ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

«МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ – НАУКЕ»

посвящённой Десятилетию науки и технологий и
300-летию Российской академии наук

8 февраля 2023 года

Благовещенск 2023

ББК Я431
УДК [57+61](082)
М 33

Печатается по решению организационного комитета научной конференции «Молодые ученые – науке».

Материалы научной конференции «Молодые ученые – науке» / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2023. 90 с. ISBN 978-5-905864-26-1.

Целью проведения ежегодной научной конференции «Молодые ученые – науке» является представление результатов фундаментальных и прикладных исследований молодых ученых и пропаганда научно-технического творчества среди молодежи. В сборнике представлены результаты исследований молодых ученых, аспирантов и студентов в области биологии и медицины, которые были отражены в докладах участников конференции.

Материалы печатаются в авторском изложении.

ISBN 978-5-905864-26-1

© Коллектив авторов, под общей редакцией В.П. Колосова.
© Оформление: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2023.

СОДЕРЖАНИЕ

Абулдинова О.А. Изменение периферической микроциркуляции как предиктор развития постковидного синдрома……... 4

Шульга А.С. Оценка клинико-биохимических и электрокардиографических показателей у больных COVID-19……..… 9

*Архипова М.А***.** Влияние профессиональной деятельности на показатели здоровья врачей-психиатров в Амурской области……..... 14

Архипова М.А. Клинический случай атипичного аутизма…….……. 18

Федорова А.А., Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В., Макаров И.Ю. Влияние лечения по протоколу СНОР на сперматогенез……..…….. 23

Каботов Е.Э., Шумилова Л.П. Фитопатогенные грибы рода diaporthe spp 27

Кривошлык Л.С., Олифирова О.С. Современные эндовидеоскопические методы в лечении ахалазии кардии……. 31

Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Влияние антимикробных пептидов на тяжесть течения внебольничной пневмонии…….……. 35

Козка А.А, Михайловский А.И. Комплексное лечение пациентов с отморожениями в Амурской области…….……. 40

Панфилов С.В. Фитокоррекция процессов липопероксидации в условиях магнитной индукции…….……. 45

Тазаян З.Т., Борозда И.В. Оригинальный способ тенорафии при повреждении сухожилий сгибателей кисти…….…… 51

Баранников С.В. Морфологическая и серологическая оценка применения биодеградируемых тканеинженерных продуктов в лечении обморожений 54

Котельников Д.Д. Биоинформатический подход к использованию энхансеров как мишени для регуляции экспрессии…….…….……. 63

Тимофеев Э.А. Поиск лекарственных веществ in silico с использование искусственного интеллекта……..…… 68

Тимкин П.Д., Пензин А.А. In silico поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNPS) методом гомологии…….……. 70

Шарвадзе Н.Р., Штилерман А.Л., Шарвадзе Т.Р. Применение оптической когерентной томографии в оценке прогрессирования первичной глаукомы 74

Щегорцова Ю.Ю. Структурно-функциональные изменения сердца у мужчин с ХОБЛ и остеопорозом……. 79

Кривуца В.А., Зуева Я.Д. Особенности лечения первичной иммунной тромбоцитопении в реальной клинической практике …… 83

О.А. Абулдинова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ИЗМЕНЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В результате исследования выявлена закономерность в возникновении симптомов постковидного синдрома с нарушением периферической микроциркуляции и патологической реакцией на окклюзионную пробу, что можно использовать для построения прогностической модели возникновения постковидного синдрома и прогнозирования тяжести его течения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, COVID-19, лазерная допплеровская флоуметрия, микроциркуляция, постковидный синдром.

O.A. Abuldinova
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

CHANGES IN PERIPHERAL MICROCIRCULATION AS A PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF POSTCOVID-19 SYNDROME

As a result of the study, a pattern was revealed in the occurrence of symptoms of postcovid syndrome with a violation of peripheral microcirculation and a pathological reaction to an occlusive test, which can be used to build a prognostic model of the occurrence of postcovid syndrome and predict the severity of its course.

Key words: community-acquired pneumonia, COVID-19, laser Doppler flowmetry, microcirculation, post-COVID-19 syndrome.

Постковидный синдром все чаще признается в качестве нового клинического явления в контексте инфекции SARS-CoV-2. Симптомы, сохраняющиеся более четырёх недель после постановки диагноза COVID-19, характеризуются как постковидный синдром. Его частота колеблется от 10% до 35%, однако среди пациентов с госпитализацией в анамнезе сообщалось о показателях, достигающих 85% [1]. Патогенез постковидного синдрома многофакторен, и в нескольких клинических проявлениях может быть задействовано более одного механизма. Длительное воспаление играет ключевую роль в его патогенезе и может быть причиной некоторых неврологических осложнений, когнитивной дисфункции и ряда других симптомов [2]. Также предполагается наличие дру-

гих патогенетических механизмов, которые участвуют в постковидном синдроме, включают иммунно-опосредованную сосудистую дисфункцию и тромбоэмболию [3]. Хотя текущие данные указывают на то, что подавляющее большинство пациентов с постковидным синдромом имеют хороший прогноз, необходимы реестры для активного наблюдения за ними, чтобы определить полный клинический спектр и его долгосрочные результаты [4]. Одной из главных задач практического здравоохранения остаётся прогнозирование развития постковидного синдрома и тяжести его течения [5].

Цель данного исследования - разработка способа прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), ассоциированной с вирусом SARS-COV-2.

Материалы и методы

В исследование были включено 56 пациентов, которые находились на стационарном лечении с диагнозом вирусная внебольничная пневмония, ассоциированная с SARS-COV-2, нетяжёлое течение. Средний возраст пациентов составил 41,5±8,4 года. Всем пациентам в первые 24 часа от поступления проведена оценка показателей периферической микроциркуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии. В дальнейшем данные пациенты были осмотрены в динамике (амбулаторно) в период от 1 до 3 месяцев после установки диагноза. Для оценки выраженности постковидного синдрома проводилась оценка жалоб, данных физикального осмотра, результатов клинического и биохимического анализов крови (общий белок, АСТ, АЛТ, ГГТ, СРБ, фибриноген). Показатели микроциркуляции оценивались у 50 практически здоровых лиц (группа контроля), сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Для исследования состояния микроциркуляторного русла использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛААК-02 (НПП «Лазма», Россия). При анализе допплерограмм оценивали следующие показатели: ПМ (пф.ед.) – параметр микрогемоциркуляции; ИЭМ (у.е.) – индекс эффективности микроциркуляции; Ан (пф. ед.) – амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне; Аэ (пф.ед.) – амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне; ПМоккл. (пф. ед.) – параметр микроциркуляции при окклюзионной пробе; РК (%) – резерв кровотока. Все показатели вносились в протокол и электронную таблицу. Для повышения объективности получаемых данных нами соблюдались условия стандартизации ЛДФ, предложенные European Contact Dermatitis Society (1994): в помещении поддерживалась постоянная температура окружающего воздуха 21-24ºС; все записи допплерограмм производили в одно и тоже время суток, в утренние часы; за 12 часов до исследования у всех пациентов исключался при-

ем пищи, вазоактивных препаратов, отменялись любые физиотерапевтические воздействия; эмоциональный покой у пациентов достигался проведением психологической беседы накануне и в день проведения исследования; топика расположения световодного зонда у всех обследуемых была одинаковой (для оценки состояния периферического кровотока использовалась область шиловидного отростка правой руки).

При работе с участниками исследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие.

Ввод и анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 23.0 (США). Возраст участников, показатели лазерной допплеровской флоуметрии при нормальном распределении случайных величин и фиксированной дисперсии устанавливали с использованием непарного параметрического t-критерия Стьюдента. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD). Статистически значимые различия были определены как $p<0,05$.

Результаты. Результаты допплерограмм обследуемых пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели допплерограмм у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (56 человек)	Контрольная группа (50 человек)	Достоверность
ПМ, пф.ед.	2,17±0,08	3,68±0,24	$p < 0,005$
ИЭМ, у.е.	1,18±0,13	2,16±0,14	$p < 0,005$
Аэ, пф.ед.	0,56±0,03	1,28±0,12	$p < 0,005$
Ан, пф.ед.	0,75±0,05	1,69±0,14	$p < 0,005$
ПМоккл., пф.ед.	1,72±0,12	2,18±0,12	$p < 0,005$
РК, %	391,22±31,92	264,55±20,22	$p < 0,005$

Сравнивая значения тканевой перфузии у лиц контрольной группы со значениями перфузии у больных ВП, выявлено, что кровоток в тканях больных ВП значительно снижен и при этом статистически достоверно отличается от кровотока у лиц контрольной группы. Микроциркуляция характеризовалась уменьшением притока крови в микроциркуляторное русло (понижение ПМ), изменением структуры спектра колебаний капиллярного кровотока (понижением ИЭМ за счёт уменьшения Аэ и Ан). При проведении окклюзионной пробы у 10 пациентов (17,9%) выявлен гиперреактивный тип реакции, у 2 (3,6%) пациентов – нормоциркуляторный тип и у 44 пациентов (78,5%) – ареативный тип реакции на окклюзию. Данное распределение показателей свидетельствует о том, что у пациентов с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией формируется стазический тип нарушений микроциркуляции за счет спазма артериол и нарушения реологических свойств крови. Спазм артериол является результатом преобладания вазоконстрикторных реакций вследствие выраженной эндотелиальной и вегетативной дисфункции.

При анализе частоты различных клинических проявлений постковидного синдрома у обследованных лиц, выявлена выраженность респираторных проявлений (у 78,5% пациентов), продолжительный субфебрилитет (58,9%), неврологическая симптоматика в виде головной боли (32,1%) и суставные боли (32,1 %) (таблица 2).

Таблица 2

Клинические проявления постковидного синдрома

Симптомы	Основная группа (56 человек)
Одышка	42 (75%)
Слабость	49 (87,5%)
Ощущение неполного вдоха	44 (78,5%)
Продолжительная субфебрильная температура	33 (58,9%)
Головная боль	18 (32,1%)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	7 (12,5%)
Суставные боли	18 (32,1%)
Крапивница	3 (5,4%)
Повышение артериального давления	2 (3,6%)

В ходе проведения анализа данных отмечена четкая взаимосвязь патологической реакции на окклюзионную пробу с возникновением симптомов пост-

ковидного синдрома. Так, у всех 44 (100%) пациентов с ареактивным (стазическим) типом реакции были выявлены одышка, слабость, ощущение неполного вдоха, у 75% – длительный субфебрилитет, у 41% - головная боль и суставные боли.

Заключение

В результате исследования удалось выявить закономерность в возникновении симптомов постковидного синдрома с нарушением периферической микроциркуляции и патологической реакцией на окклюзионную пробу, что можно использовать для построения прогностической модели возникновения постковидного синдрома и прогнозирования тяжести его течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms // Viruses. 2021. Vol.13, №4. P.700. doi: 10.3390/v13040700.

2. Gąsecka A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies // Cardiol J. 2020. Vol.27, №5. P.485-488. doi: 10.5603/CJ.2020.0154.

3. Páramo JA. Microvascular thrombosis and clinical implications // Med Clin (Barc). 2021. Vol.156, №12. P.609-614. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.042.

4. Das S. Microcirculatory changes and thrombotic complications in COVID-19 // Br J Community Nurs. 2021. Vol.26, №10. P.474-480. doi: 10.12968/bjcn.2021.26.10.474. PMID: 34632792.

5. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation // Physiol Rep. 2021. Vol.9, №3. P.14726. doi: 10.14814/phy2.14726.

А.С. Шульга
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ОЦЕНКА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Произведена оценка показателей калия, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и натрийуретического пептида, а также электрокардиографических показателей у больных COVID-19 среднетяжелого течения.

Ключевые слова: COVID-19, С-реактивный белок, натрийуретический пептид, сердечно-сосудистая система.

A.S. Shulga
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

ASSESSMENT OF CLINICAL-BIOCHEMICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH COVID-19

The indicators of potassium, C-reactive protein, lactate dehydrogenase and natriuretic peptide, as well as electrocardiographic parameters in patients with moderate to severe COVID-19 were evaluated.

Key words: COVID-19, natriuretic peptide, C-reactive protein, cardiovascular system.

Пандемия, обусловленная новой коронавирусной инфекцией SARS-COV-2, задает новые вызовы и тренды в диагностике системного воспаления и формирует запрос на методологию оценки биохимических и клинических показателей у данной группы больных в реальной клинической практике в медицинских организациях различного уровня на территории Российской Федерации. Если говорить о поражении сердечно-сосудистой системы, то оно включает в себя дестабилизацию уже имеющейся патологии на фоне коронавирусной инфекции, либо развитие новых COVID-ассоциированных осложнений: кардиомиопатии, парикардиты, тромбоэмболии, сердечная недостаточность, аритмии, а также острое повреждение миокарда [1]. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы различны. Они включают прямое повреждение миокарда

SARS-CoV-2, а также опосредованное действие провоспалительных цитокинов, состояний гиперкоагуляции и гипоксии [2]. Согласно имеющимся данным частота развития сердечно-сосудистой патологии у больных COVID-19 составляет от 7 до 20% [3,4,5]. По данным зарубежных исследований было продемонстрировано наличие поражения сердца у 70% и продолжающееся воспаление миокарда у 60% пациентов [6], поражение перикарда и перикардит - в 20% случаев [7,8]. При выполнении компьютерной томографии органов грудной полости пациентам с SARS-CoV-2, выпот в полости перикарда обнаруживался в 5% случаев [9]. Несмотря на проводимые клинические исследования патогенез миокардиальных воспалений у больных COVID-19 остается мало изученным.

Целью данной работы было провести оценку клиническо-биохимических параметров крови и электрокардиографических показателей у больных COVID-19.

Материалы и методы

Всего обследовано 236 больных с COVID-19 пневмонией среднетяжелого течения, из них 30 (12,7%) случаев с первичной кардиальной патологией (основная группа) и 27 здоровых лиц (контрольная группа). Все обследуемые были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, социально-демографическим и анамнестическим данным. Материалом для исследования послужила периферическая кровь, данные электрокардиографии.

Методы исследования: клинико-биохимические, электрокардиографические.

Клиническая база: инфекционный госпиталь ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

Лабораторная база: ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10,0 (StatSoft, Inc. 2011). В ходе анализа результатов исследования были использованы как параметрические, так и непараметрические методы статистики. В качестве достоверного критерия значимости считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным результатам исследования в основной группе показатели С-реактивного белка были в 31,7 раза ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной, что указывало на развитие системного воспалительного ответа (Рис. 1). Изменения электролитного баланса крови в исследуемых группах характеризовались повышением концентрации калия соответственно в 1,13 раза

(p<0,05), показатели натрия статистически значимо не изменялись (p>0,05) (Рис. 2). Показатели лактатдегидрогеназы (Рис. 3) и натрийуретического пептида (NT-proBNP) (Рис. 4) были соответственно в 2,3 раза (p<0,001) и в 48 раза (p<0,001) выше, чем в контрольной группе.

