеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;6. [Nakopia V.B., Kornilov N.N., Bozhkova S.A., Kazemirskiy A.V., Goncharov M.Y. Skrytaya krvopoterya posle total'nogo endoprotezirovaniya kolennogo sustava na fone kompleksnoj antikoagulyantnoj tromboprofilaktiki [Hidden blood loss after total knee arthroplasty with complex thromboprophylaxis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education]. 2017;6. (In Russian)]. DOI: 10.17513/spno.27272.
- Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств [Registr lekarstvennyh sredstv. Enciklopediya lekarstv [Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs]. (In Russian)]. [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1290.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm)
- Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии». *Травматология и ортопедия России*. 2012;1:2–24. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii "Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij v travmatologii i ortopedii"] [Russian clinical recommendations "Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics"]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2012;1:2–24. (In Russian)].
- Huang F., Wu Y., Yin Z., Ma G., Chang J. A systematic review and meta-analysis of the use of anti-fibrinolytic agents in total hip arthroplasty. *HIP Int*. 2015;25(6):502–509. DOI: 10.5301/hipint.5000285.

9. Kapadia B.H., Torre B.B., Ullman N., Yang A., Harb M.A., Grieco P.W., et al. Reducing perioperative blood loss with antifibrinolytics and antifibrinolytic-like agents for patients undergoing total hip and total knee arthroplasty. *J. Orthop.* 2019;16(6):513–516. DOI: 10.1016/j.jor.2019.06.025.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Головки Лилия Сергеевна\***, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [liliya\\_s\\_golovko@mail.ru](mailto:liliya_s_golovko@mail.ru)

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Сухорукова Наталья Владимировна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [natasuh77@mail.ru](mailto:natasuh77@mail.ru)

**Постникова Елена Сергеевна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Саенко Наталья Юрьевна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Liliya S. Golovko\***, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [liliya\\_s\\_golovko@mail.ru](mailto:liliya_s_golovko@mail.ru)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Natalya V. Sukhorukova**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [natasuh77@mail.ru](mailto:natasuh77@mail.ru)

**Elena S. Postnikova**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

**Natalya Yu. Saenko**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-86-91>


## КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ ГЛОТОЧНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО КОЛЬЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ

Е.К. Мелоян, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн\*, Л.Е. Хмара, О.М. Куделина, В.А. Чотий

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

В статье представлены результаты комплексного клинко-бактериологического исследования с определением количественного и качественного состава микрофлоры глоточного лимфатического кольца с выделением, идентификацией микроорганизмов, определением их чувствительности к антибактериальным и антимикотическим лекарственным средствам у пациентов с хроническим компенсированным тонзиллофарингитом (ХКТФ). Выявлено, что наиболее этиологически значимым микроорганизмом в развитии данного заболевания является  $\beta$ -гемолитический стрептококк. Кроме этого, установлено, что популяции микроорганизмов, вегетирующих в глотке людей с ХКТФ, демонстрируют высокую резистентность к антибактериальным и противогрибковым лекарственным средствам (ЛС): устойчивость к нескольким антибактериальным ЛС одновременно проявляли 57,14% ассоциаций микроорганизмов, а среди выделенных культур грибов рода *Candida* в 52,3% случаев была выявлена устойчивость к 3–4 антимикотикам.

**Ключевые слова:** хронический компенсированный тонзиллофарингит, микробиоценоз глотки, лекарственная резистентность

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Хмара Л.Е., Куделина О.М., Чотий В.А. Комплексное исследование микрофлоры глоточного лимфатического кольца у пациентов с хроническим компенсированным тонзиллофарингитом. *Биомедицина*. 2020;16(3):86–91. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-86-91>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## COMPLEX ANALYSIS OF THE MICROFLORA OF THE PHARYNGEAL LYMPHATIC RING IN PATIENTS WITH COMPENSATED CHRONIC TONZILLOPHARYNGITIS

Elena K. Meloyan, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn\*, Lyubov E. Hmara, Oksana M. Kudelina, Valeria A. Chotiy

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky lane, 29

The article presents the results of a complex clinical and bacteriological study aimed at determining the quantitative and qualitative composition of microflora in the pharyngeal lymphatic ring. The microflora composition was determined in terms of microorganism identification and their sensitivity to antibacterial and antimycotic drugs in patients with the compensated form of chronic tonsillopharyngitis (CCTP). It was revealed that  $\beta$ -hemolytic streptococcus is the most etiologically significant microorganism in the development of CCTP. In addition, populations of microorganisms growing in the throat of people with CCTP

exhibit a high resistance to antibacterial and antifungal drugs. Thus, 57.14% of the detected microorganisms showed resistance to several antibacterial drugs, and the identified *Candida* cultures demonstrated resistance to 3–4 antimycotic drugs in 52.3% of cases.

**Keywords:** compensated chronic tonsillopharyngitis, pharyngeal microbiocenosis, drug resistance

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

**For citation:** Meloyan E.K., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Hmara L.E., Kudelina O.M., Chotiy V.A. Complex Analysis of the Microflora of the Pharyngeal Lymphatic Ring in Patients with Compensated Chronic Tonsillopharyngitis. *Journal Biomed.* 2020;16(3):86–91. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-86-91>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Хронический тонзиллофарингит представляет собой стойкое хроническое воспаление слизистой оболочки глотки, небных миндалин, характеризующееся рецидивирующими обострениями в виде ангин и общей токсико-аллергической реакцией. Ремиссия может продолжаться до 3–6 и более месяцев, после чего вновь наступает обострение. В общей структуре заболеваемости удельный вес тонзиллофарингитов достигает от 2,8 до 3% и до 75% пациентов — лица до 30-ти лет [1].

Основным этиологическим фактором развития тонзиллофарингита является бактериальный, при этом доминирует род *Streptococcus*. По данным многих отечественных и зарубежных авторов,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А — *Str. pyogenes* (БГСА) встречается у детей, больных ХТФ, примерно в 30% случаев, у взрослых — в 10–15% случаев, а в качестве сопутствующей микрофлоры чаще всего выявляются такие сапрофитные и условно-патогенные микроорганизмы, как *Str. viridans*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* В зависимости от стадии и выраженности воспалительного процесса состав микрофлоры в небных миндалинах может заметно меняться. Так, в стадии ремиссии доля БГСА снижается и начинают преобладать

микоплазмы, энтеробактерии и стафилококки [2–4].

При этом важно отметить, что, несмотря на необходимость учета общности анатомо-физиологической структуры всех образований, входящих в состав глоточного лимфатического кольца, данных о комплексном исследовании состава его микробиоценозов в литературе недостаточно. Сведения, имеющиеся в научных публикациях, в основном освещают либо состав микробиоценозов небных миндалин, либо состав микробиоценозов задней стенки глотки.

**Цель работы** — провести комплексное клинико-бактериологическое исследование с определением количественного и качественного состава микрофлоры глоточного лимфатического кольца с выделением, идентификацией микроорганизмов, определением их чувствительности к антибактериальным и антимикотическим лекарственным средствам (ЛС) у пациентов с хроническим компенсированным тонзиллофарингитом (ХКТФ).

## Материалы и методы

Было выполнено клинико-бактериологическое исследование с участием 25-ти условно здоровых людей без признаков воспалительного процесса в ротоглотке (1-я группа (контроль)) и 50-ти больных с ХКТФ (2-я группа). Исследование было

выполнено на базе лечебно-диагностического центра «Альянс 2000», оториноларингологического отделения № 1 для взрослых МБУЗ ГБ № 1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону, лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора.

Для 1-й и 2-й групп был выполнен комплекс клинико-бактериологических методов исследования: сбор жалоб и анамнез заболевания (для пациентов), оториноларингологический осмотр, детальный анализ микрофлоры глотки.

Бактериологическое исследование состава микробиоценозов глотки проводилось в соответствии с Приказом МЗ СССР № 535 от 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Материалом для исследования служили мазки со слизистой оболочки глотки, которые забирали стерильным стандартным ватным тампоном, натошак, строго соблюдая последовательность забора: правая нёбная миндалина, правая задняя нёбная дужка, левая задняя нёбная дужка, левая нёбная миндалина, задняя стенка глотки. Микробиологическое исследование забранного материала проводили в первые 2 ч после его забора. Материал исследовали путем посева на плотные питательные среды, используя метод тампон-штрих. Чувствительность микробов к антибактериальным и антимикотическим ЛС определяли диск-функциональным методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПК с использованием общепринятых методов параметрической статистики (*t*-критерий Стьюдента) посредством пакета статистических программ Statistica 10.0 («Statsoft», США).

## Результаты

В ходе проведенного исследования состава микробиоценозов нёбных миндалин, нёбных дужек, задней стенки глотки в 1-й и 2-й группах были получены следующие данные (результаты представлены в виде частоты обнаружения (%) соответствующих групп микроорганизмов в 1-й и 2-й группах; \* — обозначены статистически значимые отличия между 1-й и 2-й группами при  $p \leq 0,05$ ):  $\alpha$ -гемолитические стрептококки — 80 и 47,1\*;  $\beta$ -гемолитические стрептококки — 36 и 67,6\*; негемолитические стрептококки — 44 и 11,76\*; пневмококки — «не были выделены» и 7,9\*; золотистые стафилококки — 12 и 44,5\*; коагулазоотрицательные стафилококки — 68 и 36,9\*; моракселлы — 4 и 20,6\*; коринеформные — 32 и 37,8; нейссерии — 24 и 27,3; эшерихии — «не были выделены» и 11,8\*; клебсиеллы — «не были выделены» и 17,9\*; псевдомонады — «не были выделены» и 4,2\*; грибы рода *Candida* — 12 и 48,3\*. Как видно из представленных данных, качественный состав микробиоценозов нёбных миндалин, нёбных дужек, задней стенки глотки больных ХКТФ по видовому составу отличался от такового у условно здоровых людей наличием пневмококков, эшерихий, клебсиелл и псевдомонад. При этом и в 1-й, и во 2-й группах были обнаружены представители как резидентной (постоянной) микрофлоры:  $\alpha$ -гемолитические и негемолитические стрептококки, коагулазоотрицательные стафилококки, коринеформные бактерии и нейссерии, — так и транзитной микрофлоры:  $\beta$ -гемолитические стрептококки, золотистые стафилококки, грибы рода *Candida*. Однако в количественном соотношении видовой состав микробиоценозов обеих групп различался значительно: у условно здоровых людей по частоте обнаружения преобладали  $\alpha$ -гемолитические стрептококки (80%) и коагулазоотрица-

тельные стафилококки (68%), а у больных с ХКТФ —  $\beta$ -гемолитические стрептококки (67,6%) и грибы рода *Candida* (48,3%).

Для характеристики положения отдельных видов микроорганизмов в составе микробиоценоза использовали показатель постоянства (С), в зависимости от значений которого в структуре микробиоценоза различают постоянные виды (С=50% и более), добавочные (С=25–50%) и случайные (С<25%). Анализ количественного состава микробиоценозов нёбных миндалин, нёбных дужек, задней стенки глотки больных ХКТФ показал, что  $\beta$ -гемолитические стрептококки чаще других видов микроорганизмов присутствовали в большом количестве. В 80,4% случаев их количество в составе микробной популяции составляло выше  $10^6$ . Высокая концентрация в микробном очаге была характерна также для  $\alpha$ -гемолитических стрептококков (64,1% случаев), коринеформных бактерий (66,7%) и псевдомонад (50%). В то же время стафилококки, как золотистые, так и коагулазоотрицательные, определялись в основном в количестве  $10^4$ – $10^5$  и  $10^6$  степени (50 и 48,8% случаев соответственно), так же как и грибы рода *Candida*, степень обсемененности большинства которых составила  $10^4$ – $10^5$  (39,5% случаев).

Сочетание высокого показателя постоянства (С) и высокой степени концентрации в составе микробиоценоза  $\beta$ -гемолитических стрептококков позволило считать их этиологически значимым микроорганизмом. Увеличение содержания в составе микробиоценоза до  $10^6$  и выше таких микроорганизмов, как  $\alpha$ -гемолитические стрептококки, негемолитические стрептококки, коринеформные бактерии, могло свидетельствовать об определенной степени участия этих представителей резидентной микрофлоры в патогенезе ХКТФ, на что также указывает и нахождение в составе микробиоценоза

верхних дыхательных путей даже в небольшой концентрации представителей случайной микрофлоры — золотистых стафилококков.

Что касается чувствительности микроорганизмов, то с учетом того, что микробиоценозы ротоглотки больных ХКТФ представлены в большинстве своем ассоциациями микроорганизмов, мы сочли необходимым сравнить данные чувствительности к ЛС монокультур и ассоциаций микроорганизмов, выделенных из глотки людей с ХКТФ. Было проведено сравнительное изучение чувствительности к 10-ти антибактериальным ЛС (имипенем, гентамицин, цефтриаксон, цефалотин, амоксициллин, левофлоксацин, доксициклин, цефотаксим, эритромицин, азитромицин) всей популяции вегетирующих в микробиоценозе микроорганизмов и чувствительности к тем же антибиотикам чистых культур, присутствующих в данных ассоциациях. В результате совпадающие результаты чувствительности к антибактериальным ЛС наблюдались в 36,67% при 2-членных, в 25,7% — при 3-членных и в 16,1% — при 4-членных ассоциациях. Среди всех изученных популяций микроорганизмов наибольшая чувствительность выявлялась к имипенему, наименьшая — к эритромицину, доксициклину, азитромицину. При этом устойчивость к нескольким ЛС одновременно проявляли 57,14% ассоциаций микроорганизмов. Из них 34,4% были резистентны к 4-м антибиотикам, 25% — к 3-м, 21,9% — к 6-ти и более.

Чувствительность штаммов грибов рода *Candida* была исследована на 6-ти антимикотическим ЛС (амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол, интраконазол, клотримазол, нистатин). Среди культур грибов рода *Candida*, аналогично бактериальным ассоциациям, преобладали устойчивые формы, среди них в 52,3% случаев была выявлена устойчивость к 3–4-м антимикотикам.

## Выводы

На сегодняшний день низкая эффективность фармакотерапии при ХКТФ является одной из наиболее значимых научно-клинических задач оториноларингологии и клинической фармакологии.

Общепризнано, что микробный пейзаж небных миндалин и вирулентность инфекции во многом определяют выраженность клинической картины хронического тонзиллофарингита. Принимая во внимание, что  $\alpha$ -гемолитическим и негемолитическим стрептококкам принадлежит наиболее существенная роль в обеспечении колонизационной резистентности верхних дыхательных путей, то с учетом полученных нами данных можно считать, что у людей с ХКТФ имеет место нарушение колонизационной резистентности верхних дыхательных путей.

Популяции микроорганизмов, вегетирующих в глотке людей с ХКТФ, демонстрируют высокую резистентность к антибактериальным и противогрибковым ЛС, что может служить одной из причин неполного соответствия лабораторных данных о чувствительности отдельных монокультур с клиническими результатами их использования и позволяет считать более целесообразным определение чувствительности к антибактериальным и противогрибковым ЛС всей популяции микроорганизмов, присутствующих в микробиоценозах.