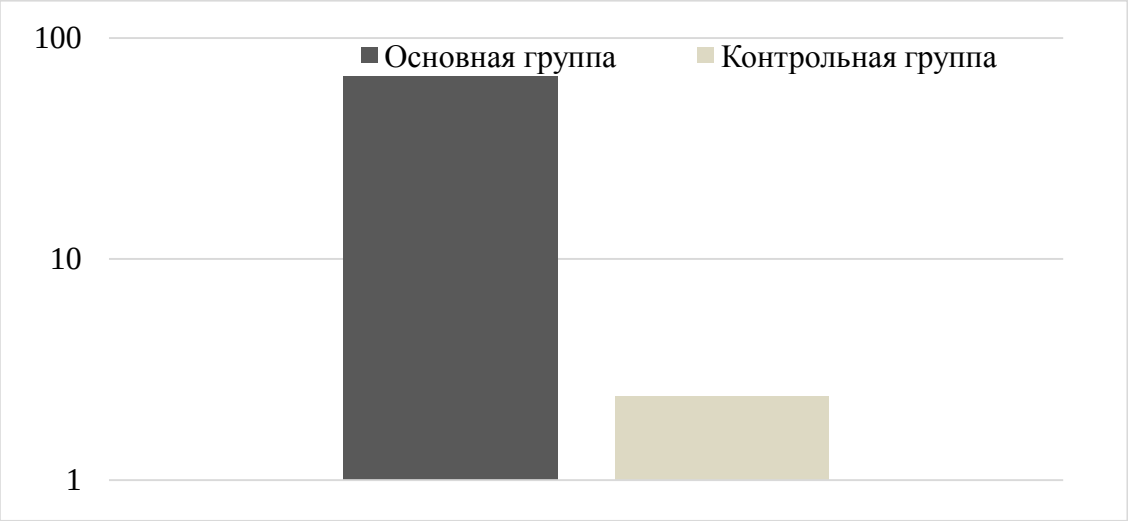

Рис. 1. Показатели С-реактивного белка (мг/л) в крови больных исследуемых групп.

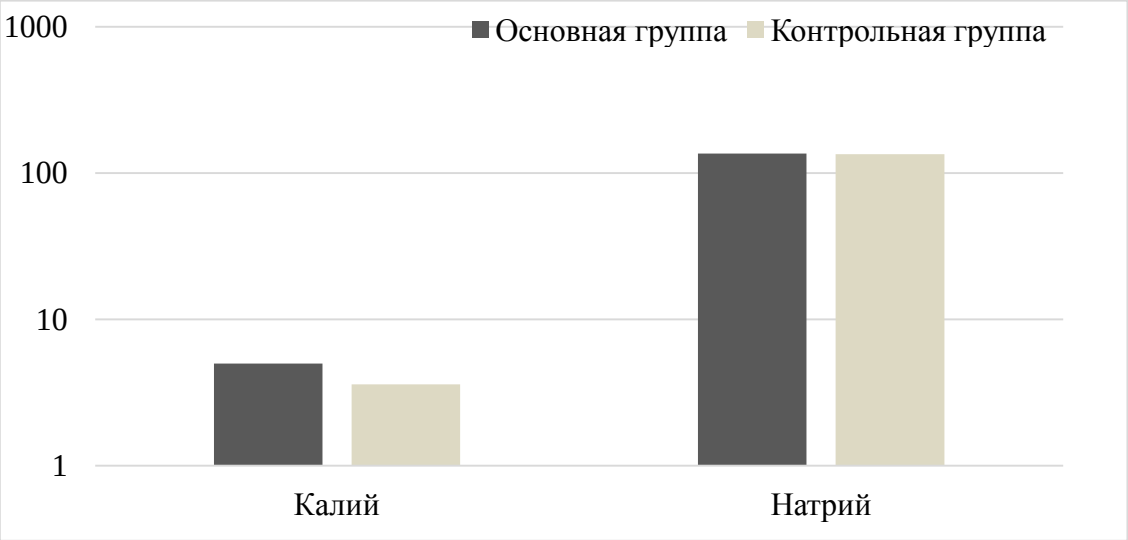

Рис. 2. Показатели калия и натрия (ммоль/л) в крови больных исследуемых групп.

Согласно электрокардиографическим исследованиям у 66,5% пациентов были диагностированы нарушения процессов реполяризации миокарда левого желудочка, у 3,4 % - ишемические изменения, что проявлялось в виде подъёма сегмента ST.

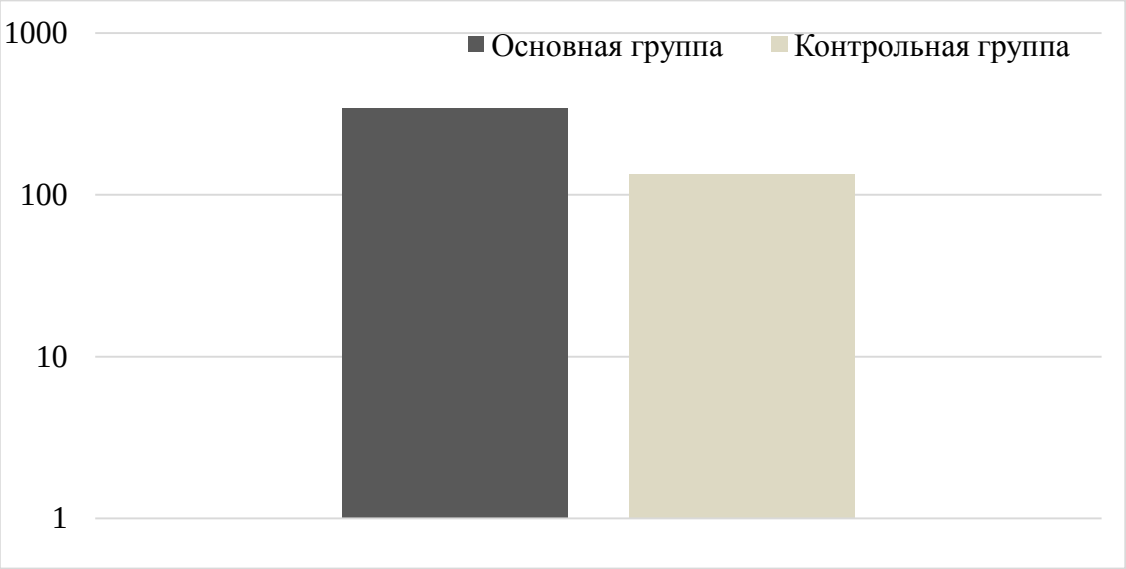

Рис. 3. Показатели лактатдегидрогеназы (ед/л) в крови больных исследуемых групп.

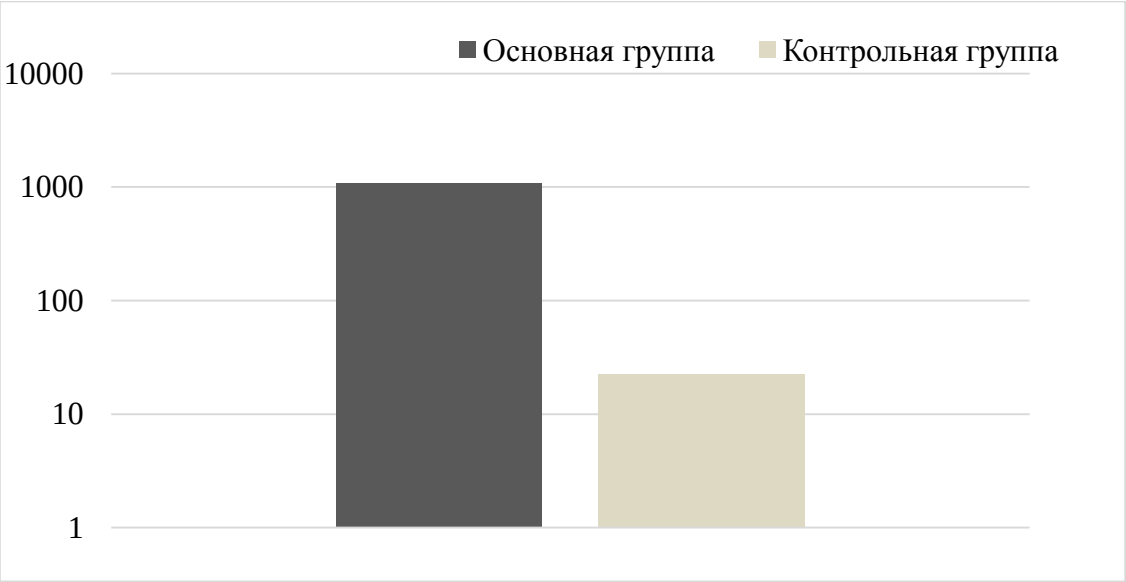

Рис. 4. Показатели NT-proBNP (пг/мл) в крови больных исследуемых групп.

Заключение.

COVID-19 является причиной первичной кардиальной патологии у 12,7% больных, что проявляется в развитии системного воспалительного ответа, метаболического и электролитного дисбаланса, провоцирующего механическую и электрическую нестабильность миокарда

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.75, Iss.18. P.2352–2371. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031

2. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review // Clin. Microbiol. Infect. 2021. Vol.27, Iss.9. P.1250–1261. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.015

3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol.323, Iss.11. P.1061–1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585

4. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang et al. // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

5. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

6. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V.O. Puntmann et al. // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.11. P.1265–1273. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557

7. Basso C., Leone O., Rizzo S., de Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C, Bois M.C., Lin P.T., Maleszewski J.J., Stone J.R. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study // Eur. Heart. J. 2020. Vol.41, Iss.39. P.3827–3835. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664

8. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study / B. Hanley et al. // Lancet Microbe. 2020. Vol.1, Iss.6. P.e245–e253. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30115-4

9. Bao C., Liu X., Zhang H., Li Y., Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Radiol. 2020. Vol.17, Iss.6. P.701–709. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006

М.А. Архипова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ВЛИЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ВРАЧЕЙ-ПСИХИАТРОВ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Проведен анализ исследований ведущих специалистов в области изучения факторов риска врачебной деятельности. В результате проделанной было выделено 4 группы факторов риска врачебной деятельности в психиатрии. Ухудшение адаптации отмечается среди врачей- психиатров со стажем более 20 лет в виде таких черт, как эмоциональная напряженность, повышенная сосредоточенность на отклонениях, как в плане межличностных отношений, так и в сфере самочувствия в виде чрезмерного внимания к функциям собственного организма.

Ключевые слова: факторы риска врачебной деятельности, оценка условий труда, врачи-психиатры.

M.I. Arkhipova
Amur state medical academy, Blagoveshchensk

IMPACT OF PROFESSIONAL ACTIVITIES ON THE HEALTH INDICATORS OF PSYCHIATRISTS IN THE AMUR REGION

The analysis of studies of leading experts in the field of studying risk factors in medical practice was carried out. As a result of the work done, 4 groups of risk factors for medical practice in psychiatry were identified. Deterioration of adaptation is noted among psychiatrists with more than 20 years of experience in the form of such features as emotional tension, increased focus on deviations, both in terms of interpersonal relationships and in the field of well-being in the form of excessive attention to the functions of one's own body.

Key words: risk factors for medical practice, assessment of working conditions, psychiatrists.

По статистическим данным, заболеваемость медицинского персонала учреждений здравоохранения России на протяжении последних лет остается на высоком уровне. Ежегодно 220 тысяч медицинских работников временно теря-

ют трудоспособность, 76% из них имеют хронические заболевания, и только 40% состоят на диспансерном учете. Высокий уровень заболеваемости среди медиков в первую очередь связан с условиями труда, которые характеризуются высокой стрессогенностью, наличием психоэмоциональных проблем, интеллектуальной, нервно-эмоциональной и физической нагрузкой [1]. В процессе трудовой деятельности медработники подвергаются воздействию различных химических веществ, антибиотиков, биологических агентов, а также факторов трудового процесса, которые при несоблюдении гигиенических требований могут привести к возникновению профессиональных заболеваний и потере трудоспособности. Несмотря на выявленные факторы производственной среды и определение классов вредности, тяжести и напряженности труда врачей, малоизученными остаются взаимосвязи показателей здоровья врачей [2].

Целью данной работы было определение факторов риска врачебной деятельности в психиатрии.

Материалы и методы

Для выявления и конкретизации факторов риска был проведен анализ исследований ведущих специалистов в области изучения факторов риска врачебной деятельности: Э.М. Асамбаева, Т.И. Галако, Е.В. Ермолаева, А.Б. Искандирова, Ю.А. Куперякова, В.Л. Малыгина, Т.В. Недуруева, Л.А. Павлова, Е.Е. Пахтусова, И.С. Сук. В результате проделанной аналитической работы было выделено 4 группы факторов риска врачебной деятельности в психиатрии (таблица 1). Сформированы классы (подклассы) условий труда согласно занимаемой должности специалистов (таблица 2).

Таблица 1

Группы факторов риска врачебной деятельности в психиатрии

Класс	Характеристика факторов риска	Факторы риска
Физические	Световая среда	Класс 2 (допустимый): - освещенность рабочей поверхности
Химические	Содержание аллергенов в воздухе на рабочих метах	Класс 2 (допустимый): - витамины (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин) - дезинфицирующие растворы - синтетические моющие средства - другие лекарственные средства

Бактериологические	Возбудители внутрибольничных инфекций	Класс 3 (вредный), подкласс 3.3: - возбудители бактериальной природы -возбудители вирусной природы - простейшие
Нервно-эмоциональные	Напряженность трудового процесса	Класс 2 (допустимый): - психоэмоциональное напряжение - посменная работа - профессиональный стресс
	Тяжесть трудового процесса	Класс 2 (допустимый): - вынужденное положение тела

Таблица 2

Классы (подклассы) условий труда согласно занимаемой должности специалистов

Профессия/ должность	Классы (подклассы) условий труда					Итоговый класс (подкласс) условий труда
	Химический	Биологический	Световая среда	Тяжесть трудового процесса	Напряженность трудового процесса	
Заведующий отделением	2	3.3	2	-	2	3.3
Врач-психиатр	2	3.3	2	-	2	3.3
Медицинская сестра процедурная	2	3.3	2	2	-	3.3
Медицинская сестра палатная	2	3.3	2	2	-	3.3
Санитарка	2	3.3	-	2	-	3.3

Результаты

По результатам проведения специальной проверки условия труда были классифицированы как вредные (3 степени). Это условия труда, при которых вредные или опасные производственные факторы способны вызвать стойкие функциональные изменения в организме работника. Они приводят к появлению и развитию профессиональных заболеваний легкой и средней степени тяжести (с потерей профессиональной трудоспособности) в период трудовой деятельно-

сти, к росту хронической (профессионально обусловленной) патологии. Однако, роль напряженности трудового процесса оценена недостаточно высоко. Именно она обусловливает наибольшую тяжесть профессиональность деятельности у работников психиатрической помощи.

Для группы психиатрического профиля отмечены статистически достоверные более высокие уровни выраженности всех субфакторов синдрома профессионального выгорания по сравнению с группой соматического профиля. Ухудшение адаптации отмечается среди врачей- психиатров со стажем более 20 лет в виде таких черт, как эмоциональная напряженность, повышенная сосредоточенность на отклонениях, как в плане межличностных отношений, так и в сфере самочувствия в виде чрезмерного внимания к функциям собственного организма. У медсестер отмечалась тенденция к сглаживанию имеющихся психологических трудностей, компенсация негативных черт с увеличением стажа работы. Большой процент условно недостоверных профилей указывали на отсутствие откровенности, стремление скрыть дефекты своего характера. В группе медработников терапевтического профиля изменения личностных характеристик имеются, но выражены они не столь значительно: процент акцентуированных шкал в группе врачей в зависимости от стажа возрастает всего на 3% , что значительно ниже психиатров - на 18%.

Заключение

Диагностика профессиональных заболеваний у медицинских работников не отражает ее истинного уровня. Это может быть связано, во-первых, с недостаточной изученностью факторов профессионального риска, слабой информированностью о вредных профессиональных факторах и их влиянии на здоровье медицинских работников, а во-вторых, - со слабой организацией медицинского обслуживания медиков, их тенденцией к самолечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тульчинская А.В. Эпидемиологические и клинико-иммунологические аспекты профессиональных аллергических заболеваний у медицинских работников: автореф. дисс… канд. мед. наук по специальности 14.02.04. Екатеринбург, 2017. С. 5-6.

2. Рослая Н.А., Плотко Э.Г., Лебедева А.В. Влияние факторов профессионального риска на состояние здоровья медицинских работников Свердловской области // Вестник РГМУ, 2013. №5-6. С.129.

М.А. Архипова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОГО АУТИЗМА

В статье представлены 2 клинических случая атпичного аутизма у молодых людей 18 лет. Эти клинические случаи представляют интерес как пример ошибочно установленного клинического диагноза и демонстрирует проблемы дифференциальной диагностики атипичного аутизма и умственной отсталости.

Ключевые слова: атипичный аутизм, умственная отсталость, расстройство аутистического спектра.

M.I. Arkhipova
Amur state medical academy, Blagoveshchensk

CLINICAL CASE OF ATYPICAL AUTISM

The article presents 2 clinical cases of atypical autism in young people aged 18 years. These clinical cases are of interest as an example of an erroneous clinical diagnosis and demonstrate the problems of differential diagnosis of atypical autism and mental retardation.

Key words: atypical autism, mental retardation, autism spectrum disorder.

Расстройства аутистического спектра у детей привлекают все большее внимание врачей общей практики, что обусловлено уточнением диагностических критериев и признанием факта существования атипичного аутизма, который является синдромом различных заболеваний [1] и, в отличие от первичного аутизма, сопровождается снижением интеллекта, эпилепсией и очаговыми неврологическими симптомами [2]. Сегодня в России только 536 человек старше 18 лет сохранили свой официальный диагноз «аутизм», что связано с проблемой, к какой рубрике МКБ-10 относится аутизм у взрослых.

Актуальность проблемы обусловлена следующими факторами:

1) первичная диагностика аутизма слабо развита, так как врачи первичного звена – участковые педиатры и неврологи – не распознают симптомы данного заболевания и своевременно не направляют ребенка к психиатру для получения специализированной помощи;

2) ребенок с аутизмом имеет ряд особенностей соматического и невроло-

гического статуса, поэтому помимо систематического наблюдения психиатра он должен получать квалифицированную помощь других специалистов, заключающуюся как в обследованиях, так и в лечении;

3) аутизм – сложное расстройство психического развития, требующее междисциплинарного подхода, взаимодействия и взаимопонимания врачей различных специальностей [3].

Клинический случай 1. Больной Я., 18 лет, доставлен скорой медицинской помощью (СМП) в приёмный покой Амурской областной психиатрической больницы (АОПБ) в 2022 г. с диагнозом: F71.1 «Умственная отсталость умеренная: значительное нарушение поведения, требующее ухода и лечения».

Анамнез жизни: уроженец Амурской области. Ребенок от 2-й беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания с 30 недель. Роды 1-е в срок. Вес при рождении 3020 грамм, закричал сразу. По шкале Апгар 9/10 баллов. Из роддома выписан на 9-е сутки. До 1,5 месяцев развивался без особенностей, затем появились раздражительность, моторное возбуждение, нарушился сон. С детства наблюдался у невролога с диагнозом: «Резидуальная энцефалопатия. Задержка психо-речевого развития. Синдром гипердинамический». Учился во вспомогательной школе с 1 класса, закончил 9 классов по программе 8 вида на домашнем обучении. Увлекается музыкой.

Анамнез заболевания: на учёте у врача-психиатра состоит с 2011 г., с диагнозом: «Умственная отсталость в степени дебильности с элементами аутизма». Являлся инвалидом детства, в настоящее время установлена инвалидность 2 группы. Принимал рисполепт, неулептил, клопиксол без динамики. Со слов родителей в настоящее время больного лишают дееспособности, несколько дней назад на дому осмотрен комиссией амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз. Данное ухудшение психического состояния в течение недели: нарушился сон, стал беспокоен, возбужден, агрессивен к родственникам, кричал, кусал себя и окружающих. Родители вызвали СМП, доставлен в приемный покой ОСП. Пациент осмотрен дежурным врачом, госпитализирован в мужское отделение АОБП.

Психический статус: Пациент осмотрен в палате, находится в психомоторном возбуждении, зрительного контакта не поддерживает, взгляд блуждающий, на обращенную речь реагирует не всегда. Контакт малопродуктивный, на вопросы практически не отвечает, внимание на собеседника не обращает. Постоянно в движении, неусидчив, громко кричит, называет себя Маша, зовет Мишу. Проявляет негативизм к осмотру, госпитализации, вследствие чего невозможно оценить уровень ориентировки, темп мышления, интеллектуальный

уровень. Сведений о себе не дает. Критики к своему состоянию и заболеванию нет, называет себя в женском роде, постоянно рвется к дверям, на устную коррекцию не реагирует. Внешне опрятен (за счёт помощи мед. персонала). Сознание не нарушено, аутопсихическая ориентировка частично сохранена, в месте, времени дезориентирован. Контакт малопродуктивен, на поставленные вопросы отвечает не всегда, иногда повторяет слова из заданных вопросов, либо что-то говорит не по существу. Активной психопатологической продукции не выявлено. Мышление малопродуктивное, конкретное. Внимание отвлекаемое, трудноконцентрируемое. Эмоционально неадекватен, лабилен. Фон настроения ровный. В поведении спокоен, ходит по коридору отделения, либо проводит время в пределах постели, контакты с другими пациентами затруднены в связи с заболеванием пациента. Критика отсутствует.

Заключение клинического психолога: в экспериментально-психологическом исследовании установлен олигофренический симптомокомплекс (тяжелый). Уровень интеллектуального развития в формально - числовом выражении оценивается в рамках уровня тяжелой умственной отсталости в степени резко выраженной имбецильности IQ 30. Установлены особенности мыслительной деятельности: ведущим является регресс высших психических функций: речи моторики, неспособность к продуктивной интеллектуальной деятельности за рамками собственных аутистических интересов. Трудности вербализации действий. Познавательная деятельность ограничена возможностью формировать только простейшие представления, абстрактное мышление, обобщение недоступно. Несформированность планирующей функции речи. При возбуждении становится разговорчивым, наблюдается эхолалия, персеверации, вербегерации. Личностные изменения в эмоциональной сфере и поведении: незрелость эмоционально-волевой деятельности, произвольной регуляции поведения, неспособность к волевому усилию. Преобладает аффективная незрелость, неустойчивость, недифференцированность эмоций, недостаточность интереса к окружению, слабость инстинктов, нарушение целенаправленной деятельности; стереотипии, повышенная двигательная активность. В кистях рук отмечаются однообразные движения: битье по подбородку, взмахи руками как крыльями.

Клинический случай 2. Больной М., 18 лет был направлен врачом-психиатром поликлиники на стационарное лечение в мужское отделение АОПБ, с целью подбора поддерживающей медикаментозной терапии с диагнозом F70.0 «Умственная отсталость легкой степени с указанием на отсутствие или слабую выраженность нарушения поведения».

Анамнез жизни: Родился от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии, хронической внутриутробной гипоксии. Роды в срок, осложненные слабостью родовой деятельности и тугим обвитием пуповиной вокруг шеи. Вес при рождении 3130 грамм, оценен по шкале Апгар 6/7 балла. С раннего возраста отставал в психическом развитии от сверстников, наблюдался у врача-невролога. По решению психолого-медико-педагогической комиссии посещал специализированные детские образовательные учреждения для детей с нарушениями интеллекта. До 9 класса обучался по общеобразовательной адаптированной программе 8 вида, справлялся с программой слабо.

Анамнез заболевания: состоит на учёте у врача-психиатра с диагнозом F70 с 2009 года, инвалид 2 группы. Лечение получает амбулаторно (неулептил 2 раза в день, рисполепт 2,0 по 1/2 табл утром и вечером). Состояние ухудшилось в течение года. Со слов отца, поведение сына изменилось, стал раздражительным, агрессивным, в случае недовольства может портить имущество в квартире, бить посуду, швырять вещи, бить себя по голове. В последнее время стал избегать вербального контакта с родственниками, большую часть времени находится в наушниках, все общение сводилось к требованиям чего-либо. Амбулаторное лечение, по мнению отца, результата не принесло, в связи с чем обратились к участковому психиатру с просьбой о госпитализации.

Психический статус: Сознание ясное. Внешне опрятен за счет ухода отца. Сидит на кушетке, сжавшись, сгорбившись, закрывает уши руками, со слов отца делает это из-за того, что «его тревожат громкие звуки и окружающие шумы». Зрительный контакт избегает. Походка неустойчивая. Контакт малопродуктивен, на вопросы отвечает не всегда в плане заданного, порой скороговоркой, трудно разобрать слова. На вопрос где находится, ответил «здесь, в палате», точное место нахождения не знает. На вопрос, зачем бьешь себя по голове, ответил: «мне приказывают, отец приказывает, в голове голос его». Бредовые идеи не звучат. Мышление ускорено по темпу, конкретное. Аналитико-синтетические связи развиты слабо. Уровень общей осведомленности низкий. Память механическая. Эмоционально неадекватен. Фон настроения неустойчив, раздражителен. Волевые побуждения снижены, ограничены удовлетворением бытовых потребностей. В поведении на момент осмотра напряжен, периодически бьет себя по голове кулаком. Критики нет.

Заключение клинического психолога: по результатам экспериментально-психологического обследования выявлены признаки органического симптомокомплекса выраженной степени: Уровень интеллекта составляет по тесту Равена 59, соответствует легкой умственной отсталости в степени умеренно выра-

женной дебильности. Установлены значительные нарушения эмоционально-волевой и поведенческой сферы: захвачен эмоциями и аффектами, что свидетельствует о преобладании аффективных процессов над другими психическими процессами. Суженность сознания, импульсивность и отсутствие контроля. Эмоциональная черствость, отсутствие желания поддерживать эмоциональный контакт. испытывает страх любых перемен. Нарушена способность к социальному контакту. Испытывает панические атаки при внезапных изменениях в окружающем мире: резких звуках, появлении яркого света. При общении беспокоен, совершает беспорядочные движения, теребит одежду, мелкие предметы. неосознанно трогает лицо или другую часть тела. поведенческие особенности проявляются в повторяющихся нецеленоправленных действиях; совершает одинаковые действия, стереотипии, постоянно закрывает уши. Безэмоциональный, отрешенный.

Заметно специфическое восприятие чувственных впечатлений, слуховых тактильных. Возможна трансформация в тревожно-мнительные черты, навязчивости, депрессивно-ипохондрические нарушения, отклоняющееся поведение. Психосоматические расстройства, болезненно заостренные черты трансформируются в шизоидные проявления, кататонические симптомы, аутичность, а отклоняющееся поведение характеризуется социальной дезадаптацией, полной пассивностью, замкнутостью.

Заключение. Эти клинические случаи демонстрируют проблемы дифференциальной диагностики и установления клинического диагноза из группы расстройств аутистического спектра. Это происходит в виду редкой встречаемости нозологий и недостаточной осведомленности практикующих врачей о расстройствах аутистического спектра в целом и атипичном аутизме, в частности. В пользу диагноза F84.1 Атипичный аутизм свидетельствует отсутствие у пациентов выраженных стереотипий и нарушений коммуникации. Возраст манифестации аутичной симптоматики так же не совпадает с возрастом манифестации детского аутизма. Атипичный аутизм часто встречается в сочетании с умственной отсталостью, но диагнозом выбора в данных случаях должен стать именно аутистический спектр, так как оба пациента демонстрируют нарастание негативной симптоматики, характерной для атипичного аутизма при синдроме Ретта (кататоническая стадия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Симашкова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2006. С.44.

2. Башина В.М., Красноперова М.Г., Симашкова Н.В. Классификация расстройств аутистического спектра у детей // Аутизм и нарушения развития, 2003. №2. С.2–9.

3. Бобылова М.Ю., Винярская И.В., Быстрова К.Ю., Нароваткина Ю.К. Атипичный аутизм у детей: особенности соматоневрологического статуса и амбулаторного наблюдения врачом общепедиатрического профиля // Журнал детской неврологии, Т.8-9, 2013-2014. №4,1. С.42-43.

А.А. Федорова, Э.Э. Абрамкин, Н.В. Меньщикова, канд. мед. наук**,**
И.Ю. Макаров, д-р мед. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ CHOP НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Изучено токсическое действие двукратного введения препаратов, входящих в схему лечения онкологических заболеваний CHOP, приводящее к уменьшению веса и размеров гонад, связанному с массивной потерей половых клеток, сохраняющейся спустя 35 суток. Снижение морфометрических параметров указывает на токсическое действие препаратов, входящих в схему CHOP, вызывающее гибель половых клеток и приводящее к развитию нарушений репродуктивной функции вплоть до развития бесплодия.

Ключевые слова: Неходжкинская лимфома, сперматогенез, протокол лечения CHOP, химиотерапия.