Все это еще раз подтверждает необходимость разработки, комплексной клинико-фармакологической оценки эффективности и внедрения в лечебную практику новых ЛС, способных преодолевать лекарственную резистентность.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):30–33. [Pal'chun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. Patogeneticheskie osobennosti formirovaniya hronicheskoy tonsillyarnoy patologii [Pathogenetic features of the formation of chronic tonsillar pathology]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2018;83(2):30–33. (In Russian)]. DOI: 10.17116/otorino201883230-33.
2. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013;2:206–212. [Saltanova Zh.E. Hronicheskij tonsillit i ego bakterial'nye vzbuditeli [Chronic tonsillitis and its bacterial pathogens]. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik* [The Kremlin medicine. Clinical Bulletin]. 2013;2:206–212. (In Russian)].
3. Цыркунов В.М., Рыбак Н.А., Васильев А.В., Рыбак Р.Ф. Микробиологические и морфологические аспекты хронического тонзиллита. *Инфекционные болезни*. 2016;14(1):42–47. [Tsyrkunov V.M., Rybak N.A., Vasil'ev A.V., Rybak R.F. Mikrobiologicheskie i morfologicheskie aspekty hronicheskogo tonsillita [Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious Disease]. 2016;14(1):42–47. (In Russian)].
4. Quintero B., Araque M., van der Gaast-de Jongh C., Escalona F., Correa M., Morillo-Puente S. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus colonization in healthy Venezuelan children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011;30:7–19.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Мелоян Елена Константиновна**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [nmeloyan@yandex.com](mailto:nmeloyan@yandex.com)

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Elena K. Meloyan**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [nmeloyan@yandex.com](mailto:nmeloyan@yandex.com)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Ганцгорн Елена Владимировна\***, к.м.н.,  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный ме-  
дицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Хмара Любовь Егоровна**, к.м.н., доц., ФГБОУ  
ВО «Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

**Куделина Оксана Михайловна**, к.м.н., ФГБОУ  
ВО «Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [kuomi81@mail.ru](mailto:kuomi81@mail.ru)

**Чотий Валерия Александровна**, ФГБОУ ВО  
«Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

**Elena V. Gantsgorn\***, Cand. Sci. (Med.), Rostov  
State Medical University of the Ministry of Health  
Care of Russia;  
**e-mail:** [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Lyubov E. Hmara**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,  
Rostov State Medical University of the Ministry of  
Health Care of Russia

**Oksana M. Kudelina**, Cand. Sci. (Med.), Rostov  
State Medical University of the Ministry of Health  
Care of Russia;  
**e-mail:** [kuomi81@mail.ru](mailto:kuomi81@mail.ru)

**Valeria A. Chotiy**, Rostov State Medical University  
of the Ministry of Health Care of Russia

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ АЛГОРИТМ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ОСТЕОРЕЗОРБТИВНОГО ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

**А.В. Сафроненко, В.А. Косенко\*, А.А. Демидова, И.А. Демидов,  
Н.В. Сухорукова, Е.В. Ганцгорн**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29*

В работе на 45-ти больных язвенным колитом установлено, что в качестве неинвазивного контроля развития стероидного остеопороза при системном применении глюкокортикоидов эффективным является исследование активности маркера остеорезорбции катепсина К иммуноферментным методом в десневой жидкости. При концентрации катепсина К в десневой жидкости более 3,7 пмоль/л при системном приеме глюкокортикоидов риск развития остеопороза у больных язвенным колитом повышался в 7,9 раза с диагностической точностью 82,6% ( $p=0,002$ ). В результате исследования предложен эффективный способ неинвазивной оценки остеорезорбтивного побочного действия глюкокортикоидов при аутоиммунных заболеваниях.

**Ключевые слова:** остеопороз, катепсин К, язвенный колит, глюкокортикоиды

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сафроненко А.В., Косенко В.А., Демидова А.А., Демидов И.А., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В. Информационный алгоритм неинвазивной оценки остеорезорбтивного побочного действия глюкокортикоидов у больных язвенным колитом. *Биомедицина*. 2020;16(3):92–96. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-92-96>

*Поступила 17.06.2020*

*Принята после доработки 10.07.2020*

*Опубликована 10.09.2020*

## INFORMATION ALGORITHM FOR NON-INVASIVE EVALUATION OF OSTEORESORBABLE SIDE EFFECTS OF GLUCOCORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

**Andrey V. Safronenko, Vladislav A. Kosenko\*, Aleksandra A. Demidova, Igor A. Demidov,  
Natalya V. Sukhorukova, Elena V. Gantsgorn**

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29*

A study involving 45 patients with ulcerative colitis found that the activity of the Cathepsin K bone resorption marker measured by an enzyme-linked immunosorbent assay in gingival fluid could be used as a non-invasive control over the development of steroid osteoporosis caused by systemic use of glucocorticoids. When the concentration of Cathepsin K in the gingival fluid exceeded 3.7 pmol/L, the risk of developing osteoporosis in patients with ulcerative colitis taking glucocorticosteroids on a regular basis

increased by 7.9 times with a diagnostic accuracy of 82.6% ( $p=0.002$ ). As a result of the study, an effective method for non-invasive assessment of osteoresorbable side effects of glucocorticosteroids in autoimmune diseases was proposed.

**Keywords:** osteoporosis, cathepsin K, ulcerative colitis, glucocorticosteroids

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

**For citation:** Safronenko A.V., Kosenko V.A., Demidova A.A., Demidov I.A., Sukhorukova N.V., Gantsgorn E.V. Information Algorithm for Non-Invasive Evaluation of Osteoresorbable Side Effects of Glucocorticosteroids in Patients with Ulcerative Colitis. *Journal Biomed.* 2020;16(3):92–96. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-92-96>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Побочные эффекты, связанные с приемом системно действующих глюкокортикостероидов, включают развитие стероид-ассоциированного остеопороза [3]. У пациентов с язвенным колитом (ЯК) частота его развития составляет 50% [4]. Диагностика остеопороза в большинстве своем основана на анализе результатов рентгенологического исследования. Однако при стероидном остеопорозе страдает не столько плотность, сколько в большей степени качество костной ткани, следствием чего является развитие переломов даже при показаниях денситометрии, соответствующих остеопении и потере костной массы всего на 10–12% [2]. В связи с этим для контроля остеорезорбтивного побочного действия глюкокортикостероидов клиницисты нуждаются в информативной неинвазивной лабораторной поддержке, основанной на динамической оценке содержания биомаркеров в легко доступных для получения биологических средах.

**Целью работы** явилась разработка информационного и методического алгоритма по неинвазивному контролю стероидного остеопороза у больных язвенным колитом при системном применении глюкокортикостероидов и формировании гормональной зависимости.

## Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 16-ти до 45-ти лет. Критерии включения: верифицированный диагноз ЯК с длительностью заболевания не менее 1-го года и наличием не менее 2-х рецидивов в анамнезе; левосторонний и тотальный язвенный колит, средняя степень активности, показания для системного введения глюкокортикостероидов (отсутствие эффекта от 5-аминосалициловой кислоты через две недели применения), информированное согласие пациента. В десневой жидкости и сыворотке крови у 45-ти больных с ЯК при рецидиве заболевания до и после курсов глюкокортикостероидов (1–3 курса), а также в подгруппе у 18-ти пациентов со стероидозависимостью определяли остеомаркер катепсин К, характеризующий активность остеорезорбции. Лабораторные величины сопоставляли с денситметрической плотностью при рентгенологическом исследовании альвеолярного отростка челюстей.

При сборе десневой жидкости бумажный эндодонтический штифт размером № 25 с помощью пинцета помещали в зубодесневую борозду на 10 сек для сорбирования экссудата. Объем экссудата определяли по разнице веса бумажного штифта до и после сорбции экссудата. Далее бумажный штифт помещали в пробирку с фосфатно-солевым буфером и путем центрифугирования вы-

деляли сорбент. Полученный супернатант переливали в полипропиленовые пробирки с последующим хранением при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до 2-х мес. Перед иммунологическим исследованием пробирки выдерживали при комнатной температуре и разводили в 200 раз. Катепсин К в десневой жидкости и сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. При этом использовали набор реактивов Cathepsin K (CTSK) (Human) ELISA Kit («Cloud-Clone Corp.», США). Иммунологические исследования проводили на иммуноферментном анализаторе Lisa («Эрба Лахема с.р.о.», Чехия).

Статистический анализ результатов осуществляли с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

## Результаты и их обсуждение

Большим ЯК системные глюкокортикостероиды при ремиссии заболевания в режиме перорального приема (1-й курс) назначены в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, с постепенным снижением до 5 мг и последующей отменой. При снижении дозы глюкокортикостероидов, эквивалентной 30–40 мг преднизолона, дополнительно вводили месалазин с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином. Рецидив среднетяжелого ЯК, возникший на фоне поддерживающей терапии месалазином, у части больных требовал повторного назначения глюкокортикостероидов (2-й курс) в сочетании с азатиоприном/6-меркаптопурин. Дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, повторно назначали глюкокортикостероиды (3-й курс). 18 пациентов, у которых при снижении дозы преднизолона ниже 10 мг/сут возникало обострение заболевания, или при рецидиве заболевания в течение 3-х мес. после прекращения гормонального лечения составляли стероидозависимую группу больных.

Исходно у пациентов при ремиссии заболевания до 1-го курса катепсин К в сыворотке крови составил  $4,9 \pm 0,7$  пмоль/л, а в десневой жидкости —  $1,8 \pm 0,2$  пмоль/л. После 2-го курса статистически значимое различие изучаемого лабораторного показателя в сыворотке крови отсутствовало ( $5,3 \pm 0,6$  пмоль/л), а в десневой жидкости достоверно повышалось до  $2,6 \pm 0,3$  пмоль/л. После 3-го курса глюкокортикостероидов возрастание концентрации катепсина К имело место как в сыворотке крови (до  $6,3 \pm 0,4$  пмоль/л), так и в десневой жидкости ( $3,0 \pm 0,3$  пмоль/л).

Основным поставщиком катепсина К являются активированные остеокласты. Катепсин К могут секретировать также активированные макрофаги, поскольку остеокласты постоянно образуются из макрофагов с последующим приобретением функции разрушения костного матрикса путем образования лакун. Остеокласты способны закислить среду в прелакунарном пространстве до pH 3 всего за несколько минут [5]. Закисление среды в резорбционной лакуне способствует растворению кристаллов гидроксиапатита и протеолизу белков матрикса кости. После закисления среды в резорбционную лакуну остеокластами экскретируются протеолитические ферменты. Одним из ферментов, играющих ключевую роль в резорбции костной ткани, и является катепсин К [1]. Катепсин К вызывает деградацию коллагеновой составляющей кости. Активность катепсина К очень высокая и превосходит активность катепсина L и панкреатической эластазы. В результате действия катепсина К из зоны резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты коллагена. Секретия и синтез катепсина К остеокластами стимулируются воспалительными цитокинами, которые высвобождаются из зоны воспаления и тканевого повреждения [5].

При формировании стероидной зависимости выявлены повышенные концен-

трации катепсина К в сыворотке крови ( $6,4 \pm 0,5$  пмоль/л) и в десневой жидкости ( $4,1 \pm 0,5$  пмоль/л).

У пациентов с ЯК корреляция между концентрацией катепсина К в десневой жидкости и денситометрической плотностью альвеолярного отростка нижней челюсти при томографии (коэффициент корреляции 0,84,  $p=0,002$ ) была более выраженной по сравнению с теснотой связи содержания катепсина К в сыворотке крови и плотностью костной ткани поясничных позвонков L1–L4 (коэффициент корреляции 0,64,  $p=0,008$ ).

Проведенный ROC-анализ позволил выявить, что при концентрации катепсина К в десневой жидкости более 3,7 пмоль/л в условиях системного приема глюкокортикостероидов риск развития остеопороза повышался в 7,9 раза с диагностической точностью 82,6% ( $p=0,002$ ).

Итак, в исследовании был разработан методический и информационный алгоритм

по неинвазивному контролю стероидного остеопороза у больных язвенным колитом при системном применении глюкокортикостероидов путем оценки концентрации катепсина К в десневой жидкости и сопоставления индивидуальных значений концентрации с критической величиной лабораторного показателя.

## Выводы

1. Для контроля стероидного остеопороза у больных язвенным колитом при системном применении глюкокортикостероидов необходимо исследовать активность катепсина К иммуноферментным методом в десневой жидкости.

2. При концентрации катепсина К в десневой жидкости более 3,7 пмоль/л в условиях системного приема глюкокортикостероидов риск развития остеопороза у больных ЯК повышался в 7,9 раза с диагностической точностью 82,6% ( $p=0,002$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;1:61–75. [Lyubimova N.V., Kushlinskiy N.E. Biohimicheskie markery metastazirovaniya v kosti [Biochemical markers of bone metastasis]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* [Advances in Molecular Oncology]. 2015;1:61–75. (In Russian)].
2. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: современное состояние проблемы. *Российский биомедицинский журнал*. 2018;4(19):832–860. [Saluhov V.V., Kovalevskaya E.A. Glyukortikoid-inducirovanny osteoporoz: sovremennoe sostoyanie problem [Glucorticoid-induced osteoporosis: the current state of the problem]. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal* [Russian Biomedical Journal]. 2018;4(19):832–860. (In Russian)].
3. Танковский В.Э., Иванов А.Н. Неспецифический язвенный колит. *Российский общенациональный офтальмологический форум*. 2018;2:591–593. [Tankovskiy V.E., Ivanov A.N. Nespecificheskiy yazvennyy kolit [Nonspecific ulcerative colitis]. *Rossiyskiy obshchenatsional'nyy oftalmologicheskiy forum* [Russian National Ophthalmological Forum]. 2018;2:591–593. (In Russian)].
4. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;3(28):54–62. [Halif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova E.A., Chashkova E.Yu., Lahin A.V., et al. Tечение hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika i metody ih lecheniya, primeny-aemye v Rossiyskoy Federatsii (rezul'taty mnogocentrovogo populyatsionnogo odnomomentnogo nablyudatel'nogo issledovaniya) [The course of chronic inflammatory bowel diseases and the methods of their treatment used in the Russian Federation (results of a multicenter population simultaneous observational study)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2018;3(28):54–62. (In Russian)].
5. Zupan J., Jeras M., Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochem. Med.* 2013;23(1):43–63.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Косенко Владислав Анатольевич\***, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [wakos@mail.ru](mailto:wakos@mail.ru)

**Vladislav A. Kosenko\***, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [wakos@mail.ru](mailto:wakos@mail.ru)

**Демидова Александра Александровна**, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Aleksandra A. Demidova**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Демидов Игорь Анатольевич**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [demidova-66@yandex.ru](mailto:demidova-66@yandex.ru)

**Igor A. Demidov**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [demidova-66@yandex.ru](mailto:demidova-66@yandex.ru)

**Сухорукова Наталья Владимировна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [natasuh77@mail.ru](mailto:natasuh77@mail.ru)

**Natalya V. Sukhorukova**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [natasuh77@mail.ru](mailto:natasuh77@mail.ru)

**Ганцгорт Елена Владимировна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АЛГОРИТМ ВЫБОРА СПОСОБА ПРЕМЕДИКАЦИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С АМИОДАРОН-АССОЦИИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ I ТИПА ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

А.В. Сафроненко<sup>1</sup>, С.В. Лепявка<sup>1\*</sup>, А.А. Демидова<sup>1</sup>, С.И. Демидов<sup>2</sup>,  
М.И. Нажева<sup>1</sup>, А.В. Криштопа<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

<sup>2</sup> МБУЗ «Детская городская больница № 1 г. Ростова-на-Дону»  
344111, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, просп. 40-летия Победы, д. 314

У 46-ти больных с артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца и амиодарон-ассоциированным тиреотоксикозом I типа были установлены признаки, сопряженные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми реакциями после операции: повышение циркадного индекса выше 1,52, наличие пауз в работе сердца более 3-х секунд, превышение количества групповых желудочковых экстрасистол в сутки более 30, повышение LF/HF при RR-интервалометрии более 1,3. Для снижения риска нарушений ритма сердца в послеоперационный период премедикацию рекомендуется осуществлять бензодиазепинами длительного действия пролонгированным курсом в комплексе с препаратами магния.

**Ключевые слова:** премедикация, бензодиазепины, артериальная гипертензия, аритмии, тиреотоксикоз

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сафроненко А.В., Лепявка С.В., Демидова А.А., Демидов С.И., Нажева М.И., Криштопа А.В. Биоинформационный алгоритм выбора способа премедикации больных артериальной гипертензией с амиодарон-ассоциированным тиреотоксикозом I типа при нейрохирургических операциях. *Биомедицина*. 2020;16(3):97–101. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-97-101>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## BIOINFORMATION ALGORITHM FOR SELECTING A METHOD FOR PREMEDICATION OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH AMIODARONE-ASSOCIATED THYROTOXICOSIS TYPE I DURING NEUROSURGICAL OPERATIONS

Andrey V. Safronenko<sup>1</sup>, Sergey V. Lepyavka<sup>1\*</sup>, Aleksandra A. Demidova<sup>1</sup>,  
Stanislav I. Demidov<sup>2</sup>, Marina I. Nazheva<sup>1</sup>, Anna V. Krishtopa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29

<sup>2</sup> Rostov-on-Don Children's City Hospital No. 1  
344111, Russian Federation, Rostov-on-Don, 40-letiya Pobedy avenue, 314

Signs associated with adverse cardiovascular reactions after surgery were established in 46 patients with arterial hypertension, cardiac arrhythmias and type I amiodarone-associated thyrotoxicosis. These signs included an increase in the circadian index above 1.52, the presence of pauses in the heart rate for more than

3 seconds, the number of group ventricular extrasystoles per day exceeding 30, an increase in LF/HF with RR-intervalometry more than 1.3. In order to reduce the risk of cardiac arrhythmias in the postoperative period, a premedication with long-acting benzodiazepines in combination with magnesium preparations over a prolonged course is recommended.