A.A. Fedorova, E.E. Abramkin, N.V. Menshikova, I.Y. Makarov
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

THE EFFECT OF CHOP ON SPERMATOGENESIS

The toxic effect of double administration of drugs included in the CHOP scheme, leading to a decrease in the weight and size of the gonads, associated with massive loss of germ cells, persisting after 35 days, has been studied. A decrease in morphometric parameters indicates the toxic effect of drugs included in the CHOP

scheme, causing the death of germ cells and leading to the development of reproductive function disorders up to the development of infertility.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, spermatogenesis, CHOP, chemotherapy.

За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости онкологическими новообразованиями, как среди взрослых, так и среди детей. Согласно статистике ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, в 2017 году по стране зафиксировано 3,63 млн. случаев онкологических заболеваний, в 2018 году – 3,76 млн. онкобольных, в 2019 году было выявлено 640 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, ввиду чего общая численность состоящих на учёте у онкологов составила 3,92 млн. пациентов. По данным официальной российской статистики, за период с 2014 по 2019 гг. «грубый» показатель заболеваемости вырос с 388,9 до 442,9 [1]. По данным 153 регистров злокачественных новообразований в 62 странах, заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин. Расчётные данные для человечества среди европейского населения в возрастной категории 0 – 85 лет, свидетельствуют о том, что порядка 55% злокачественных новообразований приходится на мужской пол, оставшиеся 45 на женский [2].

К сожалению, возросла и детская заболеваемость неуклонно растет. Ежегодно у детей до восемнадцатилетнего возраста выявляют до 20 тыс. случаев рака, при чём если обратить внимание на возрастную категорию 1 – 5 лет, то на них приходится порядка 15 тыс. случаев. Так в детском возрасте наибольшая частота онкологических заболеваний приходится на лимфобластный лейкоз и равна 29%, следом расположились опухоли центральной нервной системы – 23%, лимфомы – 12% [3].

Однако на сегодняшний день уже доказана возможность излечения большинства злокачественных новообразований, посредством внедрения зарекомендовавших себя противоопухолевых схем лечения, включающих сочетание препаратов, с различным токсическим эффектом и механизмом действия. Несмотря на снижение смертности населения, современные противоопухолевые препараты отличаются высокой степенью агрессивности, ведь воздействие, оказываемое препаратами данной категории, оказывается не только на участки малигнизации, но и на здоровые ткани. Это связано с тем, что механизм действия противоопухолевых препаратов направлен на блокировку быстрого роста и деления опухолевых клеток. Кроме опухолевых клеток, также происходит повреждение клеток слизистых оболочек полости рта и желудочно – кишечного тракта, костного мозга, репродуктивной системы и волосяных фолликулов,

кроме этого, возможно повреждение практически всех нормальных структур организма[4].

Целью данной работы было изучение токсического действия химиопрепаратов входящих в протокол лечения CHOP на сперматогенез.

Материалы и методы

На базе кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, проведено исследование по изучению влияние лечения по протоколу CHOP на сперматогенез, в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в иных научных целях» от 18.03.1986 г. и с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА.

Эксперимент проводили на 18 белых половозрелых лабораторных самцах крыс Rattus norvegicus, для изучения действия двукратного введения препаратов CHOP на сперматогенез. Животные были разделены 2 группы: первая группа – контроль (интактные крысы), вторая - 15 крыс в возрасте 90 суток, получавших внутрибрюшинно комплекс препаратов, входящих в CHOP. Животных изучали на 7-ые, 14-ые, 21-ые, 28-ые и 35-ые сутки.

Для достижения поставленной цели половозрелым крысам (самцам), входившим во вторую группу, внутрибрюшинно вводили комплекс CHOP: Циклофосфан (Cyclophosphamide, «Бакстер Онкология ГмбХ» Германия) - 21 мг/кг, Доксорубицин (Doxorubicin, «Верофарм» Россия) - 2,1 мг/кг, винкристин (Verovincristin, «Верофарм» Россия) - 0,04 мг/кг и преднизолон (2,1 мг/кг). Выбранная доза является 1/5 LD50. Выбор данной схемы химиотерапии был обусловлен тем, что данные препараты являются базовыми и входят в большинство современных схем лечения злокачественных заболеваний.

Все лабораторные животные содержались в одинаковых условиях вивария ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Отпрепарированные семенники (по отдельности правый и левый) взвешивали на торсионных весах. Затем семенники фиксировали в нейтральном 10% забуференном формалине в течение нескольких суток в зависимости от размера органов. После фиксации осуществляли проводку материала по общепринятой методике. Затем материал заливали в парафиновые блоки, ориентируя фрагменты параллельно плоскости среза. Производили резку готовых блоков на ротационном микротоме. Срезы монтировали на стекла, окрашивали гематоксилином и эозином.

Для оценки патоморфологических изменений семенников производили подсчет аномальных измененных извитых канальцев, а именно канальцев со

слущенным эпителием, разрыхлением, отслоением пласта сперматогенных клеток. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы экспериментальных животных оценивали комплексно с использованием морфологических, морфометрических, статистических методов исследования.

Эвтаназия животных проводилась методом декапитации, с последующим забором крови и семенников.

Результаты

Результаты проведенных исследований показали, что воздействие на крыс первого курса CHOP сопровождается дегенеративными изменениями в семенных извитых канальцах а именно, вакуолизация клеток Сертоли, отслоение оболочки канальцев от эпителия, утончение сперматогенного эпителия, за счет увеличения гибнущих сперматоцит и слущивания их в просвет канальцев, а также слущивание не только отдельных половых клеток, но и большого пласта половых клеток разных клеточных генераций в сперматогенном эпителии крыс.

Второй курс CHOP сопровождался выраженной атипией собственной оболочки канальцев: отслоение от пласта сперматогенных клеток, разрыхление слоев сперматогенного эпителия с последующим полным опустошением канальцев, доля извитых семенных канальцев, содержащих пустоты и расслоения эпителия составила 38,1%.

Снижение концентрации эпидидимальных сперматозоидов экспериментальных животных сопровождалось значительным увеличением числа аномальных форм сперматозоидов (с дефектами головки, шейки, средней части и хвоста) по сравнению с контролем, что также можно связать с нарушением дифференцировки тканевых элементов семенников.

Заключение. В результате исследования удалось изучить токсическое действие двукратного введения препаратов CHOP, приводящее к дегенеративным изменениям сперматогенного эпителия, приводя к уменьшению размера и веса гонад, связанному с массивной потерей половых клеток, сохраняющейся спустя 35 суток. Снижение морфометрических параметров указывает на токсическое действие препаратов, входящих в схему CHOP, вызывающее гибель половых клеток и приводящее к развитию нарушений репродуктивной функции вплоть до развития бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskiy-sbornik/

2. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». Т.1, №4(6), 2015 https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86

3. Steliarova-Foucher, E.; Colombet, M.; Ries, L.A.G.; Moreno, F.; Dolya, A.; Bray, F.; Hesseling, P.; Shin, H.Y.; Stiller, C.A. IICC-3 contributor's International incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study. Lancet Oncol. 2017, 18, 719–731. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9

4. Heinrich, A.; DeFalco, T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function. Andrologia 2019. https://doi.org/10.1111/andr.12703

©2023 г. **Е.Э. Каботов,** аспирант, инженер**, Л.П. Шумилова,** канд. биол. наук
Амурский филиал Ботанического сада-института ДВО РАН, Благовещенск

ФИТОПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ РОДА *DIAPORTHE spp.*

На сегодняшний день исследований о вирулентности и потенциальном участии в развитии болезней растений сои различных представителей грибов рода *Diaporthe* недостаточно. В статье представлены сведения по искусственной инокуляции растений сои сорта Сентябринка тремя штаммами грибов рода *Diaporthe* (*Diaporthe eres* и *D.* sp.). Установлено, что штамм *Diaporhte* sp., выделенный с сои, обладает большей вирулентностью. Остальные штаммы *Diaporthe eres* оказались менее агрессивными по отношению к сое.

Ключевые слова: *Diaporthe*, фитопатогенные грибы, соя.

E.E. Kabotov, **L.P. Shumilova**
Amur Branch of Botanical Garden-Institute of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Blagoveshchensk

PHYTOPATHOGENIC FUNGI OF THE GENUS *DIAPORTHE spp.*

To date, studies on the virulence and potential involvement in the development of soybean plant diseases of various representatives of the fungus of the genus Diaporthe are not enough. The article presents information on the artificial inoculation of soybean plants of the Sentyabrinka variety with three strains of fungi of the genus Diaporthe (Diaporthe eres and D. sp.). It has been established that the Diaporhte sp.

strain isolated from soybean has a higher virulence. Other strains of Diaporthe eres were less aggressive towards soy.

***Key words*: *Diaporthe*,** phytopathogenic fungi, soybean

Увеличение объемов выращивания сельскохозяйственной продукции сопровождается ростом численности фитопатогенных микроорганизмов, в первую очередь грибов, в том числе из рода *Diaporthe*. Представители рода *Diaporthe* широко распространены и известны как сапротрофы, эндофиты и фитопатогены, вызывающие заболевания широкого круга растений [1].

В Амурской области основная возделываемая культура – соя (*Glycine max* (L.) Merr.), область является лидером производства сои в России, на ее территории располагается до 40 % посевов сои страны [2]. В составе патокомплекса возбудителей сои, одними из наиболее вредоносных являются представители рода *Diaporthe*. Оценить распространение на сое грибов комплекса *Diaporthe*/*Phomopsis* на территории Амурской области невозможно из-за отсутствия исследований [3, 4].

В Амурской области встречаются единичные сведения о грибах из рода *Diaporthe* на плодово-ягодных культурах. Изначально в культуре клеток *in vitro* абрикоса, а затем с побегов абрикоса маньчжурского (*Prunus mandshurica* (Maxim.), впервые был выделен и идентифицирован молекулярными методами вид *Diaporthe eres* Nitschke. *D. eres* является патогенным видом для ряда растений из семейств: *Fagaceae, Juglandaceae, Malvaceae, Rutaceae, Ulmaceae, Vitaceae* и др. [1]. Вопрос о патогенности *D. eres* в отношении сои изучен недостаточно. Встречаются единичные работы, доказывающие связь гриба с гниением семян сои. Результаты данных исследований показали, что изоляты комплекса *D. eres* различаются по агрессивности по отношению к сое [5, 6]. Для понимания роли патогенов в протекании заболевания требуются дополнительные исследования в данном направлении.

Цель – оценка фитопатогенности трех штаммов грибов рода *Diaporthe* в отношении сои.

Материалы и методы

Объектами исследования послужили растения сои (сорт Сентябринка) и три штамма грибов рода *Diaporthe*. Штамм № 1: гриб выделен в 2021 г. с растений сои сорта Сентябринка, произрастающих на опытных участках ФГБНУ ФНЦ ВНИИ Сои (Амурская обл., Тамбовский р-н. с. Садовое). Идентифицирован по культурально-морфологическим признакам до рода *Diaporthe* sp. Штам-

мы № 4 и № 5 были выделены с побегов абрикоса и идентифицированы молекулярно-генетическими методами как *D. eres* [7].

Растения сои для инокуляции были выращены в вегетационном домике на базе ВНИИ Сои в 2022 г. Посев производили 30.05.2022 г. Для набивки сосудов использовали почву длительного стационарного опыта института сои.

На стадии формирования бобов проводили заражение здоровых растений сои методом искусственной инокуляции (13.08.2022 г.). В качестве инокулюма использовали агаровые блоки, высеченные из 10-дневной чистой культуры гриба, выращенные на среде Чапека. В качестве контроля использовали агаровые блоки, высеченные из чистой питательной среды, без гриба. Агаровые блоки прикладывали к искусственно созданным повреждениям на стеблях сои. Место ранения дезинфицировали 70 % спиртом, после чего прикладывали агаровый блок площадью 1 см^2, фиксировали ваткой, смоченной в стерильной воде, далее заматывали место повреждения пищевой пленкой. Всего было инокулировано 35 растений. Было заражено по 10 растений сои каждым штаммом, контрольный вариант представлен 5 растениями.

Сбор сои осуществляли 21.09.2022 г. Из фрагментов стеблей, прошедшие поверхностную стерилизацию, повторно выделяли грибы в чистую культуру. Видовую принадлежность, повторно выделенных грибов, определяли по культурально-морфологическим признакам.

Результаты

За вегетационный период на исследуемых растениях не было отмечено симптомов, характерных для заболеваний, вызываемых комплексом *Diaporthe/Phomopsis.* В вследствие чего отбор проб осуществлялся на стадии полной спелости бобов, в конце сентября.

В период сбора образцов на растениях сои наблюдали симптомы в виде некротических пятен на стеблях, особенно в местах инокулирования, усыхание растений и формирование пикнид на поверхности стеблей. Контрольные растения оставались зелеными, чистым, не были усохшими.

На растениях, зараженных штаммом № 1, при визуальном осмотре наблюдали симптомы в виде обширных некротических повреждений ткани выше и ниже места инокуляции. Пикниды на поверхности растений немногочисленны. Наличие обширной площади некротической ткани во всех 10 вариантах и повторное выделение гриба *Diaporhte* sp., отвечает постулатам Коха, что подтверждает его патогенность в отношении сои.

При искусственном заражении растений сои грибами *D. eres* (штаммы № 4 и 5), симптомы поражения были менее выражены. Инокуляция штаммом № 5

сопровождалась некрозами в среднем 1 см. В 100 % случаях гриб *D. eres* колонизировал стебель пикнидами, поэтому повторное выделение гриба наблюдали в 100 %. Во всех вариантах растения имели признаки усыхания.

Симптомы заражения штаммом № 4 также проявлялись в виде некрозов, в среднем около 2 см. Пикнидиальное спороношение на стеблях проявлялась только в 40 % случаях. Наличие более обширных некрозов может свидетельствовать о бо̀льшей агрессивности этого штамма, чем штамма № 5. Из фрагментов с поранением также в 100 % был повторно выделен гриб *D. eres*. Выделить гриб с фрагментов, взятых выше искусственного повреждения, не удалось. Из растений контрольного варианта грибы рода *Diaporhte* не выделены.

Заключение

Согласно полученным результатам, была доказана патогенность *Diaporhte* sp. по отношению к сое сорта Сентябринка (штамм № 1), о чем свидетельствуют подтвержденные постулаты Коха. При искусственном заражении растений сои штаммами № 4 и № 5 из фрагментов с поранением в 100 % случаях выделяли *Diaporthe eres*, что подтверждает его жизнеспособность на данном субстрате. Однако, невысокий процент выделения гриба из фрагментов, взятых выше места инокуляции, не доказывает его патогенность в отношении сои. Для подтверждения патогенности *D. eres* и уточнения его филогенетической специализации необходимо провести дополнительные фитопатологические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. The genus Phomopsis: Biology, applications, species concepts and names of common phytopathogens / D., Udayanga, X., Liu, E.H.C., McKenzie et al. // Fungal diversity. 2011. Vol. 50, №1. P. 189-225. DOI: 10.1007/s13225-011-0126-9.

2. Амурская область соя: Информационное агентство Зерно Он-Лайн. 2022. URL: https://www.zol.ru/amurskaya-oblast-soya.htm.

3. Ручков Е.Р., Сурина Т.А. Особо опасные грибные болезни сои, имеющие значение для стран-импортеров отечественной продукции // Научные исследования. 2019. №2. С. 38-43.

4. Заостровных В.И., Кадуров А.А., Дубовицкая Л.К., Рязанова О.А. Мониторинг видового состава болезней сои в различных зонах соесеяния // Дальневосточный аграрный вестник. 2018. Т. 48, №4. С. 51-67. DOI: 10.24411/1999-6837-2018-14081. – EDN YUNQTJ.

5. First Report of *Diaporthe eres* Species Complex Causing Seed Decay of Soybean in Serbia / K. Petrović, M. Vidić, L. Riccioni et al. // Plant Disease. 2015. Vol. 99, № 8. Doi:10.1094/PDIS-01-15-0056-PDN.

6. Analysis of the species spectrum of the *Diaporthe*/*Phomopsis* complex in European soybean seeds / B. Hosseini, A. El-Hasan, T. Link et al. // Mycol. Progress. 2020. Vol. 19. P. 455-469. DOI:10.1007/s11557-020-01570-y.

7. Diversity of Endophytic Fungi in Annual Shoots of *Prunus mandshurica* (*Rosaceae*) in the South of Amur Region, Russia / E.V. Nekrasov, L.P. Shumilova, M.M. Gomzhina et al. // Diversity. 2022. №14. P. 1124. DOI: 10.3390/d14121124.

Каботов Е.Э., E-mail: zalu.96@mail.ru

© 2023 г. **Л.С. Кривошлык, О.С. Олифирова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

СОВРЕМЕННЫЕ ЭНДОВИДЕОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ АХАЛАЗИИ КАРДИИ

Представлен метод оперативного лечения 5 пациентов с диагнозом ахалазия кардии – эндовидеоскопическая эзофагокардиомиотомия с эзофагокардиогастропластикой в модификации по Т.А.Суворовой. Описана методика операции. Получены хорошие ближайшие результаты оперативного лечения, подтвержденные эндоскопическим и рентгенологическим исследованиями.

Ключевые слова: ахалазия кардии, эндовидеоскопия, эзофагокардиомиотомия, эзофагокардиогастропластика

L.S. Krivoshlyk, O.S. Olifirova

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

MODERN ENDOVIDEOSCOPIC METHODS IN THE TREATMENT OF ACHALASIA CARDIA

A method of surgical treatment of 5 patients diagnosed with achalasia of the cardia is presented - endovideoscopic esophagocardiomyotomy with esophagocardio-

gastroplasty in the modification according to T.A. Suvorova. The operation technique is described. Good short-term results of surgical treatment were obtained, confirmed by endoscopic and X-ray studies.

Key words: achalasia cardia, endovideoscopy, esophagocardiomyotomy, esophagocardiogastroplasty.

Ахалазия кардии (АК) представляет собой идиопатическое заболевание, причиной развития которого является воспаление и дегенерация межмышечных сплетений, приводящих к потере постганглионарных тормозящих нейронов, необходимых для расслабления нижнего пищеводного сфинктера и перистальтических сокращений пищевода [1]. Распространенность АК, по данным мировой статистики, составляет 0,6-2 случая на 100 000 населения или 3-20% в структуре всех заболеваний пищевода [2].

В Российской Федерации наиболее распространена классификация по 4 стадиям заболевания (Б. В. Петровский, 1973) [3]: I стадия (начальная) – функциональный непостоянный спазм кардии без расширения пищевода; II стадия – стабильный спазм кардии с нерезко выраженным расширением пищевода (до 4–5 см) и усиленной моторикой стенок; III стадия – рубцовые изменения (стеноз) мышечных слоев с выраженным расширением пищевода (до 6–8 см), нарушениями тонуса и перистальтики; IV стадия – резко выраженный стеноз кардии со значительной дилатацией (более 8 см), удлинением, S-образной деформацией пищевода, эзофагитом и периэзофагитом.

Показанием к оперативному лечению являются III и IV стадии. Основным признанным оперативным методом лечения АК, является продольная кардиомиотомия, предложенная Э. Геллером более 100 лет назад, которую сочетают с антирефлюксными операциями [4]. В последние годы в связи с внедрением видеотехники стало возможным выполнение миниинвазивных операций – видеолапароскопической кардиомиотомии по Геллеру чаще с фундопликаций по J. Dor [5, 6, 7].

В историческом аспекте одним из способов закрытия мышечного дефекта в области пищевода и кардии является оригинальная эзофагокардиогастропластика, предложенная Т.А. Суворовой в 1957 году через торакальный доступ. Ее отличие заключается в том, что дефект в мышечном слое пищевода и кардии, полученный в результате кардиомиотомии, закрывают передней стенкой желудка, которую подшивают к его краям в виде треугольной складки [8]. Техническими преимуществами операции являются: надежное закрытие образовавшегося дефекта однородной тканью, выполняющей роль спейсера, препятству-

ющего рестенозу; формирование острого угла Гиса, что уменьшает возможность рефлюкс-эзофагита в послеоперационном периоде [9].

В хирургическом отделении Амурской областной клинической больницы модификация операции Т.А. Суворовой через срединный лапаротомный доступ успешно применялась с 70-х годов 20-го века. В течение последних лет в связи с широким внедрением видеолапароскопии в хирургическую практику осваивается методика эндовидеоскопической эзофагокардиомиотомии с эзофагокардиогастропластикой в модификации по Т.А.Суворовой у пациентов с ахалазией кардии.

Целью исследования явилось изучить возможности и ближайшие результаты применения эндовидеоскопической эзофагокардиомиотомии с эзофагокардиогастропластикой в модификации по Т.А.Суворовой у больных с АК.

Материалы и методы

В 2022 г. прооперировано 5 пациентов с АК в возрасте от 40 до 70 лет, из них 4 женщины и 1 мужчина. У 3-х больных имела место АК 3-й и у 2-х – 4-й степени по Б.В.Петровскому. Всем пациентам проведена эндовидеоскопическая эзофагокардиомиотомия с эзофагокардиогастропластикой в модификации по Т.А.Суворовой. Выполнялось общеклиническое обследование, а также эндоскопическое и рентгенологическое исследование пищевода в до- и послеоперационном периоде.

Результаты

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение. Пациентка К., 42 года, поступила в хирургическое отделение АОКБ на плановое оперативное лечение с диагнозом: ахалазия кардии 4 степени. Жалобы при поступлении: на снижение массы тела на 15 кг, затруднение прохождения пищи по пищеводу, срыгивание съеденной пищей. Анамнез в течение 5 лет, заболевание связывает с перенесенным стрессом. ФГДС: признаки эзофагита, циркулярное сужение пищевода в н/трети, непроходимое для эндоскопа. Рентгенография пищевода с контрастированием: расширение просвета пищевода, «S» образная форма пищевода. Конусовидное сужение в области нижнего пищеводного сфинктера. Замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок.

Выполнена операция: эндовидеоскопическая эзофагокардиомиотомия с эзофагокардиогастропластикой по Т.А.Суворовой. На операции: пищевод в н/трети расширен до 6см, в кардиальном отделе резко сужен. Произведена эзофагокардиомиотомия на протяжении 5 см. Пищевод для зонда 2 см свободно проходим. Дно желудка фиксировано к краям образовавшегося дефекта мы-

шечного слоя 6 х 5 см пищевода узловыми атравматическими швами. Ближайший послеоперационный период гладкий. Пациентка питалась самостоятельно со 2-го дня, прохождение пищевого комка безболезненное, срыгивания нет.

Контрольная эндоскопия на 6-е сутки: пищевод свободно проходим для эндоскопа. Рентгеноскопия: свободное поступление контраста из пищевода в желудок. Прогноз для жизни благоприятный. Выписана из стационара на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

У всех оперированных больных отмечалось гладкое течение послеоперационного периода с аналогичными результатами клинических проявлений, а также эндоскопии и рентгеноскопии. Осложнений не отмечено. Койко-день составил от 5до 7 дней.

Заключение

Таким образом, малоинвазивная хирургическая операция – видеолапароскопическая эзофагокардиомиотомия с эзофагокардиогастропластикой по Т.А.Суворовой успешно зарекомендовала себя в качестве метода, основанного на операции Геллера при ахалазии кардии. Ближайшие результаты показали, что ее применение сокращает срок стационарного этапа лечения пациентов с АК и минимизирует риск развития послеоперационных осложнений. Дальнейшие исследования отдаленного послеоперационного периода позволят продемонстрировать насколько этот метод оперативного лечения может рассматриваться в качестве альтернативного при хирургической коррекции АК по сравнению с наиболее часто применяемыми методами фундопликации (J. Dor, A.Toupet, R.Nissen).

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсютина Ю.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, №5. С. 4-12.

2. Гасанов А.М., Алиев Н.А., Даниелян Ш.Н. Ахалазия кардии. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. №2. С. 72-77. doi.org/10.17116/hirurgia201902172

3. Галлямов Э.А., Ерин С.А., Агапов М.А., Горбачева И.В., Юркулиев Н.А., Гололобов Г.Ю., Гадлевский Г.С., Косяков Н.А., Чичерина М.А., Бурмистров А.И., Саруханян И.Г. Ахалазия кардии: особенности диагностики и эффективные методы лечения. Обзор. // Хирургическая практика. 2020. №3. С. 36-43. doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-36-43

4. Бурмистров М.В., Бакиров М.Р., Шарапов Т.Л., Сигал Е.И. История хирургического лечения ахалазии кардии: от операции Геллера до пероральной эндоскопической миотомии // Практическая медицина. 2018. Т.16, №7. С. 15-20.

5. Ганков В.А., Цеймах Е.А., Багдасарян Г.И., Андреасян А.Р., Маслико-ва С.А. Отдаленные результаты после видеоэндоскопической кардиомиотомии по Геллеру с фундопликацией по Дор у пациентов со 2-4 стадиями ахалазии кардии // Хирургическая практика. 2021. 3. С. 40–49. doi:10.38181/2223-2427-2021-3-40-49

6. Scott P. D., Harold K. L.,Heniford R.B.T., Jaroszewski D. E. Results of laparoscopic Heller myotomy for extreme megaesophagus: an alternative to esophagectomy // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2009. Vol. 19, N 3. P.198-200. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03784

7. Del Grande LM, Herbella FAM, Patti MG, Schlottmann F. One size fits all: laparoscopic Heller's myotomy for the treatment of achalasia irrespective of the degree of dilatation // Mini-invasive Surg. 2017. N 1. P. 121-125. doi: 10.20517/2574-1225.2017.23

8. Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л. Ахалазия кардии. М.: Медицина, 1976.

Т.А. Лучникова, канд. мед. наук, **О.Б. Приходько** д-р мед. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ВЛИЯНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Основная цель исследования определить содержание LL-37 у больных с внебольничной пневмонией и степень его влияния на течение пневмонии. У больных, перенесших тяжелое течение пневмонии, уровень LL-37 был достоверно выше, чем в группах со среднетяжелым течением. Таким образом, можно сделать вывод, что низкий уровень LL-37 является плохим прогностическим признаком при тяжелой пневмонии, повышающей смертность.

Ключевые слова: кателицидин, антимикробные пептиды, пневмония.

T.A. Luchnikova, O.B. Prikhodko
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

EFFECT OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES ON THE SEVERITY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The main goal of the study was to determine the content of LL-37 in patients with community-acquired pneumonia and the degree of its influence on the course of pneumonia. In patients who had a severe course of pneumonia, the level of LL-37 was significantly higher than in groups with a moderate course. Thus, it can be concluded that a low level of LL-37 is a poor prognostic sign in severe pneumonia, which increases mortality.

***Key words*:** cathelicidin, antimicrobial peptides, pneumonia.

Антимикробные пептиды (АМП) представляют собой гетерогенную группу молекул, участвующих во врожденном и приобретенном иммунном ответе различных организмов, начиная с прокариот и заканчивая млекопитающими, включая человека. В настоящее время в базе данных (APD) насчитывается 3569 антимикробных пептидов, выделенных из шести царств жизни: 380 выделенных/предсказанных бактериоцинов /пептидных антибиотиков из бактерий, 5 из архей, 8 из протистов, 25 из грибов, 371 из растений и 2600 из животных, включая геном предсказанные и некоторые синтетические пептиды [1]. Основываясь на своей структуре, АМП можно разделить на четыре категории, включая линейный (бычий индолицидин [2]), α-спираль (кателицидин человека LL-37 [3]), β-лист (человек α-дефенсин 6 [4]), а также пептиды α-спирали и β-листа (β-дефензин-2 человека [5]).

Структуры АМП изменяются в зависимости от условий окружающей среды, что связано с изменением гидрофобности и суммарного заряда клеточной мембраны [6]. Некоторые АМП обладают как бактерицидными, так и иммуномодулирующими функциями, например, LL-37 [7], человеческий β-дефензин 2 (hBD2) [8] и птичий β-дефенсин-12 [9]. Во-вторых, АМП могут модулировать провоспалительную функцию. Например, hBD3 может ингибировать опосредованную Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) экспрессию провоспалительных цитокинов на активированных макрофагах в миелоидном факторе дифференцировки 88 (MyD88) и интерфероне-β, индуцирующем адаптер, содержащий домен рецептора Toll/интерлейкина-1. TRIF)-зависимые сигнальные пути [10]. Кроме того, человеческий β-дефенсин DEFB126 продемонстрировал высокую связывающую и нейтрализующую способность ЛПС, поэтому он может ингибировать индуцированные ЛПС воспалительные цитокины, такие как

ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, в макрофагах [10]. Кателицидин человека LL-37 влияет на дифференцировку Т-клеток, индуцируя Th17 и подавляя дифференцировку Th1 во время воспаления [11].

Целью данной работы явилось изучения концентрации кателицидина у больных внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести заболевания.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 90 больных с клинико-лабораторными признаками внебольничной пневмонией. Все пациенты находились на госпитализации в специализированных отделениях пульмонологии. Средний возраст пациентов составил 58,5±1,85 лет. В динамике проводился следующий объем обследования: опрос и осмотр пациента, рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, оценка состояния с использованием шкалы SMART-COP, клинический анализ крови, общий анализ мочи, забор венозной крови для проведения лабораторной диагностики (показатели системного воспаления, кателицидина), газовый состав крови с электролитным составом, пульсоксиметрия.