**Keywords:** premedication, benzodiazepines, arterial hypertension, arrhythmias, thyrotoxicosis

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

**For citation:** Safronenko A.V., Lepyavka S.V., Demidova A.A., Demidov S.I., Nazheva M.I., Krishtopa A.V. Bioinformation Algorithm for Selecting a Method for Premedication of Patients with Arterial Hypertension with Amiodarone-Associated Thyrotoxicosis Type I during Neurosurgical Operations. *Journal Biomed.* 2020;16(3):97–101. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-97-101>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Индивидуальная тактика преднаркозной подготовки пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, длительно принимающих амиодарон, должна опираться не только на стандартные методы анестезиологии и реаниматологии, но и учитывать необходимость снижения риска опасных побочных сердечно-сосудистых реакций в раннем послеоперационном периоде в условиях амиодарон-индуцибельной дисфункции щитовидной железы [1, 3]. Оптимизация этапа премедикации является актуальной проблемой медицины и клинической фармакологии, поскольку имеет цель профилактики неблагоприятных и непредсказуемых изменений функционального состояния больного на этапе операции и в раннем послеоперационном периоде [2]. Оптимизация премедикации пациентов с нейрохирургической патологией с учетом их гемодинамического и вегетативного статуса, уровня нейровегетативного контроля системной гемодинамики и ритмогенеза в сердце при длительно повышенном артериальном давлении (АД) позволит улучшить результаты лечения и уменьшить сроки пребывания нейрохирургических больных в реанимационном отделении и стационаре.

**Цель:** снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артери-

альной гипертензией и нарушениями ритма сердца на фоне амиодарон-индуцибельной дисфункции щитовидной железы после операций за счет фармакологической оптимизации премедикации.

## Материалы и методы

На первом этапе формировали клиническую группу из 46-ти больных с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями ритма сердца и амиодарон-ассоциированным тиреотоксикозом I типа, которые в зависимости от схемы премедикации делили на три подгруппы: 1-я подгруппа ( $n=16$ ) — на этапе предоперационной подготовки пациенты получали пролонгированную премедикацию (в течение 3-х дней до операции) бензодиазепинами длительного действия (диазепам) и препаратами магния; 2-я подгруппа ( $n=15$ ) — в премедикацию использовали только бензодиазепины длительного действия (диазепам) за сутки до операции; 3-я подгруппа ( $n=15$ ) — в премедикацию использовали бензодиазепины короткого действия (мидазолам) перед операцией. В 1-й группе ( $n=16$ ) премедикацию осуществляли диазепамом (3 дня перед операцией на ночь *per os* 5–10 мг и за 1 ч до наркоза 0,5% р-р в дозе 0,15 мг/кг внутримышечно. Перед операцией дополнительно вводили магния сульфат 25% р-р 5 мл. Во 2-й группе ( $n=15$ ) пациенты получали диазепам на ночь *per os* (5–10 мг)

и за 1 ч до наркоза в дозе 0,15 мг/кг в/м. В 3-й группе ( $n=15$ ) премедикацию проводили мидазоламом 0,5% р-р в дозе 0,07–0,1 мг/кг внутримышечно за 40–60 мин до наркоза. Медиана возраста больных 1-й подгруппы составила 61 год, 2-й подгруппы — 62 года и 3-й подгруппы — 60 лет. Доля мужчин в подгруппах составляла две трети ( $n=30$ ), а доля женщин — одну треть ( $n=16$ ).

Суточное ЭКГ-мониторирование проводили с использованием восьмиканального кардиомонитора «Кардиотехника 04» (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург). При этом анализировали частоту сокращений сердца (ЧСС) в сутки, циркадный индекс, частоту встречаемости различных нарушений ритма и проводимости. При исследовании вариабельности ритма сердца определяли относительный показатель соотношения мощности низкочастотной составляющей (LF) к высокочастотной компоненте области спектра (HF).

Статистический анализ результатов осуществляли с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

## Результаты и их обсуждение

В 1-й подгруппе после операции по сравнению с исходным уровнем имело место снижение ЧСС за сутки в среднем на  $6,9 \pm 0,2$  уд./мин ( $p=0,027$ ), в дневные часы — на  $7,5 \pm 0,4$  уд./мин ( $p=0,036$ ), статистически значимо ( $p=0,049$ ) снижался циркадный индекс сердечных сокращений. По сравнению с исходным дооперационным уровнем после операции изменения среднесуточных, дневных и ночных параметров частоты сокращений сердца во 2-й и 3-й группах отсутствовали. Циркадный профиль ритма сердца по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов 2-й и 3-й подгрупп после операции по сравнению с исходным суточным профилем не изменялся, а в 1-й подгруппе снижался ( $p=0,049$ ). Следовательно, только в 1-й подгруппе перепады ЧСС за сутки после операции ограничивались.

В 1-й подгруппе после операции количество суправентрикулярных экстрасистол за сутки ( $213,7 \pm 10,4$ ), одиночных желудочковых экстрасистол ( $123,6 \pm 8,2$ ) и групповых желудочковых экстрасистол ( $11,3 \pm 1,4$ ) было наименьшим, а в 3-й группе — наибольшим: количество суправентрикулярных экстрасистол за сутки было  $642,5 \pm 10,3$ , одиночных желудочковых экстрасистол —  $318,6 \pm 14,6$  и групповых желудочковых экстрасистол —  $30,7 \pm 1,1$ . После операции по сравнению с исходным дооперационным уровнем в 1-й подгруппе количество суправентрикулярных экстрасистол, одиночных и групповых желудочковых экстрасистол снижалось соответственно на  $266,1 \pm 11,6$  ( $p=0,001$ ),  $64,2 \pm 3,5$  ( $p=0,024$ ) и  $7,5 \pm 0,4$  ( $p=0,013$ ). Во 2-й подгруппе статистически значимо снижалось только количество групповых желудочковых экстрасистол ( $p=0,045$ ). В 3-й подгруппе количество суправентрикулярных экстрасистол, одиночных и групповых желудочковых экстрасистол повышалось соответственно на  $184,5 \pm 9,5$  ( $p=0,031$ ),  $117,5 \pm 2,9$  ( $p=0,027$ ) и  $9,3 \pm 0,7$  ( $p=0,048$ ).

Таким образом, после операции в 1-й подгруппе нарушения ритма сердца после операции встречались реже, во 2-й группе структура нарушений ритмогенеза в сердце практически не изменялась, а в 3-й подгруппе наблюдался неблагоприятный тренд повышения частоты суправентрикулярных, одиночных и групповых желудочковых экстрасистол.

Изменения ритмогенеза в сердце могли быть вызваны изменением вегетативных влияний на проводящую систему сердца. Изучение ритмограммы сердца по RR-интервалам свидетельствовало о повышенной активности симпатических влияний на сердце у больных АГ, аритмиями и фармакологически обусловленным тиреотоксикозом до и после операции независимо от организации премедикации.

Адекватность уровня седации после операции оценивали по шкале Ramsay

и Ричмондской шкале ажитации и седации RAAS. По двум шкалам в изучаемых подгруппах уровень седации был сходным. Таким образом, комплексная с препаратами магния пролонгированная премедикация бензодиазепинами длительного действия, однократное применение бензодиазепинов короткого действия сопровождалось сходным уровнем седации после операции в первые трое сут и отсутствием прироста уровня тревоги в послеоперационный период у больных с АГ и фармакологически обусловленным тиреотоксикозом. Однако в подгруппе пациентов с комплексной пролонгированной премедикацией бензодиазепинами длительного действия и препаратами магния наблюдались благоприятные по сравнению с другими группами сердечно-сосудистые реакции: снижение нагрузки давлением и ограничение вариабельности АД, снижение ЧСС, количества суправентрикулярных, одиночных желудочковых и групповых желудочковых экстрасистол.

При подготовке больных к нейрохирургическим операциям, когда сроки для достижения состояния эутиреоза резко ограничены, развивается высокий риск жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, повышения вариабельности АД и нарушений сердечного ритма после операции. Для их профилактики по результатам ROC-анализа были найдены дифференциально-диагностические уровни суточного профиля ритмической деятельности сердца, которые необходимо учитывать при рекомендации по использованию у больных АГ и нарушениями ритма сердца на фоне амиодарон-индуцибельной дисфункции щитовидной железы пролонгированной премедикации бензодиазепинами длительного действия в комплексе с препаратами магния. У пациентов с АГ и амиодарон-ассоциированным тиреотоксикозом после суточного мониторингирования ЭКГ были установлены следующие признаки, сопряженные с неблагоприятными сердеч-

но-сосудистыми реакциями после операции: повышение циркадного индекса выше 1,52 (диагностическая чувствительность 78,9%, специфичность 82,3%,  $p=0,004$ ), наличие пауз в работе сердца более 3 сек (диагностическая чувствительность 87,5%, специфичность 86,7%,  $p=0,003$ ), количество групповых желудочковых экстрасистол в сутки более 30 (диагностическая чувствительность 90,2%, специфичность 91,4%,  $p=0,0001$ ), (диагностическая чувствительность 82,6%, специфичность 84,9%,  $p=0,002$ ). Таким образом, наличие у пациентов артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца на фоне амиодарон-индуцибельной дисфункции щитовидной железы, повышение циркадного индекса выше 1,52, наличие пауз в работе сердца более 3 сек, превышение количества групповых желудочковых экстрасистол в сутки более 30, повышение LF/HF при RR-интервалометрии более 1,3 лежит в основе показаний к использованию в премедикацию перед нейрохирургическими операциями бензодиазепинов длительного действия (диазепама) в комплексе с препаратами магния в течение 3-х дней до оперативного вмешательства.

## Выводы

1. Эффективность предоперационной подготовки больных артериальной гипертензией с нарушениями ритма сердца, длительно принимающих амиодарон, должна оцениваться с фармакологических позиций нивелирования риска опасных побочных сердечно-сосудистых реакций в послеоперационном периоде.

2. Для снижения риска нарушений ритма сердца в послеоперационный период больным артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца и амиодарон-ассоциированным тиреотоксикозом I типа премедикацию рекомендуется осуществлять бензодиазепинами пролонгированным курсом (диазепам — 3 дня перед операцией на ночь *per os* 5–10 мг и за 1 ч до наркоза

0,5% р-р в дозе 0,15 мг/кг внутримышечно) в комплексе с введением р-ра магния сульфата 25% 5 мл с учетом выявленных

прогностически значимых критериев циркадного профиля ритмической деятельности сердца.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

---

1. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А. Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;2(19):16–21. [Demidova T.Yu., Drozdova I.N., Potekhin N.P., Orlov F.A. Subklinicheskiy tireotoksikoz i serdечно-sosudistaya sistema [Subclinical thyrotoxicosis and cardiovascular system]. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2017;2(19):16–21. (In Russian)].
2. Хорохордина Е.И., Гончаров А.С., Моисеева А.Д. Оптимизация премедикации в зависимости от индивидуально-типологических черт личности. *Dental Forum*. 2013;3:92–93. [Horohordina E.I., Goncharov A.S., Moiseeva A.D. Optimizatsiya premedikatsii v zavisimosti ot individual'no-tipologicheskikh chert lichnosti [Optimization of premedication depending on individual typological personality traits]. *Dental Forum*. 2013;3:92–93. (In Russian)].
3. Цитко Е.В., Малаева Е.Г., Яценко И.П. Вегетативная регуляция сердечной деятельности при диффузном токсическом зобе на фоне патогенетической терапии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;3(49):52–55. [Tsitko E.V., Malaeva E.G., Yacenko I.P. Vegetativnaya regulyatsiya serdechnoy deyatel'nosti pri diffuznom toksicheskom zobe na fone patogeneticheskoy terapii [Vegetative regulation of cardiac activity in diffuse toxic goiter against the background of pathogenetic therapy]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Health and Ecology]. 2016;3(49):52–55. (In Russian)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Лепявка Сергей Владимирович\***, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [lepyavka2016@yandex.ru](mailto:lepyavka2016@yandex.ru)

**Sergey V. Lepyavka\***, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [lepyavka2016@yandex.ru](mailto:lepyavka2016@yandex.ru)

**Демидова Александра Александровна**, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Aleksandra A. Demidova**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Демидов Станислав Игоревич**, МБУЗ «Детская городская больница № 1 г. Ростова-на-Дону»

**Stanislav I. Demidov**, Rostov-on-Don Children's City Hospital No. 1

**Нажева Марина Ибрагимовна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [nazheva@mail.ru](mailto:nazheva@mail.ru)

**Marina I. Nazheva**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [nazheva@mail.ru](mailto:nazheva@mail.ru)

**Криштопа Анна Викторовна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Anna V. Krishtopa**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА С ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ В УСЛОВИЯХ ГИСТОТОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Ю.Д. Болотина\*, В.Ц. Болотова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России  
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Проведено изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии. Установлено, что исследуемое соединение в дозировке 25 мг/кг достоверно увеличивает продолжительность жизни животных в 2 раза по сравнению с контрольной группой, в 1,3 раза по сравнению с этилтиобензимидазолом гидрохлоридом и в 1,2 раза по сравнению с этилметилгидроксиперидином сукцинатом.

**Ключевые слова:** этилтиобензимидазола фумарат, дикарбоновая кислота, гистотоксическая гипоксия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Болотина Ю.Д., Болотова В.Ц. Изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии. *Биомедицина*. 2020;16(3):102–105. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-102-105>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## STUDY OF THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF A NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE WITH DICARBOXYLIC ACID UNDER HISTOTOXIC HYPOXIA

Yuliya D. Bolotina\*, Vera Ts. Bolotova

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

The antihypoxic activity of a new benzimidazole derivative with dicarboxylic acid under histotoxic hypoxia was studied. It was established that the studied pharmacological agent at a dose of 25 mg/kg increases the life expectancy of animals by 2 times compared with the control group, 1.3 times compared to ethylthiobenzimidazole hydrochloride and 1.2 times compared to ethylmethylhydroxyperidine succinate.

**Keywords:** ethylthiobenzimidazole fumarate, dicarboxylic acid, histotoxic hypoxia

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

**For citation:** Bolotina Yu.D., Bolotova V.Ts. Study of the Antihypoxic Activity of a New Benzimidazole Derivative with Dicarboxylic Acid under Histotoxic Hypoxia. *Journal Biomed.* 2020;16(3):102–105. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-102-105>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Одной из форм кислородной недостаточности является гистотоксическая (тканевая) гипоксия, которая может быть следствием отравления цианидами, тяжелыми металлами, барбитуратами, а также ишемии, как в случае инсульта или воспаления. Тканевая гипоксия характеризуется неспособностью клеток утилизировать кислород, в результате чего происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Усиление окислительных процессов приводит к развитию «окислительного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как билипидный слой, так и белки мембраны, в т. ч. ферменты дыхательной цепи митохондрий [1]. Таким образом, для коррекции гипоксии целесообразно использовать соединения с мембранопротекторной, антиоксидантной и антигипоксантами.

На сегодняшний день использование лекарственных средств — производных субстратов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) является приоритетным направлением современной медицины. Интермедиаты ЦТК обладают метаболическим действием, участвуют в регуляции энергетического и пластического обмена (увеличение образования макроэргов, расширение их резервного пула, предупреждение возникновения дистрофических процессов в клетке), защищают клетки от перекисного и свободно-радикального окисления [6].

В ряде экспериментальных исследований было показано, что в условиях тяжелой гипоксии происходит обращение ЦТК, малат превращается в фумарат, который восстанавливается в сукцинат, что является триггером, который в зависимости от уровня кислорода регулирует течение последних реакций ЦТК как в прямом, так и в обратном направлениях. Восстановление фумарата сопровождается выработкой АТФ, нейтрализуются недоокисленные продукты обмена, и поэтому реакция обращения

фумарата в сукцинат способна поддерживать окислительное фосфорилирование даже при полном отсутствии кислорода [3]. При уменьшении тяжести гипоксии направление терминальных реакций ЦТК меняется на обычное, при этом накопившийся сукцинат активно окисляется в качестве эффективного источника энергии [5]. Следовательно, в условиях гипоксии обратные превращения фумарата способны поддерживать как аэробные, так и анаэробные системы синтеза АТФ, повышая тем самым жизнеспособность клеток [4].

Таким образом, использование лекарственных средств на основе фумаровой кислоты может быть эффективным для коррекции гипоксических состояний.

**Целью** данного исследования стало изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии.

## Материалы и методы

Исследования проводились на 28-ми беспородных мышках-самцах массой 22–24 г в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде.

Животные были рандомизированы на 4 группы, в каждой группе по 7 мышей. Все вещества вводили внутрижелудочно с помощью зонда за 30 мин до исследования. Первая группа (контрольная) получала физ. р-р в эквивалентном количестве, вторая группа получала референсный препарат, обладающий антигипоксическим

действием — этилметилгидроксиперидина сукцинат (Мексидол®, ООО «НПК «Фармасофт», Россия) в дозе 25 мг/кг, третья группа получала синтетический адаптоген — этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ) в дозе 25 мг/кг, четвертая группа получала исследуемое соединение — этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ), синтезированный на кафедре органической химии СПХФУ, в дозе 25 мг/кг.

Моделирование острой гистотоксической гипоксии осуществляли путем внутривенного введения мышам 0,4% водного р-ра натрия нитропруссид (20 мг/кг) [2]. После введения ингибитора тканевого дыхания регистрировали продолжительность жизни мышей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0, непараметрического критерия Манна — Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: средняя арифметическая ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

## Результаты исследований

Установлено, что используемые соединения оказывали различное влияние на продолжительность жизни мышей при острой гистотоксической гипоксии,

вызванной введением натрия нитропруссид (табл.). Во время исследования во всех опытных группах наблюдалось достоверное увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с контрольной группой. При введении мексидола в дозе 25 мг/кг этот показатель был выше в 1,7 раза, при введении ЭТБИГХ (доза 25 мг/кг) — в 1,57 раза, а при введении ЭТБИФ (25 мг/кг) — в 2 раза.

Наибольшей антигипоксической активностью обладало изучаемое соединение — этилтиобензимидазола фумарат, при применении которого продолжительность жизни мышей достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась в 1,2 раза по сравнению с животными группы мексидола и в 1,3 раза по сравнению с животными группы ЭТБИГХ.

## Выводы

1. Исследуемое соединение — этилтиобензимидазола фумарат в дозе 25 мг/кг обладает антигипоксической активностью, увеличивая продолжительность жизни животных в условиях гистотоксической гипоксии.

2. Выраженность антигипоксического эффекта нового производного бензимидазола в дозе 25 мг/кг превышает таковую этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг) и этилметилгидроксиперидина сукцината (доза 25 мг/кг).

**Таблица.** Влияние исследуемых соединений на продолжительность жизни животных при острой гистотоксической гипоксии

**Table.** Effect of the tested compounds on the life expectancy of animals in acute histotoxic hypoxia

| № п/п | Группа, доза       | Продолжительность жизни, сек   | % от контрольной группы |
|-------|--------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 1     | Контрольная        | 977 $\pm$ 36                   |                         |
| 2     | Мексидол, 25 мг/кг | 1663 $\pm$ 61 <sup>1</sup>     | 170                     |
| 3     | ЭТБИГХ, 25 мг/кг   | 1539 $\pm$ 40 <sup>1</sup>     | 157                     |
| 4     | ЭТБИФ, 25 мг/кг    | 1948 $\pm$ 51 <sup>1,2,3</sup> | 200                     |

**Примечание:** <sup>1</sup> — достоверные отличия относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — достоверные отличия относительно ЭТБИГХ ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> — достоверные отличия относительно мексидола ( $p < 0,05$ ).

**Note:** <sup>1</sup> — significant differences relative to the control group ( $p < 0.05$ ); <sup>2</sup> — significant differences relative to ethylthio-benzimidazole fumarate ( $p < 0.05$ ); <sup>3</sup> — significant differences relative to Mexidol ( $p < 0.05$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Грдин Л.А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. *Медицина*. 2016;4(3):45–68. [Gridin L.A. Sovremennye predstavleniye o fiziologicheskikh i lechebno-profilakticheskikh effektakh dejstviya gipoksii i giperkapnii [Modern understanding of the physiological and therapeutic and prophylactic effects of actions hypoxia and hypercapnia]. *Medicina*. 2016;4(3):45–68. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: Метод. реком. ФМБА России МР.21.44-2017. М., 2017. С. 50–52. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv* [Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs]: Metod. rekom. FMBA Rossii MR.21.44-2017 [Methodical recommendations of FMBA of Russia MR.21.44.2017]. Moscow, 2017. P. 50–52. (In Russian)].
3. Маевский Е.И., Гришина Е.В. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов. *Биомедицинский журнал*. 2017;18:9–25. [Maevskij E.I., Grishina E.V. Biohimicheskie osnovy mekhanizma dejstviya fumarat-soderzhashchih preparatov [Biochemical basis of the mechanism of action of fumarate-containing drugs]. *Biomeditsinskij zhurnal*. 2017;18:59–80. (In Russian)].
4. Селиванов Е.А. и др. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2012;1. [Selivanov E.A., et al. Fumaratsoderzhashchie infuzionnye rastvory kak sredstvo vybora pri okazanii neotlozhnoj medicinskoj pomoshchi [Fumaratecontaining infusions solutions as a tool of choice for emergency medical care]. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2012;1. (In Russian)].
5. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., Алексеева Н.Н., Селиванова Е.А. Лекарственное средство антигипоксического действия: пат. РФ № 2189813. Опубл. 27.09.2002. [Slepneva L.V., Hmylova G.A., Alekseeva N.N., Selivanova E.A. *Lekarstvennoe sredstvo antigipoksicheskogo dejstviya* [Antihypoxic drug]: patent RF No. 2189813. Published 27.09.2002. (In Russian)].
6. Шахмарданова С.А. и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:16–30. [Shahmardanova S.A., et al. Preparaty yantarnoj i fumarovoj kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichnykh zabolevanij [Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases]. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2016;3:16–30. (In Russian)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Болотина Юлия Дмитриевна\***, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [bolotina.yuliya@pharminnotech.com](mailto:bolotina.yuliya@pharminnotech.com)

**Болотова Вера Цезаревна**, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

**Yuliya D. Bolotina\***, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [bolotina.yuliya@pharminnotech.com](mailto:bolotina.yuliya@pharminnotech.com)

**Vera Ts. Bolotova**, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

К.А. Булка<sup>1,\*</sup>, А.А. Кузьмин<sup>2</sup>, С.П. Сидоров<sup>2</sup>, О.В. Чубарь<sup>2</sup>, Ю.Ш. Халимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России  
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины» Минобороны России  
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

В настоящей работе представлено описание существующих на сегодняшний день экспериментальных моделей ингаляционного поражения сернистым ипритом, а также анализ их достоинств и недостатков с точки зрения возможности использования при разработке медицинских средств защиты. В качестве одного из перспективных подходов предложено использование микроспрейеров, сочетающих в себе техническую возможность перевода иприта из жидкого состояния в аэрозольное, эргономическую простоту и безопасность для экспериментатора.

**Ключевые слова:** иприт, аэрозоль, микроспрейер

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Булка К.А., Кузьмин А.А., Сидоров С.П., Чубарь О.В., Халимов Ю.Ш. Моделирование ингаляционных отравлений сернистым ипритом. *Биомедицина*. 2020;16(3):106–110. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-106-110>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## MODELLING OF INHALATION POISONING WITH SULPHUR MUSTARD GAS

Kirill A. Bulka<sup>1,\*</sup>, Sergey P. Sidorov<sup>2</sup>, Andrey A. Kuzmin<sup>2</sup>, Oleg V. Chubar<sup>2</sup>,  
Yuriy Sh. Khalimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia  
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva str., 6

<sup>2</sup> State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia  
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 4

The present work describes the currently existing experimental models of sulphur mustard gas inhalation injury. These models were analysed in terms of their suitability for the development of medical protective equipment. It is proposed to use micro-sprayers, which provide the possibility of transferring mustard gas from a liquid state to an aerosol form while exhibiting an increased ergonomic simplicity and safety.

**Keywords:** mustard gas, aerosol, micro-sprayer

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

**For citation:** Bulka K.A., Sidorov S.P., Kuzmin A.A., Chubar O.V., Khalimov Yu.Sh. Modelling of Inhalation Poisoning with Sulphur Mustard Gas. *Journal Biomed*. 2020;16(3):106–110. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-106-110>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

По данным аналитиков войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ), в настоящее время «высока вероятность получения отдельными государствами и террористическими группами химического оружия и ведения против Российской Федерации химической войны не разрозненными террористическими актами, а в форме масштабных боевых действий с применением химического оружия в тактических, оперативных и стратегических целях» [4]. Один из крупнейших в современной истории вооруженных конфликтов с применением химического оружия — Ирано-Иракская война 1980–1988 гг. — наглядно продемонстрировал, что сернистый иприт (далее — иприт) сохранил за собой статус «короля газов», приобретенный им еще в период Первой мировой войны [2–4]. В последние годы были документально подтверждены многочисленные случаи применения иприта различными террористическими организациями на территории стран Ближнего Востока [1, 10, 13]. Вместе с тем высокоэффективных антидотов и средств патогенетической терапии поражений ипритом до сих пор не разработано, что в совокупности с аналитическими выводами о высокой вероятности использования этого токсиканта в качестве поражающего агента предопределяет актуальность поиска и разработки перспективных медицинских средств защиты.

Одна из основных задач, стоящих перед исследователями на пути создания эффективных медицинских средств защиты от токсиканта, — это разработка адекватной экспериментальной модели отравления, максимально приближающей условия эксперимента к наиболее вероятным

сценариям их применения. Поскольку известно, что агрегатным состоянием иприта после срабатывания снаряженных им боеприпасов является смесь пара и аэрозоля с различными фазово-дисперсными характеристиками, адекватным подходом является моделирование ингаляционных поражений биообъектов в максимально широком диапазоне доз токсиканта, при этом модель должна обладать достаточно высокой пропускной способностью и экономической рентабельностью.

**Целью** настоящего обзора является описание существующих в настоящее время экспериментальных моделей ингаляционного поражения ипритом, а также анализ их достоинств и недостатков с точки зрения возможности использования при разработке медицинских средств защиты.

В доступной литературе моделирование ингаляционных отравлений ипритом и его аналогов основано на двух основных подходах: использовании возгонки ксенобиотика в систему ингаляционной доставки [5, 6, 8, 11, 14] и инстилляции жидкого р-ра при интубации трахеи [7, 12, 15, 16]. При работе в системах возгонки токсиканта в агрегатные состояния отличные от жидкого используют аэрозользеры (небулайзеры) [6, 8, 11, 14] или парогенераторы [5]. Инстилляция выполняется либо посредством трахеотомии [7, 12], либо безоперационной интубацией [15, 16]. Далее более подробно рассмотрим каждый из методов.

Системы, основанные на возгонке токсиканта, состоят из четырех основных модулей. Первый определяет агрегатное состояние ксенобиотика и создает из токсиканта пар или аэрозоль. При этом в небулайзерах возможно контролировать дисперсность

доставляемого аэрозоля. Второй, или входной, модуль определяет активность и скорость поступления токсиканта в систему возгонки. Так, для контроля скорости распыления ксенобиотика возможно подключение к небулайзерам инфузоматов [11, 14]. В случаях с системами парообразования токсикант в необходимом количестве доставляется в камеру нагрева (испаритель), откуда пассивным способом движется по комплексу трубок и клапанов до полного его испарения [5]. Выходной (третий) модуль ингаляционных систем определяет путь поступления ксенобиотика в организм лабораторного животного (трансназальный, эндотрахеальный и др.). Размещение животного в камере предполагает поступление токсиканта в организм всеми возможными путями (через верхние дыхательные пути, кожу, слизистую желудочно-кишечного тракта). Данный недостаток частично удается избежать при использовании двойных камер, изолирующих голову животного [6, 8]. Использование трансназальных систем доставки при ингаляции менее токсичного аналога иприта (2-хлорэтил-этилсульфида) приводит к развитию нарушений верхних дыхательных путей без патологии со стороны легочной ткани, а ингаляция иприта и вовсе приводит только к проявлениям назофарингита [14]. Таким образом, интубация эндотрахеальной трубки [5] в выходной части рассматривается наиболее подходящей для моделирования поражений нижних дыхательных путей. Дополнительный (четвертый) модуль ингаляционных систем интоксикации, используемый в основном для небулайзеров, — измерительный. Суть его заключается в оценке гравиметрических показателей поступающих частиц ксенобиотика. Для этого используют различные импакторы и гравиметрические сэмплеры [11].

Исходя из вышеизложенного, системы ингаляционной доставки аэрозоля или пара

иприта состоят из нескольких модулей. Основные достоинства таких моделей — модульность и приближенность к наиболее вероятным сценариям применения токсиканта. Однако наличие большого числа составных частей одновременно является и их недостатком. Материалы, из которых изготовлены ингаляционные системы: поликарбонат, резина, металлы. При этом иприт способен проникать в полимерные материалы и затем подвергаться десорбции с сохранением токсических свойств. Данный факт повышает риски для здоровья персонала лаборатории и предполагает однократное использование полимерных комплектов, что значительно увеличивает стоимость выполняемых работ. Кроме того, продолжающаяся десорбция из системы возгонки может обуславливать фоновую нагрузку в последующие эксперименты и не предполагает использование оборудования для других токсикантов.

Без- или операционная инстиляция жидкого раствора иприта основана на использовании различных шприц-систем с набором канюль и инструментария для интубации. В операционном варианте выполняется трахеотомия [7, 12], после чего в трахеостому вводится канюля, через которую подается ксенобиотик. Изъян такого подхода состоит в оперативном вмешательстве как таковом и его последствиях для лабораторного животного. Среди явных: необходимость гемостаза, повреждения пищевода или задней стенки трахеи, вторичная инфекция. В безоперационном варианте [15, 16] канюля или зонд с помощью ларингоскопа вводится через голосовую щель. В данном случае даже при должной сноровке и опыте экспериментатора сохраняется риск зондирования желудка вместо трахеи. При этом в обеих моделях сохраняется общий очевидный недостаток — использование токсиканта в жидком агрегатном состоянии, не соответствующее реальным условиям применения.