Забор венозной крови осуществляли в объёме 9 мл в вакуумные пробирки. Далее производили центрифугирование и отбор сыворотки или плазмы крови в пробирки типа Эппендорфа и замораживание при температуре -80С. Для определения количественного определения кателицидина (LL-37) (Cloud-clone corp США) использовался метод конкурентного ИФА в сыворотке крови. Микропланшет в наборе сорбирован моноклональными антителами специфичными к LL-37. Конкурентная реакция происходит между LL-37, меченным биотином, немеченым LL-37 (в образцах и контроле) и сорбированным антителами, специфичными к LL-37. После инкубации несвязавшийся конъюгат удаляют отмывкой. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена, добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. Количество связанного конъюгата пероксидазы хрена обратно пропорционально концентрации LL-37 в образце. После добавления ТМБ интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации LL-37 в образце.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10,0 (StatSoft, Inc. 2011. Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартного отклонения (M(SD)) при нормальном распределении данных и использование медианы (Me), верхней и нижней квартилей (Me[Q1;Q3]) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Для оценки межгрупповых различий независимых групп использовался U-критерий

Манна-Уитни. Результаты исследования считались статистически значимыми при значении p<0,05.

Результаты. Все пациенты были разделены по степени тяжести ВП на две группы – 50 больных со средне-тяжелым течением ВП и 40 больных с тяжелым течением ВП. При микробиологическом исследовании мокроты у больных с ВП в большинстве случаев выделялась грамположительная флора (n=82): Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacteriaceae и грамотрицательная флора (n=8): Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii.

У пациентов с ВП среднетяжелого течения уровень кателцидина варьировал от 0,35 до 6,6 нг/мл, среднее содержание 3,13 [0.35; 3.43]. У пациентов с тяжелым течением пневмонии и исходом с выздоровлением уровень кателицидина составил 5,54 [3.7;7.31], что достоверно выше, чем при среднетяжелом течении ВП (p<0.01). При определении концентрации LL-37 в зависимости от флоры, выявлено, что у больных с ВП пневмонией, вызванной Staphylococcus aureus, уровень кателицидина был достоверно ниже, чем у больных с другими грамположительными возбудителями (p<0.01). У всех умерших уровень LL-37 был достоверно ниже, чем у больных с выздоровлением - 0,82±2,65 нг/мл (p<0,001).

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что врожденные и адаптивные иммунные реакции в дыхательной системе очень важны. Все больше данных указывает на то, что противомикробные пептиды, включая кателицидин LL- 37, принимают участие в патогенезе различных инфекционных заболеваний дыхательной системы [12, 13]. Кроме того, поскольку кателицидин обладает широким спектром антимикробной активности [14] и может непосредственно убивать различные грамположительные и грамотрицательные бактерии [15], можно предположить, что он играет важную роль в защитных механизмах при легочных инфекционных заболеваниях. Снижение уровня этого пептида у пациентов с пневмонией, вызванной условно-патогенными бактериями, может отражать ослабленную реактивность иммунной системы у этих пациентов. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы четко объяснить роль кателицидина LL-37 в защитных механизмах при инфекционных заболеваниях дыхательной системы.

В нашей работе мы показали, что низкий уровень LL-37 является плохим прогностическим признаком при тяжелой пневмонии, повышающей смертность. Снижение уровня кателицидина при неблагоприятном течении пневмонии может отражать ослабленную реактивность иммунной системы у этих па-

циентов. LL-37 при легочной инфекции заслуживает особого внимания и нуждается в более детальном изучении при заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang G., Li X., Wang Z. APD3: The antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic. Acids Res.* 2016;44:D1087–D1093. doi: 10.1093/nar/gkv1278

2. Rozek A., Friedrich C.L., Hancock R.E. Structure of the bovine antimicrobial peptide indolicidin bound to dodecylphosphocholine and sodium dodecyl sulfate micelles. Biochemistry. 2000;39:15765–15774. doi: 10.1021/bi000714m.

3. Wang G. Structures of human host defense cathelicidin LL-37 and its smallest antimicrobial peptide KR-12 in lipid micelles // J. Biol. Chem. 2008;283:32637–32643. doi: 10.1074/jbc.M805533200.

4. Szyk A., Wu Z., Tucker K., Yang D., Lu W., Lubkowski J. Crystal structures of human alpha-defensins HNP4, HD5, and HD6 // Protein Sci. 2006;15:2749–2760. doi: 10.1110/ps.062336606.

5. The structure of human beta-defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization / D.M. Hoover et al. // J. Biol. Chem. 2000;275:32911–32918. doi: 10.1074/jbc.M006098200.

6. Pirtskhalava M., Vishnepolsky B., Grigolava M., Managadze G. Physicochemical Features and Peculiarities of Interaction of AMP with the Membrane // *Pharmaceuticals.* 2021;14:471. doi: 10.3390/ph14050471.

7. Pahar B., Madonna S., Das A., Albanesi C., Girolomoni G. Immunomodulatory Role of the Antimicrobial LL-37 Peptide in Autoimmune Diseases and Viral Infections // *Vaccines.* 2020;8:517. doi: 10.3390/vaccines8030517.

8. Röhrl J., Yang D., Oppenheim J.J., Hehlgans T. Human beta-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2 // J. Immunol. 2010;184:6688–6694. doi: 10.4049/jimmunol.0903984.

9. Yang M., Zhang C., Zhang X., Zhang M.Z., Rottinghaus G.E., Zhang S. Structure-function analysis of Avian β-defensin-6 and β-defensin-12: Role of charge and disulfide bridges // BMC Microbiol. 2016;16:210. doi: 10.1186/s12866-016-0828-y.

10. Semple F., MacPherson H., Webb S., Cox S.L., Mallin L.J., Tyrrell C., Grimes G.R., Semple C.A., Nix M.A., Millhauser G.L., et al. Human β-defensin 3 affects the activity of pro-inflammatory pathways associated with MyD88 and TRIF // Eur. J. Immunol. 2011;41:3291–3300. doi: 10.1002/eji.201141648.

11. Minns D., Smith K.J., Alessandrini V., Hardisty G., Melrose L., Jackson-

Jones L., MacDonald A.S., Davidson D.J., Gwyer Findlay E. The neutrophil antimicrobial peptide cathelicidin promotes Th17 differentiation // Nat. Commun. 2021;12:1285. doi: 10.1038/s41467-021-21533-5.

12. Doss M, White M, Tecle T, Hartshorn KL. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity // J. Leukoc. Biol. 2010;87:79–92. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13. Tecle T, Tripathi S, Hartshorn KL. Defensins and cathelicidins in lung immunity // Innate Immun. 2010;16:151–159. [PubMed] [Google Scholar]

14. Luchnikova T., Prikhodko O., Menshikova I., Talchenkova T. Cathelicidin as a marker of worsening of the course of lung infection// European Respiratory Journal Sep 2021, 58 (suppl 65) PA2357; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2357

15. Majewski K, Kozłowska E, Żelechowska P, Brzezińska-Błaszczyk E. Serum concentrations of antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 in patients with bacterial lung infections // Cent Eur J Immunol. 2018;43(4):453-457. doi: 10.5114/ceji.2018.81355.

А.А Козка, А.И. Михайловский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОТМОРОЖЕНИЯМИ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Проведен статистический анализ лечения пациентов с отморожениями разной степени поражения, госпитализированных в ожоговое отделение ГАУЗ АО АОКБ г. Благовещенска в период 2015-2019 гг. За данный период времени пролечено 63 пациента. В результате анализа, было выявлено, что комплексное лечение пациента с отморожениями разной степени зависит от давности холодовой травмы и периода обращения пациента за медицинской помощью.

Ключевые слова: холодовая травма, отморожение, статистический анализ.

A.A. Kozka, A.I. Mikhailovsky
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH FROSTBITE IN THE AMUR REGION

A statistical analysis of the treatment of patients with frostbite of varying degrees of damage, hospitalized in the burn department of the State Autonomous Institution of Healthcare of the AOKB Blagoveshchensk in the period 2015-2019, was carried out. During this period, 63 patients were treated. As a result of the analysis, it was revealed that the complex treatment of a patient with frostbite of varying degrees depends on the duration of the injury and the period the patient sought medical help.

Key words: cold injury, frostbite, statistical analysis.

Холодовая травма является актуальной проблемой в районах Севера и резко континентального климата, занимая в структуре травматизма в мирное время от 1-10% [1].

Отморожения являются тяжелой патологией, зачастую заканчивающейся ампутацией конечности и инвалидизацией пациента. Глубокими инвалидами при этом становятся от 30 до 60% пострадавших, что оказывает негативное воздействие на экономику и медико-социальную сферу государства [2]. Чаще всего отморожения наблюдаются у лиц без определенного места жительства, либо происходят в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.

Лечение отморожений является существенно затратным мероприятием, оказывая комплексное, продолжительное лечение данной категории пациентов.

Летальность при обширных отморожениях III-IV степени составляет 1,5-3% от числа пострадавших, в т. ч. 0,3-1,6% больных погибают от сепсиса [3].

Ежегодно в Амурской области на долю отморожений приходится от 9-15 % от общего числа термической травмы.

Целью исследования явилось проведение статистического анализа лечения больных с отморожениями различной степени поражения, госпитализированных в ожоговое отделение Амурской областной клинической больницы за период с 2015-2019гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 63 пострадавших с отморожениями разной степени, госпитализированных в ожоговое отделение ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница г. Благовещенска в период с 2015 по 2019 гг.

В исследование включались пациенты, у которых при поступлении в стационар имелись признаки отморожений разной степени поражения, распространенности и локализации, госпитализированных в стационар в разные сроки после холодового воздействия.

Из общего числа пациентов мужчин было 54 человека (85,7%) женщин - 9 (14,3%). По месту проживания: жители г. Благовещенска составили 75%, иногородние 20%, в том числе из районов, приравненных к Крайнему Северу, – 5%. Возраст пациентов варьировался от 18 и 85 лет. Локализация отморожений: верхние конечности - у 10 пациентов (15,9%), нижние конечности - у 48 (76,2), туловище – у 1 (1,6%), несколько локализаций - у 4 (6,3%) пациентов. Степень поражения II ст. – у 4 (6,3%) человек, III ст. – у 5 (7,9%), III-IV ст - у 36 (57,1%), IV ст – у 18 (28,3%) пациентов соответственно. Сроки поступления в стационар от момента холодовой травмы - от 3 часов до 2 месяцев. Длительность раневого процесса составляла от 14 дней до 3 месяцев.

При поступлении и в динамике всем пациентам с холодовой травмой проводились следующие обследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследования свертывающей системы крови, группа крови, резус-фактор, ЭКГ, рентгенография легких, консультация терапевта пациентов с соматической патологией.

У 3 (4,7%) пациентов при поступлении по данным рентгенографии грудной клетки была выявлена внебольничная пневмония. Антибактериальная терапия назначалась согласно рекомендациям пульмонолога.

Морфологический состав крови у пациентов с холодовой травмой проявляйся лейкоцитозом со сдвигом влево, снижением содержания гемоглобина, при этом количество эритроцитов в единице объёма крови практически не изменялось. Белковый состав крови без изменений. В коагулограмме у 26 (41,2%) пациентов присутствовал различной степени выраженности гиперкоагуляционный синдром. Изменениям среди показателей коагулограммы подверглись концентрация фибриногена, протромбиновый индекс. Наибольшие показатели были в ранние периоды отморожений, что определяет необходимость в проведении сосудистой терапии. Достоверного влияния степени отморожения на показатели коагулограммы нами не выявлено.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10,0 (StatSoft, Inc. 2011). В ходе анализа результатов исследования были использованы как параметрические, так и непараметрические методы статистики. В качестве достоверного критерия значимости считали значение $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Большинство из поступивших были люди трудоспособного возраста, преимущественно мужчины (85,7 %), средний возраст пострадавших с отморожениями составил 47,1±13,9 года.

Ежегодно одной из основных причин, приводящих к отморожению, является состояние алкогольного опьянения: 56 (88,9%) больных получили холодовую травму, находясь в различной степени опьянения. Этим объясняются и поздние сроки обращения за помощью – в среднем через 41±34,7 часов, либо уже с сухим некрозом пальцев кистей, стоп через 27,14±25,9 дня, что приводит к утяжелению раневого процесса и радикальному хирургическому ведению данной категории больных.

Большое количество отморожений (76,2%) отмечались на стопах на разных уровнях поражения, реже – кисти (15,9%). Ежегодно отморожения IV степени превалируют над поверхностными отморожениями, что обусловлено длительным пребыванием пострадавшего в холодных условиях.

К особой группе пациентов можно отнести людей без определенного места жительства. Ежегодно наблюдается рост числа отморожений среди данной категории пациентов (31,7%), средний возраст которых составляет 46,6±10,9 лет. Такие пациенты, прооперированные в объеме ампутации голеней или бедра, прибывают в стационаре от полугода до нескольких лет, что экономически затратно для государственного учреждения.

При поступлении пациента в стационар лечение зависит от текущего периода раневого процесса при отморожениях. Как известно, выделяют следующие периоды: дореактивный; ранний реактивный; поздний реактивный; гранулирования, эпителизации, рубцевания; отдаленных последствий (симптомы холодового нейроваскулита, дегенеративные процессы в костях, мягких тканях) [4]. Наблюдаемые нами пациенты (39,7%) чаще поступали в поздний реактивный период, что осложняло течение раневого процесса и проведение патогенетического лечения.

Пациентам, поступавшим в дореактивный период холодовой травмы (19%), проводилась патогенетическая терапия, которая заключалась в наложении теплоизолирующих повязок в 100% случаях, также выполнялись футлярные новокаиновые блокады с 0,5 % раствором новокаина при поражении верхних, нижних конечностей, в введении прямых антикоагулянтов (гепарин), дезагрегантов и спазмолитиков для купирования ангиоспазма и улучшения трофики пораженных тканей. В комплекс лечебных мероприятий также включалась со-

судорасширяющая терапия (пентоксифиллин, трентал, аскорбиновая и никотиновая кислота).

В раннем реактивном периоде (35%) наряду с сосудистой терапией применяли магнитотерапию 8-10 сеансов, сеансы гипербарической оксигенации 8-10 сеансов под давлением 1,5-1,8 атм. Так как ишемизированные ткани является фактором развития инфекционных осложнений, эмпирически назначали антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины 3 поколения, фторхинолоны), в последующем антибактериальную терапию корригировали с учетом чувствительности микрофлоры отделяемого раневых поверхностей. Учитывая частое обращение пациентов в поздний период отморожений, то задача лечения заключалась в антибактериальной, обезболивающей терапии.

Местно при отморожениях III-IV степени применяли влажно-высыхающие повязки с водными растворами антисептиков (1% раствор йодопирона, 0,02% фурацилина), при II степени - мази-репаранты (Левометил, 5% диоксидиновая мазь, 10% метилурациловая мазь) или современные раневые покрытия (Бактиграс, Бранолинд Н, Парапран, Воскопран).