## Заключение

Таким образом, недостатки и ограничения существующих моделей указывают на необходимость их совершенствования и модификации применительно к задачам моделирования ингаляционных поражений ипритом. Одним из перспективных подходов, по нашему мнению, является использование микроспрееров, сочетающих в себе техническую возможность перевода иприта из жидкого состояния в аэрозольное и эргономическую простоту манипуляций с шприц-системой. За счет инъекции через интратрахеальный зонд аэрозоль распыляемого вещества не по-

падает на локальный участок трахеи (как в случае инстилляций), а распространяется по трахеобронхиальному дереву в виде аэрозольного облака. Т. к. интубация выполняется закрытым безоперационным способом через смыкающуюся голосовую щель, обратный выброс иприта практически исключается, что может быть положительно оценено из соображений точности дозирования и обеспечения безопасности экспериментатора. При этом приборы максимально просты в конструкции и, как следствие, в дегазации, что обеспечивает возможность их многократного безопасного использования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Корнякова В.В., Ашвиц И.В., Муратов В.А. К вопросу о механизме действия иприта. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(8):26–33. [Korniyakova V.V., Ashwitz I.V., Muratov V.A. K voprosu o mekhanizme deystviya iprita [To the question of mustard gas action mechanism]. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke [Health and Education in XXI Century]*. 2017;19(8):26–33. (In Russian)].
2. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 1. Подготовка Ирака к химической войне. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(1):40–64. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 1. Podgotovka Irana k himicheskoy vojne [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 1. Irans preparing to Chemical war]. *Vestnik voysk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(1):40–64. (In Russian)].
3. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 2. Применение химического оружия в боевых действиях. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(2):150–174. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 2. Primeneniye khimicheskogo oruzhiya v boyevikh deystviyakh [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 2. The usage of chemical weapon in battle action]. *Vestnik voysk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(2):150–174. (In Russian)].
4. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 3. Медицинские последствия химической войны. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(3):255–288. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 3. Primeneniye khimicheskogo oruzhiya v boyevikh deystviyakh. [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 3. The usage of chemical weapon in battle action]. *Vestnik voysk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(3):255–288. (In Russian)].
5. Anderson D.R., Yourick J.J., Moeller R.B., Petrali J.P., Young D., Byers S.L. Evaluation of protease inhibitors and an antioxidant for treatment of sulfur mustard-induced toxic lung injury. *Toxicology*. 2009;263:41–46.
6. Boskabady M.H., Vahedi N., Amery S., Khakzad M.R. The effect of *Nigella sativa* alone, and in combination with dexamethasone, on tracheal muscle responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. *J. Ethnopharmacol.* 2011;137(2):1028–1034.
7. Calvet J.H., Coste A., Levame M., Harf A., Macquin-Mavier I., Escudier E. Airway epithelial damage and release of inflammatory mediators in human lung parenchyma after sulfur mustard exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999;18:77–81.
8. Gholamnezhad Z., Boskabady M.H., Amery S., Vahedi N., Tabatabaei A., Boskabady M., et al. The effect of vitamin E on tracheal responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. *Inhal. Toxicol.* 2011;23:157–165.
9. Jiang Y.Y., Li Z., Yu D., Xie J., Zhu X., Zhong Y. Changes in inflammatory factors and protein expression in sulfur mustard (1LD50)-induced acute pulmonary injury in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2018;61:338–345.

10. Kilic E. Acute intensive care unit management of mustard gas victims: the Turkish experience. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2018;37(4):332–337.
11. Mariappan N., Husain M., Zafar I., Singh V., Smithson K.G., Crowe D.R., et al. Extracellular nucleic acid scavenging rescues rats from sulfur mustard analog-induced lung injury and mortality. *Archives of Toxicology*. 2020;94(4):1321–1334.
12. McClintock S.D., Hoesel L.M., Das S.K., Till G.O., Neff T., Kunkel R.G., et al. Attenuation of half sulfur mustard gas-induced acute lung injury in rats. *J. Appl. Toxicol.* 2006;26:126–131.
13. Sermet S. Victims of chemical terrorism, a family of four who were exposed to sulfur mustard. *Toxicology Letters*. 2018;294:1–22.
14. Veress L.A., O'Neill H.C., Hendry-Hofer T.B., Loader J.E., Rancourt R.C., White C.W. Airway obstruction due to bronchial vascular injury after sulfur mustard analog inhalation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182:1352–1361.
15. Xiaoji Z., Xiao M., Rui X., Haibo C., Chao Z., Chengjin L., et al. Mechanism underlying acute lung injury due to sulfur mustard exposure in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2016;32(8):1345–1357.
16. Yu D., Bei Y., Li Y., Han W., Zhong Y., Liu F., et al. In vitro the differences of inflammatory and oxidative reactions due to sulfur mustard induced acute pulmonary injury underlying intraperitoneal injection and intratracheal instillation in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2017;47:78–87.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Булка Кирилл Александрович\***, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;  
e-mail: [visoret@list.ru](mailto:visoret@list.ru)

**Сидоров Сергей Павлович**, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Кузьмин Андрей Александрович**, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Чубарь Олег Владимирович**, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Халимов Юрий Шавкатович**, д.м.н., ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;  
e-mail: [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com)

**Kirill A. Bulka\***, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [visoret@list.ru](mailto:visoret@list.ru)

**Sergey P. Sidorov**, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Andrey A. Kuzmin**, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Oleg V. Chubar**, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Yuriy Sh. Khalimov**, Dr. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-111-114>



## ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ТЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

К.А. Булка<sup>1,\*</sup>, С.П. Сидоров<sup>2</sup>, О.В. Чубарь<sup>2</sup>, М.А. Метелица<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России  
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины» Минобороны России  
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

В настоящей работе представлена оценка эффективности курсового внутримышечного введения дексаметазона в дозах 1 или 4 мг/кг при ингаляционном поражении аэрозолем сернистого иприта. С этой целью рассчитывали средние летальные дозы, медианное время гибели и коэффициенты защиты при ингаляционном поражении сернистым ипритом крыс с помощью микроспрея. В использованном режиме лечения дексаметазон показал низкую эффективность, вероятно, связанную с его плеiotропным эффектом на иммунную систему.

**Ключевые слова:** сернистый иприт, дексаметазон, микроспрей, коэффициент защиты

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Булка К.А., Сидоров С.П., Чубарь О.В., Метелица М.А. Влияние дексаметазона на течение интоксикации при моделировании ингаляционного поражения сернистым ипритом. *Биомедицина*. 2020;16(3):111–114. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-111-114>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## EFFECTS OF DEXAMETHASONE ON THE COURSE OF INTOXICATION WHEN MODELLING MUSTARD GAS INHALATION INJURY

Kirill A. Bulka<sup>1,\*</sup>, Sergey P. Sidorov<sup>2</sup>, Oleg V. Chubar<sup>2</sup>, Mariya A. Metelitsa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia  
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva str., 6

<sup>2</sup> State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia  
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 4

The current work assesses the efficacy of a course of intramuscular administration of dexamethasone at doses of 1 or 4 mg/kg when modelling sulphur mustard aerosol inhalation injury. To this end, the average lethal doses, the median death time and the protection coefficients were calculated for rats with sulphur mustard inhalation injury induced by a micro-sprayer. In the treatment regimen used, dexamethasone showed low levels of efficacy, possibly due to its pleiotropic effect on the immune system.

**Keywords:** sulphur mustard, dexamethasone, micro-sprayer, protection coefficient

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

**For citation:** Bulka K.A., Sidorov S.P., Chubar O.V., Metelitsa M.A. Effects of Dexamethasone on the Course of Intoxication when Modelling Mustard Gas Inhalation Injury. *Journal Biomed.* 2020;16(3):111–114. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-111-114>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Сернистый иприт (далее — иприт) — токсичный химикат алкилирующего действия, который неоднократно использовался в качестве отравляющего вещества в войнах и вооруженных конфликтах. Наибольшая опасность применения токсичных химикатов в современном мире исходит от террористических организаций [8], для которых дешевизна и простота синтеза иприта могут являться важными факторами для его использования [3]. Одним из основных путей поступления иприта в организм является ингаляционный, а дыхательная система — одна из основных его мишеней [5, 10, 11]. Патогенез отравлений ипритом, в т. ч. ингаляционных, до сих пор изучен недостаточно. Известно, что алкилирование сопровождается гибелью клеток по пути апоптоза и некроза [2] и приводит к развитию воспалительного иммунного ответа [6]. Из литературных источников известно, что глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как одна из перспективных групп лекарственных средств в терапии отравлений ипритом [9]. Показана эффективность ГКС в эксперименте на крысах с ипритом, где дексаметазон вводился однократно в дозе 8 мг/кг [7]. Дексаметазон использовали в терапии отравленных ипритом во время Ирано-Иракской войны [4].

**Целью исследования** явилась оценка влияния дексаметазона на течение интоксикации сернистым ипритом при моделировании ингаляционного поражения.

## Материалы и методы

Работа была выполнена на 72-х белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г,

полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Для моделирования ингаляционного поражения использовали микроспреер MicroSprayer® Aerosolizer («Penn-Century Inc.», США, модель IA-1B-R). Животных наркотизировали зоветилом («Virbac», Франция) внутримышечно в дозе 15 мг/кг, после чего интубировали микроспреером до уровня бифуркации трахеи и вводили токсикант в 4% р-ре диметилсульфоксида в объеме 100 мкл на 100 г массы тела. Дексаметазон вводили внутримышечно с 1-х по 4-е сут интоксикации 2 раза в день. Животным группы контроля вводили физ. р-р в эквивалентном р-ру дексаметазона объеме и схеме терапии. За животными наблюдали в течение 14-ти дней после введения иприта.

Оценивали клинические проявления интоксикации, регистрировали сроки гибели животных, рассчитывали среднюю летальную дозу ( $LD_{50}$ ) и коэффициент защиты (КЗ). Оценку доверительных интервалов для частот выживания рассчитывали по методу Уилсона. Расчет  $LD_{50}$  проводили методом пробит-анализа, используя обобщенную линейную модель регрессионного анализа с биномиальным откликом и пробитной функцией связи. КЗ рассчитывали по формуле:  $K3 = LD_{50}^* / LD_{50}$ , где  $LD_{50}^*$  — средняя летальная доза в группе лечения,  $LD_{50}$  — средняя летальная доза в группе контроля [1]. Стандартную ошибку КЗ рассчитывали по методу С.С. Вайля. Сравнение показателей срока гибели между группами проводили по критерию Краскела — Уоллиса с поправкой на множественность сравнений по методу Бенджамини — Кригера — Иекутиели. Критическим уровнем значимости считали  $p=0,05$ .

**Таблица.** Результаты оценки эффективности дексаметазона на модели ингаляционного поражения ипритом у крыс

**Table.** Results of assessing the dexamethasone efficacy in a rat model of inhalation mustard disease

| Доза иприта, мг/кг                                       | Количество животных |       | Доля выживших животных<br>[95%-ный доверительный интервал], % |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-------|---------------------------------------------------------------|
|                                                          | Пало                | Всего |                                                               |
| Контроль, ЛД <sub>50</sub> = 1,37±0,14 мг/кг             |                     |       |                                                               |
| 1,25                                                     | 0                   | 6     | 100 [60,9–100]                                                |
| 1,40                                                     | 4                   | 6     | 33,3 [5,9–70,0]                                               |
| 1,75                                                     | 5                   | 6     | 16,7 [0,9–56,4]                                               |
| 2,0                                                      | 6                   | 6     | 0 [0,0–39,0]                                                  |
| Дексаметазон 1 мг/кг, ЛД <sub>50</sub> = 1,59±0,18 мг/кг |                     |       |                                                               |
| 1,25                                                     | 0                   | 6     | 100 [60,9–100]                                                |
| 1,40                                                     | 2                   | 6     | 66,7 [29,9–94,1]                                              |
| 1,75                                                     | 4                   | 6     | 33,3 [9,7–70,0]                                               |
| 2,0                                                      | 6                   | 6     | 0 [0,0–39,0]                                                  |
| Дексаметазон 4 мг/кг, ЛД <sub>50</sub> = 1,49±0,25 мг/кг |                     |       |                                                               |
| 1,25                                                     | 2                   | 6     | 66,7 [29,9–94,1]                                              |
| 1,40                                                     | 2                   | 6     | 66,7 [29,9–94,1]                                              |
| 1,75                                                     | 4                   | 6     | 33,3 [9,7–70,0]                                               |
| 2,0                                                      | 6                   | 6     | 0 [0,0–39,0]                                                  |

## Результаты исследований

У некоторых животных групп контроля и лечения регистрировали свистящие ди-  
стантные хрипы, затруднение выдоха  
и видимое вовлечение в процесс дыхания  
резервной дыхательной мускулатуры. В та-  
блице представлены результаты оценки эф-  
фективности дексаметазона на модели ин-  
галяционного поражения ипритом.

При анализе полученных данных выявлено,  
что курсовое применение дексаметазона в до-  
зах 1 или 4 мг/кг увеличивает выживаемость  
крыс в незначительной степени, при этом КЗ  
составили КЗ<sub>д1,0</sub>=1,16±0,25 и КЗ<sub>д4,0</sub>=1,09±0,29.

Медианное время гибели при эндотрахе-  
альном введении токсиканта в дозе 2,0 мг/кг  
в группе контроля составило 3,0 (2,9–3,2) сут,  
в группах животных, получавших дексеме-  
тазон в дозах 1 или 4 мг/кг, — 3,9 (3,7–4,3)  
и 4,0 (3,0–5,0) сут соответственно (p<0,05).

Полученные данные свидетельствуют о том,  
что курсовое применение дексаметазона  
способно увеличивать продолжительность  
жизни лабораторных животных при ингаля-  
ционной интоксикации ипритом.

## Закключение

Таким образом, результаты проведенного  
эксперимента показали низкую эффектив-  
ность курсового применения дексаметазо-  
на при терапии ингаляционного поражения  
ипритом. Вероятно, это связано с плеiotроп-  
ным эффектом ГКС на иммунную систему,  
который развивается наряду с их противово-  
спалительным действием. Данное обстоятель-  
ство не позволяет рассматривать дексаметаз-  
он в качестве препарата выбора для терапии  
ингаляционных поражений ипритом, особен-  
но при интоксикациях, сопровождающихся  
выраженным резорбтивным действием.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.:  
Фолиант, 2004. 720 с. [Kutsenko S.A. Osnovy toksi-  
kologii [Toxicology bases]. St. Petersburg: Foliant  
Publ., 2004. 720 p. (In Russian)].
2. Саватеев А.В., Стосман К.И., Саватеева-Люби-  
мова Т.Н. Апоптоз и воспаление в патогенезе инток-  
сикации ипритом. В кн.: Труды Института токси-  
кологии, посвященные 75-летию со дня основания

- / Под ред. проф. С.П. Нечипоренко. СПб.: Элб-СПб, 2010. С. 273–289. [Savateev A.V., Stosman K.I., Savateeva-Lyubimova T.N. Apoptoz i vospaleniye v patogeneze intoksikatsii ipritom [Apoptosis and inflammation in yperite intoxication pathogenesis]. In: *Trudy Instituta toksikologii, posvyashchenniy 75-letiyu so dnya osnovaniya [Toxicology Institute works admitted to 75th anniversary till foundation]*. Ed. by prof. S.P. Nechiporenko. St. Petersburg: Elbi-SPb Publ., 2010. P. 273–289. (In Russian)].
3. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в Ирано-Иракской войне 1980–1988 годов. 3. Медицинские последствия химической войны. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(3):255–288. [Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.I. Khimicheskoe oruzhie v Irano-Iraskoj vojne 1980–1988 godov. 2. Primeneniye khimicheskogo oruzhiya v boyevikh deystviyakh. [Chemical weapon in Iran-Iraq war 1980–1988. 3. The usage of chemical weapon in battle action]. *Vestnik voysk RHB zashchity [Radiation, Chemical and Biological Protection Corps Messenger]*. 2019;3(3):255–288. (In Russian)].
  4. Hosseini K. Pulmonary manifestations of mustard gas injury: a review of 61 cases. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 1989;14:20–26.
  5. Jiang Y.Y., Li Z., Yu D., Xie J., Zhu X., Zhong Y. Changes in inflammatory factors and protein expression in sulfur mustard (1LD50)-induced acute pulmonary injury in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2018;61:338–345.
  6. Malaviya R., Sunil V.R. Inflammatory mechanisms of pulmonary injury induced by mustards. *Toxicol. Lett.* 2015;244:2–7.
  7. Vojvodic V., Milosavijevic Z., Boscovic B., Bojanic N. The protective effect of different drugs in rats poisoned by sulfur and nitrogen mustards. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1985;5:160–168.
  8. Wattana M., Bey T. Mustard gas or sulfur mustard: an old chemical agent as a new terrorist threat. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2009;24(1):19–29.
  9. Wigenstam E., Rocksen D., Ekstrand-Hammarstrom B., Bucht A. Treatment with dexamethasone or liposome-encapsulated vitamin E provides beneficial effects after chemical-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2009;21(9):58–64.
  10. Xiaojia Z., Xiao M., Rui X., Haibo C., Chao Z., Chengjin L., et al. Mechanism underlying acute lung injury due to sulfur mustard exposure in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2016;32(8):1345–1357.
  11. Yu D., Bei Y., Li Y., Han W., Zhong Y., Liu F., et al. In vitro the differences of inflammatory and oxidative reactions due to sulfur mustard induced acute pulmonary injury underlying intraperitoneal injection and intratracheal instillation in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2017;47:78–87.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Булка Кирилл Александрович\***, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;  
e-mail: [visoret@list.ru](mailto:visoret@list.ru)

**Сидоров Сергей Павлович**, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Чубарь Олег Владимирович**, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Метелица Мария Александровна**, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Kirill A. Bulka\***, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [visoret@list.ru](mailto:visoret@list.ru)

**Sergey P. Sidorov**, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Oleg V. Chubar**, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

**Mariya A. Metelitsa**, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.com](mailto:gniiivm_2@mil.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-115-119>



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Т.С. Литвиненко, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн\*, Л.И. Дятчина, И.В. Замлея,  
И.М. Мякота, В.О. Быстровский

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Статья посвящена актуальному для фармакологии вопросу — нежелательным побочным реакциям. Приведены современные представления о возможных причинах их возникновения, распространенности в мире. Обозначены основные проблемы и соответствующие им задачи развития системы фармаконадзора в России.