Из пострадавших от холодовой травмы у 4 (6,3%) были поверхностные отморожения, зажившие самостоятельной эпителизацией. 5 (7,9%) пациентам выполняли свободную аутодермопластику. После формирования очагов некроза и зон демаркации 50 (79,3%) пациентам производили некрэктомии, стремясь сохранить как можно больше тканей сегмента конечности. Уровень некрэктомий в 66% (33 пациента) был в пределах фаланги или головки плюсневой (пястной) кости.

Четырем пациентам (6,3%) выполняли ампутации стоп с отморожениями IV ст. на уровне средней трети голени.

Среднее количество койко-дней, проведенных пациентом с отморожениями составило 32,2±16,9 дней. Послеоперационные осложнения наблюдались у 10 (15,9%) пациентов в виде кровотечений из культи ввиду несоблюдения постельного режима после операции. Летальных исходов у пострадавших с отморожениями не отмечалось.

Заключение

В результате анализа выявлено, что комплексное лечение пациента зависит от типа периода раневого процесса при отморожении. Позднее обращение пациента с отморожениями связано с разной степенью алкогольного опьянения, что утяжеляет течение раневого процесса при данной патологии. Поэтому 54 (85,7%) пациентам выполняли хирургическое лечение в объеме некрэктомии и ампутации нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сизоненко В. А. Холодовая травма // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 4. С. 98-101.
2. Arford S. Treatment of frostbite: a cold-induced injury // J Wound Ostomy Continence Nurs. 2008. Vol.35, №6. P.625-630.
3. Рыбдалов, Д. Д. Диагностика и лечение местной холодовой травмы: автореф… дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2004.
4. Шаповалов К. Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т.16, № 1. С. 63-68.

Козка Александра Александровна: kozka.a.89@mail.ru

С.В. Панфилов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ФИТОКОРРЕКЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В УСЛОВИЯХ МАГНИТНОЙ ИНДУКЦИИ

Воздействие переменного магнитного поля низкой частоты на лабораторных животных повышает интенсивность процессов липопероксидации на фоне снижения активности компонентов антиоксидантной системы крови. Введение настоя будры плющевидной ежедневно в течение 21 дня перед воздействием переменного магнитного поля низкой частоты снижает содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида и увеличивает активность церулоплазмина в крови крыс к концу третьей недели опыта.

Ключевые слова: переменное магнитное поле низкой частоты, настой будры, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, крысы.

S.V. Panfilov

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

PHYTOCORRECTION OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES UNDER MAGNETIC INDUCTION

The impact of an alternating magnetic field of low frequency on laboratory animals increases the intensity of lipid peroxidation processes against the background of a decrease in the activity of the components of the antioxidant system of the blood. The introduction of the infusion of ivy-shaped budra daily for 21 days before exposure to a low-frequency alternating magnetic field reduces the content of lipid hydroperoxides and malondialdehyde and increases the activity of ceruloplasmin in the blood of rats by the end of the third week of the experiment.

Key words: low-frequency alternating magnetic field, budra infusion, lipid peroxidation, antioxidant system, rats.

Актуальность доклинических и клинических исследований, посвященных изучению влияния переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ) на теплокровный организм и раскрывающих широкий диапазон эффектов ПМП НЧ, базируется на хроническом негативном воздействии электромагнитных полей промышленной частоты на человека, источниками которых являются бытовая техника, линии электропередач и т.п. [1, 8]. Учеными подтверждена роль длительной магнитной нагрузки в индукции эндогенного синтеза свободных радикалов, в частности, при воздействии магнитного поля свыше 0,3 мкТл формируется оксидативный стресс с накоплением продуктов липопероксидации, что повышает риски возникновения многих заболеваний [4, 5]. Проведенными ранее на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России доклиническими исследованиями было подтверждено наличие антиоксидантных свойств у ряда лекарственных растений Приамурья, причем наибольшая активность была зарегистрирована у фитосредств, приготовленных на основе самостоятельно заготовленного в Амурской области лекарственного сырья, в сравнении с аптечными лекарственными препаратами [2, 3, 6, 7]. Учитывая, что в настоящее время на кафедре продолжается поиск и апробация эффективных лекарственных растений Приамурья, ингибирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных модельных системах, изложение результатов исследования антиоксидантной активности будры плющевидной (Glechoma hederacea L.) семейства Яснотковые (Lamiaceae) представляет, на наш взгляд, определенный интерес с учетом достаточной концентрации

флавоноидов и витаминов-антиоксидантов в траве растения и широкого ареала распространения в Приамурье.

Целью данной работы явилось изучение влияния настоя травы будры плющевидной на интенсивность процессов ПОЛ, индуцированных воздействием ПМП НЧ в эксперименте.

Материалы и методы

Опыты проводили в течение 21 дня на 90 белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 220 г, полученных из питомника ЦНИЛ Амурская ГМА, г. Благовещенск. Животных содержали в виварии при естественном освещении в условиях контролируемой температуры (22 ± 2) ^{0}С и влажности (65 ± 10) % воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму. Эксперименты проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434 – 2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии, соответствует нормативным требованиям проведения доклинических экспериментальных исследований.

Переменное магнитное поле низкой частоты (ПМП НЧ), обладающее высокой проникающей способностью, создавали системой колец Гельмгольца (диаметр 1 метр), запитанной от источника переменного тока частотой 50 Гц, с индукцией магнитного поля 0,4 мТл, при этом клетки с животными помещали в центре установки. Для измерения магнитной индукции использовали тесламетр-веберметр универсальный ТПУ-2В. Воздействие ПМП НЧ осуществляли ежедневно в течение 21 дня, длительность экспозиции – 3 ч. Животные были разделены на 3 группы, в каждой по 30 животных: 1 группа – интактная, животных содержали в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, животных подвергали воздействию ПМП НЧ ежедневно в течение 21 дня (длительность экспозиции – 3 ч) на фоне ежедневного перорального введения животным непосредственно перед воздействием ПМП НЧ эквиобъемного вводимому настою (3 группа) количества 0,9% раствора натрия хлорида (5 мл/кг); 3 группа – опытная, животным непосредственно перед воздействием ПМП НЧ (длительность экспозиции – 3 ч) ежедневно перорально вводили настой травы будры плющевидной в дозе 5 мл/кг.

Приготовление настоя травы будры плющевидной: 1 чайную ложку сушеной травы будры, заготовленной во время цветения (июль), заливали 250 мл

кипятка, настаивали в течение 2 ч, готовый настой процеживали, хранили в холодильнике при температуре 0+2^{0}С не более 3-4 дней.

Крыс декапитировали на 7, 14, 21 дни эксперимента. После декапитации животных кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную сыворотку крови хранили при температуре –20 ^{0}С до момента исследования.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГЛ) по методикам, разработанным И.Д.Стальной, малонового диальдегида (МДА) по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой, основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмина по методике В.Г. Колба, витамина Е по методике Р.Ж. Киселевич в крови крыс. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 C.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стъюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты определения концентрации продуктов ПОЛ и компонентов АОС представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ и компонентов АОС в крови крыс при введении настоя будры плющевидной в условиях воздействия переменного магнитного поля низкой частоты (M±m)

Показатели	Сроки эксперимента	Интактные крысы	Воздействие ПМП НЧ – контроль	ПМП НЧ и введение настоя
ДК, нмоль/мл	7 день	35,9±1,31	40,8±1,10*	40,4±1,22
	14 день	36,7±1,12	42,4±1,04*	39,1±1,15
	21 день	35,4±1,44	41,4±1,21*	38,6±1,09
ГЛ, нмоль/мл	7 день	30,3±0,96	34,6±1,01*	34,0±1,10
	14 день	30,0±1,23	36,0±0,94*	32,8±1,12
	21 день	29,2±0,88	34,9±1,02*	30,5±1,06**
МДА, нмоль/мл	7 день	3,9±0,30	5,7±0,25*	5,5±0,33
	14 день	3,8±0,25	5,5±0,31*	5,2±0,30
	21 день	3,9±0,23	5,7±0,28*	4,8±0,17**

Церулоплазмин, мкг/мл	7 день	26,0±1,19	21,5±1,20*	21,0±1,05
	14 день	25,9±1,08	22,0±1,05*	22,3±1,18
	21 день	25,6±1,19	21,6±0,82*	25,0±0,90**
Витамин Е, мкг/мл	7 день	46,2±2,25	44,4±1,22	43,8±1,45
	14 день	46,5±2,29	43,9±1,23	44,0±1,26
	21 день	46,5±1,05	42,1±1,31*	44,6±1,02

Примечание: * - достоверность различия показателей по сравнению с животными интактной группы ($p<0,05$); ** - достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой животных, к которым применяли только воздействие ПМП НЧ ($p<0,05$).

Установлено, что воздействие переменного магнитного поля низкой частоты на крыс повышает интенсивность процессов липопероксидации с накоплением продуктов ПОЛ в крови животных: увеличением концентрации ДК – на 14%, 16% и 17% к концу первой, второй и третьей недель эксперимента соответственно ($p<0,05$), ГЛ – на 14%, 20% и 20% соответственно относительно интактных крыс ($p<0,05$), МДА – на 46%, 45% и 46% ($p<0,05$). На этом фоне активность компонентов АОС снижается: уровень церулоплазмина уменьшился на 17%, 15% и 16% на 7, 14, 21 день опыта, витамина Е – на 10% к концу эксперимента ($p<0,05$). Использование настоя будры плющевидной в эксперименте снижает степень накопления продуктов ПОЛ к концу третьей недели опыта на 13% (ГЛ) и 16% (МДА) на фоне повышения содержания церулоплазмина на 16% ($p<0,05$). Таким образом, экспериментально подтверждена возможность фитокоррекции процессов липопероксидации, индуцированных ПМП НЧ, введением настоя будры.

Заключение

Воздействие на лабораторных животных переменного магнитного поля низкой частоты в течение 21 дня по 3 ч ежедневно сопровождается повышением интенсивности процессов липопероксидации, что подтверждается накоплением продуктов ПОЛ в крови крыс на фоне снижения уровня церулоплазмина к концу первой, второй и третьей недель опыта, витамина Е – к концу эксперимента. Введение настоя будры плющевидной непосредственно до воздействия ПМП НЧ снижает содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида и увеличивает активность церулоплазмина в крови крыс к концу третьей недели опыта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние электромагнитных излучений на ориентировочно-исследовательскую активность и когнитивные функции крыс с контрастной возбудимостью нервной системы / Н.В. Ширяева, А.И. Вайдо, М.Б. Павлова и др. // Интегративная физиология. 2020. Т. 1, № 2. С. 123–132.

2. Лашин А.П., Симонова Н.В., Симонова Н.П. Фитопрофилактика диспепсии у новорожденных телят // Вестник КрасГАУ. 2015. №9 (108). С. 189-192.

3. Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодового воздействия / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, О.Н. Ли и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №48. С. 76-80.

4. Перов С.Ю., Богачева Е.В., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А. Экспериментальное исследование влияния электромагнитных полей метрового диапазона на некоторые показатели окислительного стресса // Известия Саратовского университета. 2015. Т. 15, № 3. С. 44-48. doi: 10.18500/1816-9775-2015-15-3-44-48.

5. Петренев Д.Р. Реакции перитонеальных макрофагов крыс на продолжительное воздействие переменного магнитного поля низкой частоты 50 Гц // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. 2015. Т. 93, № 6. С. 147-149.

6. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние настоя на основе сбора из листьев крапивы, березы и подорожника на интенсивность процессов пероксидации в условиях ультрафиолетового облучения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. №44. С. 90-94.

7. Симонова Н.В. Настои лекарственных растений и окислительный стресс в условиях ультрафиолетового облучения // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. 2011. №8. С. 23-26.

8. Karthick T., Sengottuvelu S., Haja Sherief H., Duraisami R. Review: Biological effects of magnetic fields on rodents // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. 2017. Vol. 5 (4E). P. 1569–1580.

УДК 616.74-018.38-001-089

З.Т. Тазаян [1], врач травматолог-ортопед, **И.В. Борозда [2],** д-р мед. наук, проф.
[1]ГАУЗ АО «Амурская Областная Детская Клиническая Больница»,
[2]ФГБОУ ВО «Амурская ГМА», Благовещенск

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ТЕНОРАФИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СУХОЖИЛИЙ СГИБАТЕЛЕЙ КИСТИ

Разработан оригинальный сухожильных шов, который не уступает по прочности существующим сухожильным швам.

Ключевые слова: хирургия кисти, сухожильный шов с дистальным блокированием, повреждение сухожилий сгибателей кисти.

Z.T. Tazayan, I.V. Borozda
Amur Regional Children's Clinical Hospital, Russia, Blagoveshchensk
Amur State Medical Academy,Blagoveshchensk

THE ORIGINAL METHOD TENORAPHIA IN DAMAGE OF THE FLEXOR TENDONS OF THE HAND

An original tendon suture was developed, which is not inferior in strength to existing tendon sutures

Key words: hand surgery, tendon suture with distal blocking, hand flexor tendon injury.

Если не основной, то одной из основных проблем в хирургии кисти при хирургическом восстановлении поврежденных сухожилий сгибателей является проблема поиска наиболее оптимального сухожильного шва. Лечение повреждений сухожилий сгибателей кисти – это проблема не только восстановления анатомических структур, но и восстановления их функции [1,3]. Многие практикующие хирурги изучали и внедряли различные виды сухожильных швов [2,6]. Первичный шов сухожилий сгибателей должен выполняться только в условиях стационара и при необходимом оснащении. В противном случае целесообразно ограничиться обработкой раны, а шов сухожилий выполнить в плановом порядке [4,5].

Целью настоящей работы является улучшение результатов хирургического лечения больных с повреждениями сухожилий сгибателей кисти путем разработки, обоснования и применения способа сухожильного шва с дистальным блокированием.

Материалы и методы. На базе ФГБОУ ВО Амурская ГМА разработан оригинальный сухожильных шов, который не уступает по прочности существующим сухожильным швам. Методика защищена патентом на изобретение «Способ наложения сухожильного шва (№2584558). Данная методика сухожильного шва внедрена и активно используется в практике Микрохирургического центра Амурской Областной Детской Клинической Больницы, г. Благовещенск. Клинические наблюдения показали эффективность разработанного метода выполнения сухожильного шва и удовлетворительные отдаленные результаты.

Проведен анализ результатов хирургического лечения при повреждениях сухожилий сгибателей двух- и трехфаланговых пальцев кисти у 47 пациентов (63 пальца). Все пациенты получали лечение на базе Микрохирургического центра Амурской Областной Детской Клинической Больницы, г. Благовещенск, в период с 2020 по 2022 гг. Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет. Из исследования исключены пациенты с сопутствующими повреждениями костей, с застарелыми повреждениями сухожилий, пациенты которым выполнялась двухэтапная сухожильная пластика, а также дети до 18 лет. В зависимости от вида выполняемого шва пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 30 больных (42 пальца) – основная группа (ОГ), которым выполнялся оригинальный шов, во вторую группу вошли 17 пациентов (21 палец), кторым выполнялся шов по Казакову. Функциональный результат сухожильного шва оценивался по методу J.W. Strickland (таб. 1).