**Ключевые слова:** нежелательные побочные реакции, безопасность лекарственных средств, фармаконадзор

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Литвиненко Т.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Дятчина Л.И., Замлея И.В., Мякота И.М., Быстровский В.О. Нежелательные побочные реакции как актуальная проблема фундаментальной и клинической фармакологии. *Биомедицина*. 2020;16(3):115–119. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-115-119>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## UNWANTED SIDE REACTIONS AS A RELEVANT PROBLEM OF FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Tatyana S. Litvinenko, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn\*, Lyudmila I. Dyatchina,  
Irina V. Zamlelaya, Irina M. Myakota, Vladimir O. Bystrovsky

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29

The article is devoted to a topical issue in pharmacology, i.e. undesirable side reactions. Modern ideas about the possible causes of their occurrence and prevalence in the world are presented. The main problems and corresponding tasks of developing the pharmacovigilance system in Russia are outlined.

**Keywords:** undesirable adverse reactions, drug safety, pharmacovigilance

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

**For citation:** Litvinenko T.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Dyatchina L.I., Zamlelaya I.V., Myakota I.M., Bystrovsky V.O. Unwanted Side Reactions as a Relevant Problem of Fundamental and Clinical Pharmacology. *Journal Biomed*. 2020;16(3):115–119. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-115-119>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Активное развитие фармакологии в последние десятилетия позволило разработать и внедрить множество новых лекарственных препаратов, значительно расширивших возможности медикаментозного лечения, но и увеличивших риск нанесения вреда пациенту. Сама возможность осложнения лекарственной терапии — от относительно безобидных до необратимых трагичных последствий — привлекает внимание к проблеме безопасности использования лекарственных средств (ЛС).

На всех этапах обращения ЛС осуществляется непрерывный контроль их безопасности (фармаконадзор), предусматривающий выявление, прогнозирование и управление всеми потенциальными лекарственно-ассоциированными осложнениями фармакотерапии. В России с 2016 г. контрольно-надзорной системой используется риск-ориентированный подход к оценке безопасности ЛС, позволяющий ранжировать риски, экономить ресурсы и уменьшать административную нагрузку [1].

Важнейшим компонентом в программах фармаконадзора являются постмаркетинговые исследования фармакологических свойств ЛС, включающие и оценку нежелательных побочных реакций (НПР). Актуальность таких наблюдений в отношении новых ЛС очевидна, т. к. редкие побочные эффекты статистически не могут быть выявлены в период II–III фаз клинических исследований. Новые НПР при использовании как инновационных ЛС, так и применяемых в течение многих лет могут регистрироваться в течение всего периода их оборота и практического применения [4].

Мониторинг безопасности ЛС необходим из-за потенциальных нарушений при производстве, хранении, транспортировке, а также неполной эквивалентности воспроизведенных препаратов (дженериков), наличия фальсификатов и других рисков. Кроме

этого, существуют и индивидуальные характеристики пациентов (возраст, особенности метаболизма, сопутствующие заболевания, в т. ч. желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и др.), которые также оказывают влияние на возможное проявление НПР. Часто развитие НПР связано с проблемой полипрагмазии — необоснованного одновременного применения 5-ти и более ЛС, при котором риск НПР вследствие межлекарственного взаимодействия возрастает в несколько раз. Иногда ЛС используются пациентами самостоятельно, поэтому часть НПР связана с субъективным фактором. Зачастую развитию НПР способствует недостаточная комплаентность (низкая приверженность к лечению) пациентов, когда значимая часть рекомендаций врачей больными не соблюдается. Все эти факторы в совокупности обуславливают трудность прогнозирования и выявления НПР [2].

Проблема, связанная с лекарственной терапией, является одной из центральных с позиций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Она осложняется сенсбилизацией населения к различным веществам, нерациональным назначением ЛС, самолечением пациентов, а также применением некачественных лекарственных препаратов. Даже в развитых странах осложнения фармакотерапии развиваются у миллионов людей, а смертность в результате НПР выходит на 4–5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхо-легочных заболеваний и травм [8].

Вопросы, ассоциированные с широкомасштабным применением фармакотерапии, многообразны. Все они различны по механизмам и патогенетическому течению. Эту проблему логично рассматривать в аспекте двух сторон одной медали: несмотря на то, что сама лекарственная терапия направлена на благо человека, борьбу с его заболеванием, есть и вторая сторона, которая проявляется разнообразными осложнениями, связанными с индивидуальной непе-

реносимостью, неправильно подобранной дозой, чрезмерно длительным лечением и другими факторами. А тот факт, что НПР проявляются при приеме ЛС в терапевтической дозе, позволяет дифференцировать их от токсической симптоматики, возникающей при передозировке. Само понятие «осложнения лекарственной терапии» является собирательным. Оно включает в себя: НПР организма на прием лекарственных препаратов, осложнения, вызванные ошибками врачей (ятрогения) — неправильно подобранная доза, неправильно выбранная комбинация препаратов и т. д. [2].

ВОЗ определяет НПР как любой непреднамеренный и вредный для организма человека эффект, возникший при приеме ЛС в обычных дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или для изменения физиологических функций. По официальным данным, в мире на 2017 год: 2 млн серьезных НПР ежегодно; 100–240 тыс. смертей от НПР ежегодно; 10–16% госпитализаций в связи с возникновением НПР; 136 млрд долларов (США) тратится на лечение НПР ежегодно; 10–20% расходов, идущих на здравоохранение, тратится на лечение пациентов с НПР [8].

Что касается актуальных на сегодняшний день данных, то исследования, основанные на анализе медицинских карт в разных странах мира, показали, что распространенность госпитализаций, вызванных осложнениями лекарственной терапии, колеблется от 2,3 до 21,2%, и значительная часть этих осложнений потенциально предотвратима [5–7, 9, 10].

На сегодняшний день в России и за рубежом сложилась сложная ситуация по количеству, характеру и последствиям НПР фармакотерапии, что обуславливает необходимость поиска методологии рационального, персонализированного выбора ЛС и информативных методов мониторинга, обеспечивающих максимальную эффективность и безопасность фармакотерапии.

Основные, актуальные в современных условиях, проблемы в области фармаконадзора в РФ [1–3]:

1. Нежелание производителей ЛС выявлять случаи НПР и сообщать о них. Наибольшее количество сообщений о НПР поступает от зарубежных фармацевтических компаний, имеющих представительства на территории РФ, у которых хорошо развита система контроля безопасности фармацевтической продукции.

2. Низкая активность медицинских работников в аспекте подачи спонтанных сообщений о НПР. Во многом это связано с большой загруженностью, недостаточной информированностью о деятельности фармаконадзора, возможным страхом преследования. Для коррекции данных обстоятельств руководителям лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) необходимо информировать медицинский персонал о том, что НПР напрямую не связаны с врачебной ошибкой и замалчивать такие явления не следует. Кроме этого, в крупных ЛПУ необходимо расширять кадровую базу клинических фармакологов.

3. Недостаточная информированность медицинских работников и пациентов о деятельности фармаконадзора в РФ. Необходимо понимать, что не только работники сферы здравоохранения играют ключевую роль в регистрации и выявлении НПР. Сами пациенты, при должной их активности, как это наблюдается в зарубежных странах, вносят немаловажный вклад в развитие национального фармаконадзора.

4. Недостаточно высокое качество отправляемых спонтанных сообщений. По статистике, около 30% спонтанных сообщений о НПР являются некорректными, не позволяющими установить причинно-следственную связь. Зачастую пациенты не указывают диагноз, который послужил назначению определенной лекарственной терапии, а также сопутствующий прием

ЛС. Кроме этого, существует некоторый процент обращений, в которых сами обращающиеся не могут однозначно, доказательно связать НПР с приемом конкретного ЛС, тем не менее обращение подается.

### Заключение

В настоящее время в РФ активность всех субъектов обращения ЛС по выявлению и предоставлению информации о НПР остается на недостаточном уровне. Эффективное функционирование системы фармаконадзора затрудняют в первую очередь такие факторы, как недостаточный

уровень информированности медицинских работников по вопросам фармаконадзора, низкое качество заполнения спонтанных сообщений по безопасности ЛС, недооценка роли пациентов в системе мониторинга безопасности ЛС.

Таким образом, актуальными, на наш взгляд, аспектами научно-практического интереса для медицины в целом и фармакологии в частности являются поиск и разработка новых подходов к оценке профиля безопасности лекарственных средств, в том числе с использованием возможностей фармакоэпидемиологического анализа.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72–77. [Glagolev S.V., Gorelov K.V., Chizhova D.A. Razvitie sistemy farmakonadzora v Rossijskoj Federacii [Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation]. *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]*. 2019;(2):72–77. (In Russian)].
2. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. [Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodeckaya G.I., Muslimova O.V., Krysanova V.S., Demchenkova E. Yu. Aktual'nye voprosy bezopasnosti lekarstvennyh sredstv, vozmozhnosti sovershenstvovaniya sistemy farmakonadzora [Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and Risk of Pharmacotherapy]*. 2019;7(3):109–119. (In Russian)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119.
3. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Ермаков Д.А., Ошорова С.Д. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медработников. *Врач-аспирант*. 2013;2.1(57):203–212. [Hoseva E.N., Morozova T.E., Ermakov D.A., Oshorova S.D. Voprosy kontrolya bezopasnosti lekarstvennoj terapii v shirokoj klinicheskoj praktike: pozicii pacientov i medrabotnikov [The issues of monitoring the safety of drug therapy in clinical practice: positions of patients and medical workers]. *Vrach-aspirant [The Doctor — Post-Graduate Student]*. 2013;2.1(57):203–212. (In Russian)].
4. Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букагина Т.М., Каперко Д.А., Вельц Н.Ю., Казаков А.С. и др. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакций лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):15–22. [Shubnikova E.V., Darmostukova M.A., Bukatina T.M., Kaperko D.A., Vel'ts N.Yu., Kazakov A.S., et al. O zaregistrirovannyh v postmarketingovyy period nezhelatel'nyh reakciyah lekarstvennyh sredstv [The adverse drug reactions registered during the postmarketing period]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and Risk of Pharmacotherapy]*. 2019;7(1):15–22. (In Russian)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-2.
5. Ahern F., Sahm L.J., Lynch D., McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction related admissions to an Irish University Hospital: a cross sectional study. *Emerg. Med. J.* 2014;31:24–29.
6. Akbari Sari A., Doshmangir L., Torabi F., Rashidian A., Sedaghat M., Ghomi R. The incidence, nature and consequences of adverse events in Iranian hospitals. *Arch. Iran. Med.* 2015;18:811–815.
7. Bénard Laribièrè A., Miremont Salamé G., Pérault Pochat M.C., Noize P., Haramburu F. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015;29:106–111.
8. [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/ru](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru)
9. Leendertse A.J., Visser D., Egberts A.C.G., van den Bemt P.M.L.A. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug. Saf.* 2010;33:233–244.
10. Pedrós C., Quintana B., Rebolledo M., Porta N., Vallano A., Arnau J.M. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70:361–367.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Литвиненко Татьяна Сергеевна**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [ts.litvinenko@gmail.com](mailto:ts.litvinenko@gmail.com)

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Ганцгорн Елена Владимировна\***, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Дятчина Людмила Ивановна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Замлелая Ирина Викторовна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Мякота Ирина Михайловна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Быстровский Владимир Олегович**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Tatyana S. Litvinenko**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [ts.litvinenko@gmail.com](mailto:ts.litvinenko@gmail.com)

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Elena V. Gantsgorn\***, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

**Lyudmila I. Dyatchina**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

**Irina V. Zamlelaya**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

**Irina M. Myakota**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

**Vladimir O. Bystrovsky**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

А.И. Ширияева\*, Е.Б. Шустов, И.В. Фатеев, М.В. Калтыгин, М.В. Захарова

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины» Минобороны России  
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

Изучение реакции кардиореспираторной системы при длительном воздействии гипоксии (более 60-ти минут) представляет собой научный интерес как для понимания механизмов адаптации организма в условиях дефицита кислорода. Цель: выявить наиболее чувствительные к гипоксии параметры кардиореспираторной системы человека, находящегося в условиях относительного покоя, и наиболее оптимальный по продолжительности временной интервал для проведения гипоксической пробы. Исследование проводили в нормобарическом гипоксическом комплексе, в котором создавали гипоксические дыхательные газовые среды, соответствующие по парциальному давлению кислорода пребыванию на высотах 3500 и 4500 м. Реакцию кардиореспираторной системы оценивали при помощи эргоспирометрической системы MetaLyzer 3B (Cortex, Германия). К категории чувствительных к умеренной нормобарической гипоксии показателей для состояния покоя могут быть отнесены: сатурация гемоглобина кислородом (наиболее чувствительный показатель), эффективность вентиляции легких по кислороду и углекислому газу ( $VE/VO_2$  и  $VE/VCO_2$ ), частота дыхания, дыхательный коэффициент ( $VCO_2/VO_2$ ). Значимое изменение показателей кардиореспираторной системы на высоте 4500 м наступает уже через 5 минут после гипоксического воздействия, поэтому для проведения нормобарической гипоксической пробы рекомендуется использовать именно эту высоту с продолжительностью гипоксического воздействия в течение 30-ти минут.

**Ключевые слова:** нормобарическая гипоксия, кардиореспираторная система, адаптация к гипоксии

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ширияева А.И., Шустов Е.Б., Фатеев И.В., Калтыгин М.В., Захарова М.В. Исследование реакции кардиореспираторной системы в условиях нормобарической гипоксии. *Биомедицина*. 2020;16(3):120–124. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-120-124>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## STUDY OF THE CARDIORESPIRATOR SYSTEM RESPONSE TO NORMOBARIC HYPOXIA

Alyona I. Shiryayeva\*, Yevgeniy B. Shustov, Ivan V. Fateev, Maksim V. Kaltygin,  
Maria V. Zakharova

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

Research into cardiorespiratory responses to prolonged hypoxia (more than 60 minutes) is of particular interest in terms of elucidating adaptive mechanisms under the conditions of oxygen deficiency. Aim: to identify the parameters of the cardiorespiratory system under relative rest most sensitive to hypoxia and to determine the most optimal time interval for a hypoxic test. Experiments were carried out in a normobaric hypoxic complex, in which hypoxic respiratory gas conditions were created corresponding to the partial

oxygen pressure at altitudes of 3500 and 4500 m. Cardiorespiratory responses were evaluated using a MetaLyzer 3B ergospirometric system (Cortex, Germany). Indicators sensitive to moderate normobaric hypoxia under relative rest include hemoglobin oxygen saturation (the most sensitive indicator), oxygen and carbon dioxide ventilation efficiency ( $VE/VO_2$  and  $VE/VCO_2$ ), respiratory rate and respiratory coefficient ( $VCO_2/VO_2$ ). A significant change in the indicators of the cardiorespiratory system at an altitude of 4500 m was noted within 5 minutes following hypoxic exposure; therefore, normobaric hypoxic tests should be carried out at this height under the hypoxic exposure of 30 minutes.

**Keywords:** normobaric hypoxia, cardiorespiratory system, adaptation to hypoxia

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

**For citation:** Shiryayeva A.I., Shustov Ye.B., Fateev I.V., Kaltygin M.V., Zakharova M.V. Study of the Cardiorespirator System Response to Normobaric Hypoxia. *Journal Biomed.* 2020;16(3):120–124. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-120-124>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Несмотря на наличие обширных данных по изменению физиологических показателей организма человека в условиях гипоксии, проблема реактивности организма человека при дефиците кислорода в окружающей среде до сих пор сохраняет актуальность и содержит много нерешённых вопросов. Имеющиеся данные по изменению параметров, характеризующих реакцию кардиореспираторной системы в условиях гипоксии, разнородны вследствие преимущественного использования различных по длительности и выраженности гипоксии стимулов, не превышающих 30 мин [1–6]. Изучение реакции кардиореспираторной системы при более длительном воздействии гипоксии представляет собой научный интерес как для понимания механизмов адаптации организма в условиях дефицита кислорода, так и для оценки устойчивости человека к гипоксии.

**Целью** настоящего исследования являлось выявление наиболее чувствительных к гипоксии параметров кардиореспираторной системы человека, находящегося в условиях относительного покоя, и наиболее оптимального по продолжительности временного интервала для проведения гипоксической пробы.

## Материалы и методы

Исследование проводили в нормобарическом гипоксическом комплексе, в котором создавали гипоксические дыхательные газовые среды, соответствующие по парциальному давлению кислорода пребыванию на высотах 3500 (13,1 %) и 4500 м (11,5 %). Реакцию кардиореспираторной системы оценивали у 9-ти здоровых добровольцев в состоянии оперативного покоя в течение 1 ч при помощи эргоспирометрической системы MetaLyzer 3B (Cortex, Германия) после 10-минутной адаптации к условиям гипоксии. Анализировались первичные (сатурация капиллярной крови, легочная вентиляция, парциальное давление кислорода и углекислого газа, частота сердечных сокращений, частота дыхания, дыхательный объем) и производные показатели (потребление кислорода, выделение углекислого газа, удельное потребление кислорода, кислородный пульс, дыхательный коэффициент, эффективность газообмена по кислороду и углекислому газу, интенсивность метаболизма в покое).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета математических программ GraphPad Prism 8.

## Результаты и их обсуждение

В условиях покоя контролируруемыми факторами были: уровень гипоксии (высоты 0, 3500 и 4500 м); длительность гипоксического воздействия (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 мин). Влияние индивидуальных особенностей организма добровольцев (пол, возраст, состояние здоровья) было отнесено к неконтролируемым факторам исследования. Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния гипоксии на анализируемые показатели кардиореспираторной системы представлены в табл. 1.

Таким образом, к категории чувствительных к гипоксии показателей для состояния относительного покоя могут быть отнесены: сатурация, эффективность вентиляции легких по кислороду и углекислому газу, коэффициент эффективности потребления кислорода, дыхательный объем, частота дыхания, минутный объем дыхания, дыха-

тельный коэффициент. При этом ключевым, наиболее значимым показателем является уровень сатурации периферической крови.

Обращает на себя внимание, что показатели активности сердечной деятельности как менее специфичные к транспорту кислорода у здоровых добровольцев в состоянии покоя проявляют низкую чувствительность к умеренной нормобарической гипоксии.

В табл. 2 представлен уровень значимости изменений показателей на каждой временной точке по сравнению с высотой 0 м. В таблицу включены только достоверно значимые показатели.

Таким образом, при проведении нормобарической гипоксической пробы на высоте 3500 м ее начало должно быть не раньше, чем через 30 мин после начала гипоксического воздействия, а при ее выполнении на высоте 4500 м — через 5 мин

**Таблица 1.** Результаты дисперсионного анализа значимости фактора «гипоксия»

**Table 1.** Dispersion analysis of the significance of the hypoxia factor

| Показатель                | Центроиды групп |             |             | Коэффициент детерминации, D | Уровень значимости, p |
|---------------------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------------------|-----------------------|
|                           | Высота 0        | Высота 3500 | Высота 4500 |                             |                       |
| Сатурация                 | 97,8±0,1        | 91,4±0,2    | 85,9±0,4    | 0,50                        | $2 \times 10^{-34}$   |
| VE/VCO <sub>2</sub>       | 30,5±1,0        | 33,0±0,3    | 36,2±0,4    | 0,19                        | $8 \times 10^{-11}$   |
| VE/VO <sub>2</sub>        | 27,0±1,1        | 31,1±0,4    | 33,7±0,4    | 0,13                        | $10^{-7}$             |
| ДО                        | 0,87±0,06       | 0,72±0,01   | 0,80±0,02   | 0,10                        | $2 \times 10^{-5}$    |
| ЧД                        | 12,9±0,9        | 16,7±0,3    | 16,3±0,2    | 0,09                        | $4 \times 10^{-5}$    |
| VO <sub>2</sub> /logVE    | 0,32±0,01       | 0,28±0,01   | 0,28±0,01   | 0,05                        | 0,003                 |
| ДК                        | 0,88±0,01       | 0,94±0,01   | 0,93±0,01   | 0,05                        | 0,003                 |
| МОД (VE)                  | 10,8 ±0,09      | 11,9±0,2    | 13,0±0,3    | 0,04                        | 0,007                 |
| КП (VO <sub>2</sub> /ЧСС) | 4,20±0,30       | 3,67±0,06   | 3,80±0,09   | 0,02                        | 0,10                  |
| VO <sub>2</sub> /кг       | 3,98±0,25       | 3,65±0,05   | 3,71±0,05   | 0,02                        | 0,16                  |
| МЕ                        | 1,17±0,07       | 1,08±0,02   | 1,10±0,02   | 0,01                        | 0,35                  |
| ЧСС                       | 78,9±3,3        | 82,9±0,6    | 82,6±0,7    | 0,01                        | 0,23                  |
| VO <sub>2</sub>           | 0,33±0,03       | 0,30±0,01   | 0,31±0,01   | 0,008                       | 0,40                  |
| VCO <sub>2</sub>          | 0,29±0,02       | 0,29±0,01   | 0,29±0,01   | 0,001                       | 0,92                  |

**Примечание:** VE — легочная вентиляция (л/мин), VO<sub>2</sub> — потребление кислорода (мл O<sub>2</sub>/мин), VCO<sub>2</sub> — выделение углекислого газа (мл CO<sub>2</sub>/мин), ДО — дыхательный объем при спокойном дыхании (л/мин), ЧД — частота дыхания (мин<sup>-1</sup>), ДК — дыхательный коэффициент (отн. ед.), МОД — минутный объем дыхания, легочная вентиляция (л/мин), КП — кислородный пульс, МЕ — интенсивность метаболизма в покое (мет), ЧСС — частота сердечных сокращений (мин<sup>-1</sup>).

**Note:** VE — pulmonary ventilation (l/min), VO<sub>2</sub> — oxygen consumption (ml O<sub>2</sub>/min), VCO<sub>2</sub> — release of carbon dioxide (ml CO<sub>2</sub>/min), ДО — respiratory volume under calm breathing (l/min), ЧД — respiratory rate (min<sup>-1</sup>), ДК — respiratory coefficient (in units), МОД — minute volume of breath, pulmonary ventilation (l/min), КП — oxygen pulse, МЕ — intensity of metabolism at rest (meth), ЧСС — heart rate (min<sup>-1</sup>).

**Таблица 2.** Результаты дисперсионного анализа значимости фактора «длительность гипоксического воздействия» (p)

**Table 2.** Dispersion analysis of the significance of the hypoxic exposure duration factor (p)

| Высота 3500 м      |                   |                   |                   |                   |                   |               |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Время, мин         | 5                 | 10                | 15                | 20                | 25                | 30            | 35                | 40                | 45                | 50                | 55                | 60                |
| VE/CO <sub>2</sub> | 0,06              | 0,04              | 0,10              | 0,13              | 0,12              | 0,11          | 0,11              | <b>0,05</b>       | 0,14              | 0,09              | 0,10              | 0,14              |
| VE/VO <sub>2</sub> | 0,18              | 0,24              | 0,35              | 0,39              | 0,29              | 0,34          | 0,31              | 0,16              | 0,34              | 0,21              | 0,23              | 0,32              |
| ЧД                 | 0,08              | 0,18              | 0,08              | <b>0,05</b>       | <b>0,02</b>       | <b>0,03</b>   | <b>0,001</b>      | <b>0,01</b>       | <b>0,05</b>       | <b>0,03</b>       | <b>0,01</b>       | <b>0,008</b>      |
| ДК                 | 0,06              | <b>0,02</b>       | <b>0,05</b>       | <b>0,04</b>       | 0,08              | 0,06          | 0,06              | <b>0,01</b>       | 0,063             | 0,064             | <b>0,05</b>       | <b>0,05</b>       |
| SaO <sub>2</sub>   | <b>0,0002</b>     | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,0002</b>     | <b>0,0002</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| Высота 4500 м      |                   |                   |                   |                   |                   |               |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
| Время, мин         | 5                 | 10                | 15                | 20                | 25                | 30            | 35                | 40                | 45                | 50                | 55                | 60                |
| VE/CO <sub>2</sub> | <b>0,008</b>      | <b>0,005</b>      | <b>0,009</b>      | <b>0,009</b>      | <b>0,003</b>      | <b>0,008</b>  | <b>0,016</b>      | <b>0,005</b>      | <b>0,006</b>      | <b>0,008</b>      | <b>0,005</b>      | <b>0,008</b>      |
| VE/VO <sub>2</sub> | <b>0,020</b>      | <b>0,013</b>      | <b>0,019</b>      | <b>0,013</b>      | <b>0,008</b>      | <b>0,012</b>  | <b>0,022</b>      | <b>0,012</b>      | <b>0,008</b>      | <b>0,014</b>      | <b>0,008</b>      | <b>0,01</b>       |
| ЧД                 | <b>0,03</b>       | <b>0,045</b>      | <b>0,03</b>       | <b>0,015</b>      | 0,11              | 0,07          | <b>0,002</b>      | <b>0,018</b>      | <b>0,005</b>      | <b>0,01</b>       | <b>0,02</b>       | <b>0,015</b>      |
| ДК                 | <b>0,02</b>       | <b>0,02</b>       | <b>0,02</b>       | <b>0,03</b>       | <b>0,02</b>       | <b>0,05</b>   | 0,24              | 0,09              | 0,24              | 0,23              | 0,23              | 0,48              |
| SaO <sub>2</sub>   | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,0001</b>     | <b>0,0001</b>     | <b>0,0005</b>     | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,0002</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,0004</b>     | <b>0,0001</b>     |

после начала гипоксического воздействия. При этом эффективность вентиляции легких по кислороду и углекислому газу (VE/VO<sub>2</sub> и VE/VCO<sub>2</sub>) достоверно изменяются только на высоте 4500 м.

## Выводы

1. К категории чувствительных к умеренной нормобарической гипоксии показателей для состояния покоя могут быть отнесены: сатурация гемоглобина кислородом (наиболее чувствительный показате-

тель), эффективность вентиляции легких по кислороду и углекислому газу (VE/VO<sub>2</sub> и VE/VCO<sub>2</sub>), частота дыхания, дыхательный коэффициент (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>).

2. Значимое изменение показателей кардиореспираторной системы на высоте 4500 м наступает уже через 5 мин после гипоксического воздействия, поэтому для проведения нормобарической гипоксической пробы рекомендуется использовать именно эту высоту с продолжительностью гипоксического воздействия в течение 30 мин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Быков В.Н., Ветряков О.В., Цыган В.Н., Халимов Ю.Ш., Анохин А.Г., Фатеев И.В. и др. Оценка устойчивости военнослужащих к гипоксии на фоне гипобарии и высокой активности. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;4:129–133. [Bykov V.N., Vetryakov O.V., Tsygan V.N., Khalimov Yu.Sh., Anokhin A.G., Fateyev I.V., et al. Otsenka ustoychivosti voyennosluzhashchikh k gipoksii na fone gipobarii i vysokoy aktivnosti [Assessment of resistance of military personnel to hypoxia against a background of hypobarium and high activity]. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2017;4: 129–133. (In Russian)].
2. Грошили С.М. Динамические критерии нормобарической гипоксической пробы. *Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. Естественные науки*. 2005;3:114–117. [Groshilin S.M. Dinamicheskiye kriterii normobaricheskoy gipoksicheskoy proby [Dynamic criteria of normobaric hypoxic test]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-kavkazkiy region. Yeststvennyye nauki* [Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasian Region. Natural Sciences]. 2005;3:114–117. (In Russian)].
3. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин. *Физиология человека*. 2015;41(2):64–73. [Divert V.E., Krivoshchekov S.G., Vodyanitskiy S.N. Individual'no-tipologicheskaya otsenka reaktsiy kardiorespiratornoy sistemy na gipoksiyu i giperkapniyu u zdorovykh molodykh muzhchin [Individual-typological assessment of the reactions of the cardiorespiratory system to hypoxia and hypercapnia

- in healthy young men]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2015;41(2):64–73. (In Russian)].
4. Новиков В.С., Лустин С.И. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции функционального состояния. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 1994;1:40–44. [Novikov V.S., Lustin S.I. Gipobaricheskaya gipoksiya kak metod korrektsii funktsional'nogo sostoyaniya [Hypobaric hypoxia as a method of correction of a functional state]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 1994;1:40–44. (In Russian)].
  5. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Деадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с. [Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov Ye.B. *Dezadaptatsionnyye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh i ikh korrektsiya [Disadaptation states of a person under extreme impacts and their correction]*. Saint Petersburg: Politehnika-print Publ., 2018. 548 p. (In Russian)].
  6. Прокопюк З.Н. Устойчивость организма спортсменов к гипоксии и её коррекция низкоинтенсивным лазерным воздействием: на примере циклических видов спорта: Автореферат дис. ... к.б.н.: Смоленск, 2010. 23 с. [Prokopyuk Z.N. *Ustoychivost' organizma sportsmenov k gipoksii i yeyo korrektsiya nizkointensivnym lazernym vozdeystviyem: na primere tsiklicheskikh vidov sorta: Avioreferat dis. ... k.b.n. [The resistance of athletes to hypoxia and its correction by low-intensity laser exposure: on the example of cyclic types of varieties: Abstract of Cand. Sci. (Biol.) thesis]*. Smolensk, 2010. 23 p. (In Russian)].

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Ширяева Алёна Игоревна\***, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Шустов Евгений Борисович**, д.м.н., проф., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [shustov-msk@mil.ru](mailto:shustov-msk@mil.ru)

**Фатеев Иван Владимирович**, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Калтыгин Максим Владимирович**, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Захарова Мария Вячеславовна**, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Alyona I. Shiryayeva\***, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Yevgeniy B. Shustov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [shustov-msk@mil.ru](mailto:shustov-msk@mil.ru)

**Ivan V. Fateev**, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Maksim V. Kaltygin**, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

**Maria V. Zakharova**, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;  
e-mail: [gniiivm\\_2@mil.ru](mailto:gniiivm_2@mil.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ПОЛИПРЕНОЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Е.Б. Шустов<sup>1,2,\*</sup>, В.А. Кашуро<sup>1</sup>, Е.Г. Батоцыренова<sup>1</sup>, Е.А. Золотоверхая<sup>1</sup>,  
А.Е. Ким<sup>3</sup>, Т.А. Кострова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»  
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России  
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России  
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

В работе представлены сведения о потенциальной эффективности полипrenoлов в качестве средств нейрофармакологии. Для подтверждения их нейропротекторного действия исследовалась их эффективность при развитии хронического отравления карбендазимом, в генезе хронического повреждения которым нервных клеток существенную роль играет нарушение гомеостаза нейроспецифических белков (S-100, MBP), трофических факторов, а также резкая активация процессов перекисного окисления липидов. Курсовое введение в этих условиях лабораторным животным полипrenoла (2 мг/кг внутривенно 1 раз в день на протяжении 2-х недель) сглаживало проявления нейроинтоксикации и статистически достоверно способствовало снижению оксидативного стресса и активизации ферментов антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансферазы).

**Ключевые слова:** долихолы, нейротоксиканты, нейрофармакология, перекисное окисление липидов, полипrenoлы

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Ким А.Е., Кострова Т.А. Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства. *Биомедицина*. 2020;16(3):125–129. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-125-129>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## POLYPRENOLS AS PROMISING NEUROPHARMACOLOGICAL AGENTS

Evgeny B. Shustov<sup>1,2,\*</sup>, Vadim A. Kashuro<sup>1</sup>, Ekaterina G. Batotsyrenova<sup>1</sup>,  
Ekaterina A. Zolotoverhaya<sup>1</sup>, Alexey E. Kim<sup>3</sup>, Taisiya A. Kostrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Behtereva str., 1

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

<sup>3</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia  
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva str., 6

The article presents information about the potential effectiveness of polyprenols as a means of neuropharmacology. To confirm the neuroprotective effect of polyprenols, their effectiveness was studied in the case of chronic exposure to carbendazim. In such conditions, chronic damage to nerve cells is developed

through violating the homeostasis of neurospecific proteins (S-100, MBP) and trophic factors, as well as a sharp activation of lipid peroxidation processes. The administration of polyphenols (2 mg/kg once a day for 2 weeks) to laboratory animals under modelled conditions reduced the manifestations of neurointoxication and statistically significantly contributed to the reduction of oxidative stress and activation of antioxidant defence enzymes (glutathione-S-transferase).

**Keywords:** dolicholes, neurotoxicants, neuropharmacology, lipid peroxidation, polyphenols

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

**For citation:** Shustov E.B., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G., Zolotoverhaya E.A., Kim A.E., Kostrova T.A. Polyphenols as Promising Neuropharmacological Agents. *Journal Biomed.* 2020;16(3):125–129. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-125-129>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Полипrenoлы — природные длинноцепочечные изопреноидные спирты общей формулы  $H-(C_5H_8)_n-OH$ , являются биорегуляторами транспорта и включения сахаридов в синтез гликопротеидов и гликолипопротеидов, играющих функцию компонентов рецепторов и гормонов. В клетках животных биологическую роль полипrenoлов в синтезе гликопротеинов играют их производные — 2,3-дигидрополипrenoлы — долихолы.

Долихолы участвуют в долихолфосфатном цикле, который играет важную роль в синтезе гликопротеинов. Реакции гликозилирования являются ключевыми в «созревании» белков и рецепторов, регулирующих процессы клеточного роста, а также факторы иммунного ответа (имуноглобулины, интерфероны, цитокины, CD-маркеры). Фосфаты долихолов являются активными регуляторами и участниками транспорта гидрофильных частиц через клеточную мембрану. Пониженные уровни долихола регистрируются при аутоиммунных и иммунодефицитных состояниях, бронхиальной астме, рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, старческом слабоумии, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, гепатитах, нарушениях питания, онкологических заболеваниях, тромбозах сосудов, при работе

на вредных производствах, в условиях хронического стресса. Признаком дефицита долихолов могут быть астенические состояния, нарушения памяти и внимания, сниженная работоспособность, повышенная утомляемость [2].

Фармакологическая трансформация полипrenoлов происходит в печени, где они метаболизируются в долихолы, что позволяет рассматривать их как средства заместительной терапии при нарушениях работы долихофосфатного цикла. Они стимулируют иммунную систему, клеточную репарацию и сперматогенез и имеют антистрессовую, адаптогенную, противоязвенную и ранозаживляющую активность. Способность полипrenoлов нормализовывать гликозилирование представляет особый интерес для профилактики атеросклеротических и микроциркуляторных проявлений сахарного диабета [1].

К числу основных нейротропных эффектов полипrenoлов относятся: активация поведения, протренирующее действие (активация обмена дофамина в мезолимбической системе и замедление в стриатуме); снижение выраженности посталкогольной депрессии, депрессии при соматических заболеваниях; снижение выраженности алкогольных психозов; улучшение показателей нервной деятельности на фоне ишемических и токсических поражений мозга;

улучшение когнитивных функций у больных с деменцией альцгеймеровского типа, при сосудистом поражении мозга, замедление прогрессирования заболевания; повышение нейроногенеза в области гиппокампа; усиление выработки и действия нейротрофических факторов мозга, снижение активности демиелинизирующих факторов, улучшение проводимости периферических нервов при полинейропатиях.

**Целью** настоящей работы была оценка влияния полипrenoла на нейротоксическое действие карбендазима при хронической интоксикации и роли антиоксидантных свойств препарата в его действии.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 40-ка половозрелых крысах-самцах массой 160–200 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Хроническую интоксикацию формировали путем перорального введения ежедневно в течение 1 мес. р-ра карбендазима в дозе 250 мг/кг. Через 2 недели воздействия токсиканта начинали введение полипrenoла в дозе 2 мг/кг 1 раз в день на протяжении 2-х недель. Через 1 мес. эксперимента у животных проводились нейрофизиологические исследования и забирали материал для биохимических, токсикологических и морфологических исследований. В гемолизате эритроцитов определяли восстановленный глутатион (ВГ), диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА) а также активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): СОД, глутатионпероксидазы (ГП) и глутатион-S-трансферазы (ГТ). Содержание нейроспецифических белков (S-100, глиального фибриллярного кислого протеина, нейронспецифической енолазы, пигментного фактора эпителиального происхождения и основного белка миелина) в плазме крови проводили методом

ИФА с использованием наборов фирмы «Cloud-Clone Corp.» (КНР). Для оценки нарушений функций ЦНС использовали тесты «Открытое поле» и УРАИ.

### Результаты исследований

Основные эффекты хронической нейротоксичности карбендазима проявлялись в снижении двигательной и исследовательской активности животных, росте их тревожности и нервно-эмоционального напряжения. При исследовании патоморфологических признаков были выявлены нарушения церебральной микроциркуляции. Нарушение баланса нейротрофических факторов было отчетливо выражено (в крови отмечалось снижение белка S-100', повышение основного белка миелина, пигментного фактора PEDF), что свидетельствовало о формировании церебральной дистрофии. Курсовое применение полипrenoла в этих условиях сглаживало проявления токсического действия карбендазима. Результаты исследования активности ПОЛ и состояния системы АОЗ в гемолизате эритроцитов представлены в табл.

Установлено, что хроническая интоксикация карбендазимоном сопровождалась повреждением липидов по свободнорадикальному механизму. Развитие оксидативного стресса сопровождалось нарушением баланса ферментативного звена системы АОЗ. Подтверждением снижения резервов системы АОЗ явилось снижение концентрации восстановленного глутатиона. Введение полипrenoла вызывало достоверное снижение концентрации ДК на 12%, МДА — на 35%, повышение активности глутатион-S-трансферазы на 59% по сравнению с группой без фармакоррекции.

### Заключение

Полипrenoлы, разрешенные в настоящее время к применению как гепатопротекторы и гиполлипидемические вещества, по комплексу своих нейропротекторных,

**Таблица.** Изменения показателей ПОЛ и АОЗ при хронической интоксикации карбендазима и ее лечении субстанцией полипренола

**Table.** Changes in lipid peroxidation and antioxidant system during chronic carbendazim intoxication and its treatment with polyprenol substances

| Исследованные параметры | Интактный контроль | Карбендазим        | Карбендазим + полипренол |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| ВГ, мкмоль/gHb          | 11,42±0,28         | <b>9,75±0,36*</b>  | 10,56±0,33               |
| МДА, нмоль/gHb          | 9,54±0,85          | <b>12,34±1,11*</b> | <b>8,02±1,55#</b>        |
| ДК, нмоль/gHb           | 1,42±0,08          | <b>1,70±0,05*</b>  | <b>1,49±0,06#</b>        |
| СОД, U/gHb              | 458,1±31,5         | <b>599,1±43,3*</b> | 466,1±31,9               |
| ГТ, U/gHb               | 85,4±5,7           | <b>57,6±6,3*</b>   | <b>91,8±5,2#</b>         |
| ГП, U/gHb               | 36,6±1,3           | 33,0±1,2           | 34,8±1,9                 |

**Примечание:** \* — достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ; критерий Манна — Уитни); # — достоверно по сравнению с группой карбендазима ( $p \leq 0,05$ ; критерий Манна — Уитни).

**Note:** \* — significant differences compared to the control group ( $p \leq 0.05$ ; Mann — Whitney criterion); # — significant differences compared to the Carbendazim group ( $p \leq 0.05$ ; Mann — Whitney criterion).

нейрореабилитационных и когнитивных эффектов представляют несомненный интерес как перспективные нейрофармакологические средства, предназначенные, в т. ч.

для лечения нейроинтоксикаций. В механизме действия полипренолов существенную роль играет их антиоксидантная активность и влияние на нейротрофическое звено.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013;11(4):44–53. [Bakunina N.S., Glushakov R.I., Tapilskaya N.I., Shabanov P.D. Farmacologiya poliprenolov kak adaptogenov, snizhayuschih intensivnost processov glikirovaniya [Pharmacology of polyprenols as adaptogens that reduce the intensity of glycation processes]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy]. 2013;11(4):44–53. (In Russian)].
2. Мухаметова Ю.Р. Характеристика действующих начал и возможных механизмов влияния полипренолов на обменные процессы. В кн.: *Пища. Экология. Качество: Труды XIV международной научно-практической конференции.* М., 2017. С. 70–72. [Muhametova Yu.R. Harakteristika deistvuyushih nachal i vozmozhnih mexanizmov vliyaniya poliprenolov na obmennyye processy [Characteristics of the active principles and possible mechanisms of influence of polyprenols on metabolic processes]. In: *Pischa. Ekologiya. Kachestvo: Trudy XIV mezhdunarodnoy nauchno-practicheskoy konferencii* [Food. Ecology. Quality: Proceedings of the XIV international scientific and practical conference]. Moscow, 2017. P. 70–72. (In Russian)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Шустов Евгений Борисович\***, д.м.н., проф., ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Кашуро Вадим Анатольевич**, д.м.н., ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [kashuro@yandex.ru](mailto:kashuro@yandex.ru)

**Evgeny B. Shustov\***, Dr. Sci. (Med.), Prof., Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Vadim A. Kashuro**, Dr. Sci. (Med.), Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [kashuro@yandex.ru](mailto:kashuro@yandex.ru)

**Батоцыренова Екатерина Геннадьевна**, к.б.н.,  
ФГБУН «Институт токсикологии Федерального  
медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [bkaterina2009@yandex.ru](mailto:bkaterina2009@yandex.ru)

**Золотоверхая Екатерина Андреевна**, к.б.н.,  
ФГБУН «Институт токсикологии Федерального  
медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [orzheskovskaya@mail.ru](mailto:orzheskovskaya@mail.ru)

**Ким Алексей Евгеньевич**, к.м.н., ФГБВОУ  
ВПО «Военно-медицинская академия им.  
С.М. Кирова» Минобороны России;  
e-mail: [alexpann@mail.ru](mailto:alexpann@mail.ru)

**Кострова Таисия Александровна**, ФГБУН  
«Институт токсикологии Федерального медико-  
биологического агентства России»;  
e-mail: [tasia.pcma.le4@mail.ru](mailto:tasia.pcma.le4@mail.ru)

**Ekaterina G. Batotsyrenova**, Cand. Sci. (Biol.),  
Institute of Toxicology of the Federal Medical and  
Biological Agency of Russia;  
e-mail: [bkaterina2009@yandex.ru](mailto:bkaterina2009@yandex.ru)

**Ekaterina A. Zolotoverhaya**, Cand. Sci. (Biol.),  
Institute of Toxicology of the Federal Medical and  
Biological Agency of Russia;  
e-mail: [orzheskovskaya@mail.ru](mailto:orzheskovskaya@mail.ru)

**Alexey E. Kim**, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov  
Military Medical Academy of the Ministry of  
Defence of Russia;  
e-mail: [alexpann@mail.ru](mailto:alexpann@mail.ru)

**Taisiya A. Kostrova**, Institute of Toxicology of the  
Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [tasia.pcma.le4@mail.ru](mailto:tasia.pcma.le4@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Журнал «Биомедицина» принимает для публикации рукописи оригинальных научных работ обзорного, экспериментального и учебно-методического плана, не публиковавшиеся ранее в других изданиях.

Приоритетные области и задачи научных исследований:

- разработка и внедрение новых биомедицинских технологий;
- биологическое, математическое и релевантное моделирование живых систем;
- генетическая, микробиологическая, экологическая стандартизация лабораторных животных в соответствии с рекомендациями GLP и российскими нормативами;
- доклинические, клинические испытания и экспертиза лекарственных и иммунобиологических средств;
- создание ДНК-конструкций и новых методов генетической модификации с целью получения трансгенных, нокаутных и гуманизированных видов животных-моделей;
- проблемы репрезентативности, воспроизводимости и экстраполяции на человека данных, полученных в биомедицинских экспериментах.

С марта 2010 года журнал «Биомедицина» включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и ученой степени кандидата наук (Перечень ВАК при Минобрнауки России).

В соответствии с решением ВАК от 15 июня 2017 года № 1-пл/1 (Приложение 2) предпочтение при публикации в журнале имеют научные труды, выполненные по специальностям медико-биологические науки, физиология, фармацевтические науки, ветеринария и зоотехния.

Рубрикация журнала, актуальные разделы, требования к оформлению представляемых рукописей, порядок рецензирования и сроки опубликования работ отражены в Правилах направления, рецензирования и опубликования рукописей научных работ в журнале «Биомедицина».

Во исполнение вышеуказанного решения ВАК при Минобрнауки России учредитель научного журнала «Биомедицина» — ФГБУН

НЦБМТ ФМБА России обеспечивает проверку представляемых к опубликованию рукописей на наличие неправомерных заимствований путем получения от авторов и организаций, направляющих рукопись научной работы в редакцию, информации в сопроводительных документах о нижеследующем:

- подтверждают, что работа нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания;
- гарантируют соблюдение авторских прав;
- несут ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ;
- передают на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на сайте журнала в информационно-телекоммуникационной сети Интернет;
- гарантируют возможность опубликования результатов работы в открытой печати;
- выражают безусловное согласие с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Биомедицина», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

В случае обнаружения нарушений данных гарантий и обязательств наступает полное прекращение дальнейшего сотрудничества, а также иная ответственность, предусмотренная законами РФ.

Рукописи, не отвечающие перечисленным требованиям, не рассматриваются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право принимать решение о публикации рукописи, производить редакционные изменения и сокращения, стилистическую правку, а также переносить статью в другой раздел или номер журнала.

За публикацию статей плата не взимается и гонорар не выплачивается. После опубликования статьи авторам высылается бесплатно один экземпляр журнала.

Полная информация по журналу представлена на сайте <http://www.scbmt.ru> (раздел «Журнал “Биомедицина”»).

# Лабораторкорм

*Более десяти лет коллектив нашей организации обеспечивает высококачественным **комбикормом для лабораторных животных** научные медицинские и учебные учреждения России.*

## *Реализуем:*

- ✓ Оборудование для вивариев (клетки-стеллажи и др.);
- ✓ Подстилочный материал из древесной стружки;
- ✓ Зерно: пшеница, овес, ячмень,
- ✓ Премиксы.

**НАШИ КОРМА**  
полнорационные,  
сбалансированные по  
аминокислотному составу,  
минералам и витаминам



**Доставка в любой регион России**

Наш адрес: Москва, 2-й Вязовский проезд, д. 16, стр. 10

ООО «Лабораторкорм»

Телефоны: (495) 972-99-72, 972-16-87, 220-01-23

[www.laboratorkorm.ru](http://www.laboratorkorm.ru)

## Лаборатория спортивной биомедицины ФГБУН НЦБМТ ФМБА России

В лаборатории спортивной биомедицины (зав. лаб. — к.б.н. Станкова Наталия Владимировна) проводится изучение влияния различных рецептур на выносливость, адаптации организма к физическим нагрузкам, в том числе с использованием лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, возможностей использования мини-свиней в экспериментальной дентальной имплантологии, лазерной дермабразии на кожных покровах.

На мини-пигах воспроизведены естественные условия оксидативного стресса в клетках; собран биоинформационный анализ последовательностей гена *NFE2L2*, служащего оценочным критерием при проведении молекулярно-генетических исследований работоспособности и выносливости для индивидуального отбора по группам.