Результаты и обсуждение. Травмы правой кисти отмечены у 29 пациентов, левой кисти – у 18 человек. В большей степени превалировали резаные раны – 35 случаев (75%), рваные раны, полученные от электроприборов, встречались у 7 пациентов (15%), рубленые раны – 2 случая (4%), закрытое повреждение – 3 случая (6%). Наиболее часто повреждения сухожилий сгибателей кисти встречались в первой и второй зонах, реже в других зонах. Отдаленные результаты прослежены у 45 пациентов (таб. 1). Первичный шов пациентам основной группы выполнялся в 22 случаях, первично отсроченный (после заживления ран) – 8 случаев. В группе клинического сравнения первичный шов выполнялся в 12 случаях, первично отсроченный (после заживления ран) –5 случаев. Всем пациентам шов сухожилий выполнялся шовным материалом Этибонд 2/0 и 3/0 в зависимости от толщины сухожилия. Иммобилизация в положении сгибания пальцев кисти тыльной гипсовой лонгетой на 4 недели. С 3-5 дней пациентам назначалась лечебная гимнастика с тягами Кляйнерта.

В послеоперационном периоде на амбулаторном этапе пациенты получа-

ли курс физиолечения – ультрафонофорез геля Контрактубекс. Гнойно-воспалительных осложнений в группах не выявлено. В основной группе при наблюдении у двух пациентов на стационарном этапе выявлена несостоятельность сухожильного шва (4%). У двух пациентов выявлен разрыв сухожильного регенерата через 4 недели после оперативного лечения (4%). В группе сравнения в двух случаях выявлен разрыв сухожильного регенерата на сроке 3-4 недели (4%). Пациентам выполнялся шов сухожилий глубоких сгибателей. Лучшие результаты получены у лиц молодого возраста, у пациентов с резаными ранами, при повреждении сухожилий в 1-й и 4-й зонах, худшие результаты – у пациентов старше 60 лет, при рваных ранах, при локализации повреждений во 2-й и 3-й зонах.

Таблица 1

Оценка показательных результатов оперативного лечения повреждений сухожилий сгибателей кисти

Группа		Количество пальцев	Оценка по J.W. Strickland			
			отл.	хор.	удовл.	плохо
Основная	абс.	40	22	10	5	3
	%	100%	55%	25%	12,5%	7,5%
Контроль	абс.	21	9	6	4	2
	%	100%	43%	28,5%	19%	9,5%

Заключение

Восстановление сухожилиях сгибателей кисти должно проводиться в специализированных отделениях, где лечение будет комплексным, включающим медикаментозную терапию и полноценную послеоперационную реабилитацию. Предложенный способ восстановления поврежденного сухожилия обладает достаточной прочностью, что позволяет начать ранние движения. Предложенный сухожильный шов достаточно прост в исполнении и может быть использован при повреждениях сухожилий различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб.: Гиппократ, 1998. 744 с.

2. Бояршинов М.А. Оперативное лечение повреждений пальцев кисти с применением микрохирургической техники: Автореф. дис … канд. мед. наук.

СПб., 2002. 19 с.

3. Владимирцев О.В. Анализ исходов лечения открытых повреждений кисти в зависимости от метода первичной хирургической обработки // Труды IV Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. М., 1982. С. 215-219.

4. Ключевский В.В. Хирургия повреждений. Ярославль: ДИА-пресс, 1999. 644 с.

5. Корнилов Н.В., Грязнухин Э.Г. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике: руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1994. 320 с.

6. Strickland J.W. Flexor tendon injuries: I. Foundation of Treatment // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 1995. Vol. 3. №1. P. 44–54.

E-mail: zakarik1991@mail.ru

С.В. Баранников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ ПРОДУКТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОБМОРОЖЕНИЙ

В работе были оценены морфологические свойства тканеинженерного продукта на основе желатин-рибозового полимера и проведена серологическую оценка уровня про- и противовосопалительных маркеров под влиянием скаффолда. Изучение морфологических свойств скаффолда проводили с помощью гистологического исследования с окраской гематоксилин-эозин и сканирующей электронной микроскопии. Серологическую оценку крови лабораторных животных проводили путем гетерогенного твердофазного иммунного анализа (ELISA) с использованием соответствующих наборов реагентов.

Ключевые слова: обморожение, биодеградируемый тканеинженерный продукт, морфологическая оценка, иммуноферментный анализ.

S.V. Barannikov
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

MORPHOLOGICAL AND SEROLOGICAL EVALUATION OF THE USE OF BIODEGRADABLE TISSUE ENGINEERED PRODUCTS IN THE TREATMENT OF FROSTBITE

In the research the morphological properties of a tissue engineering product based on a gelatin-ribose polymer were evaluated and a serological assessment of the level of pro- and anti-inflammatory markers under the influence of a scaffold was carried out. The study of the morphological properties of the scaffold was carried out using histological examination with hematoxylin-eosin staining and scanning electron microscopy. Serological evaluation of the blood of laboratory animals was carried out by heterogeneous solid-phase immunoassay (ELISA) using appropriate reagent kits.

Key words: frostbite, biodegradable tissue engineering product, morphological evaluation, enzyme-linked immunosorbent assay.

За последнее время возросло число заболеваний, связанных с глубоким повреждением кожи, в частности возросло количество обморожений, типичных для районов Крайнего Севера [1]. Альтернативным способом замещения кожного дефекта при глубоких обморожениях является использование искусственно созданых биологических раневых покрытий на основе биодеградируемых тканеинженерных продуктов (БТП), которые хорошо себя зарекомендовали во время испытаний на глубоких повреждениях кожи после ожогов, буллезного эпидермолиза [2], [3].

Биодеградируемые тканеинженерные продукты являются результатом долгого развития технологии тканевой инженерии [4]. Важным является сдвиг клинической парадигмы в сторону тканеинженерных продуктов, имеющих большой регенераторный потенциал [5]. Это связано не только с высоким регенераторным потенциалом БТП, но и с возможностью существенно снизить риск опасности развития осложнений, сопутствующих хирургическим методам лечения глубоких повреждений кожи, нивелировать токсические эффекты после применения ряда лекарственных препаратов [6], а также предотвратить торможение регенераторного восстановительного процесса в пораженном органе [7]. Однако на данный момент существует недостаточно исследований, посвященных оценке использования тканеинженерных продуктов при обморожениях [8], ввиду чего было решено провести исследование на данную тему.

Целью исследования было изучить морфологические свойства биодеградируемого желатин-рибозового полимера in vivo и провести серологическую

оценку уровня про- и противовосопалительных маркеров под воздействием скаффолда в ходе моделирования глубокого отморожения кожи.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 72 аутбредных самцах крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария Амурской ГМА. Средний вес крыс составил 182±16 г.

В соответствии с целью настоящего исследования в структуре эксперимента было выделено четыре группы животных: интактная группа (n=10), контрольная группа (n=30), экспериментальная группа 1 (n=16), экспериментальная группа 2 (n=16). Животные контрольной и экспериментальной групп подвергались локальному контактному обморожению межлопаточной части спины при помощи стальной гирьки площадью 615 мм^2, смоченной жидким азотом при температуре -196°С с соблюдением адекватных условий влажности и вентиляции. Охлаждение проводилось в течение 1 минуты, по мере испарения жидкого азота гирька смачивалась повторно.

В контрольной группе лабораторных животных были выделены 3 подгруппы в зависимости от времени выведения из эксперимента после моделирования глубокого обморожения: в подгруппе А (n=10) выведение проходило спустя 30-60 мин после обморожения, в дореактивный период холодовой травмы, в подгруппе Б (n=6) вывод животных осуществлялся через 90-120 мин, ранний реактивный период, лабораторных животных подгруппы В (n=10) выводили спустя сутки, поздний реактивный период отморожения.

В экспериментальных группах спустя сутки после формирования отморожения 3 степени (глубокого отморожения) проводили первичную хирургическую обработку раны с нанесением антибиотика левомеколь. В каждой экспериментальной группе было разделение на 2 подгруппы: подгруппа А (n=10) – без дополнительных вмешательств; подгруппа Б (n=6) – с подшитием подготовленного скаффолда. Выведение лабораторных животных из эксперимента проходило на 7 сутки (экспериментальная группа 1, n=16) и на 14 сутки (экспериментальная группа 2, n=16).

Всех животных выводили из эксперимента в утренние часы натощак путём торакотомии и анемизации забором крови из правого желудочка сердца.

Кровь из правого желудочка гепаринизировалась, центрифугировалась, из нее выделялась сыворотка, которая отправлялась на серологическое исследование.

Серологическую оценку сыворотки крови лабораторных животных определяли путем детекции содержания цитокинов ИЛ-18, ИЛ-10 и ФНО-альфа ме-

тодом гетерогенного твердофазного иммунного анализа (ELISA) с использованием соответствующих наборов реагентов (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Измерение оптической плотности осуществляли на фотометре Antos 2020 (Biochrom LTD, Великобритания).

Кожа для гистологического исследования и морфометрии забиралась из межлопаточной области спины, фиксировалась в 10% формалине в течение суток, после чего ее подвергали стандартному морфологическому исследованию с использованием программы для морфометрического анализа «QPath» (США).

Изготовления БТП включало в себя приготовление скаффолда и заселение его фибробластами из первичной культуры. Для приготовления скаффолдов был взят пищевой желатин типа Б (ЗАО «Компания Проксима»). Готовился 20% раствор желатина путем смешивания желатина с дистиллированной водой в весовом соотношении 1:4 по массе и инкубацией при 37°С в течение 24 часа. Далее происходила сшивка раствора желатина 4,5% раствором рибозы (Life extension, США) в весовом соотношении 1:1, после чего смесь инкубировалась в термостате при 37°С в течение суток. После этого для порообразования наливали полученный раствор на слой хлорида натрия (ООО «АО РЕАХИМ», Россия) в соотношении 1:2 и помещали в термостат при 50°С на 72 часа. Выщелачивание хлорида натрия проводили с помощью последовательной инкубации образцов в бидистиллированной воде на протяжении 48 часов со сменой растворов каждые 24 часа. Размер готового скаффолда – 5×5×3мм. После чего полученные скаффолды заселялись первичной культурой фибробластов.

Для получения первичной культуры фибробластов был произведен забор материала кожи бедра у крыс экспериментальных групп методом эксцизионной биопсии размером 5х5мм. Образцы кожи помещали в однократный фосфатно-солевой буфер (Биолот, Россия) с 2 мг/мл гентамицина (Биолот, Россия). Образцы хранили в течение суток при 4°С. После суточного карантина проводили образцы помещали в 70% раствор этилового спирта на 10 секунд, далее дважды промывали в стерильном растворе фосфатно-солевоиго буфера. Затем подготовка образца ткани соответствовала протоколу первичного эксплантата (Ian Freshney, 2006). На 10 сутки наблюдали выход фибробластов из образцов. С 14 суток культивирование клеток проводили на питательной среде DMEM (Биолот, Россия) с 10% телячьей сыворотки (Sigma Aldrich, USA) при 37°С и 5% CO_2 в CO_2-инкубаторе.

Для заселения скаффолдов первичной культурой фибробластов проводили снятие фибробластов с чашек Петри на 21 сутки с помощью раствора трипсина (0.25 мг/мл) (Thermo Fisher Scientific, Германия). Полученную клеточную

суспензию в объеме 150 мкл с концентрацией клеток $2,4 \times 10^6$ на 1 мл переносили на подготовленные скаффолды. Скаффолды с фибробластами культивировали в 96-луночных планшетах (Thermo Fisher Scientific, Германия) при 37^0C и 5% CO_2. Ежедневно анализировали состояние культуральной среды и морфологию клеток на скаффолде.

Проверка скаффолдов на наличие необходимой архитектоники для роста фибробластов осуществлялась с помощью метода сканирующей электронной микроскопии (сканирующий электронный микроскоп Hitachi S-3400N), пробоподготовка для которой осуществлялась следующим образом: на первом этапе скаффолды фиксировались в 2,5% растворе глутарового альдегида (Sigma Aldrich, Германия) на фосфатном буфере с добавлением 10 г сахарозы на каждые 100 мл раствора. Вначале была проведена последовательная дегидратация в 50%, 70%, 96% и 100% этаноле, каждый этап продолжался 20 минут. Окончательная дегидратация осуществлялась путем сушки при критической точке с использованием сжиженного углекислого газа. Перед исследованием на образцы осуществлялось напыление золота слоем 10 нм (SPI Module™ Sputter Coater, США). Для исследования использовались условия высокого вакуума (< 1 Па) при напряжении от 5 kV до 30 kV.

Для изучения термостабильности и ферментативной устойчивости бесклеточные скаффолды инкубировали в дистилированной воде при температуре 37°C и фиксировали время от начала погружения до полного растворения. Ферментативную устойчивость изучали путем погружения скаффолдов в 0,25% раствор трипсина при 37 °C. Изменения оценивались макроскопически с фиксацией времени в момент полного растворения образца.

Стерильность бесклеточных скаффолдов была проверена с использованием Агара Сабуро (НИЦФ, Санкт-Петербург) для оценки грибковой контаминации и тиогликолевой среды (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) для оценки контаминации аэробной и анаэробной микрофлорой. Оценку роста микрофлоры проводили в течение 14 дней.

Подшитие БТП осуществлялась на расстоянии 5 мм от места проецирования очага обморожения. Производили разрез до подкожной жировой клетчатки до 10 мм в длину и формировали подкожный карман по направлению к очагу повреждения. После погружения скаффолда рану послойно ушивали с помощью хирургической иглы и ниток.

Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Гипотезу нормальности распределения значений в выборках проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова, после чего выборки

сравнивались с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Время полного распада бесклеточных скаффолдов в дистиллированной воде составило 11460±30 минут, в растворе 0,25% трипсина - 64±16 минут, что соответствует оптимальным физико-химических свойствам бесклеточных скаффолдов для помещения их под кожу лабораторным животным.

По результатам оценки скаффолдов на стерильность за 14 дней в средах Агара Сабуро и тиогликолевой с образцами скаффолдов не было выявлено изменение окраски сред, что говорит о стерильности полученных скаффолдов.

При оценке морфологии скаффолдов с использованием сканирующей электронной микроскопии была выявлена высокопористая архитектоника скаффолдов. Средний размер пор составил 74,6±10,2 мкм. Разветвленность ходов внутри скаффолда и указанный средний размер пор позволили использовать скаффолды для заселения фибробластами.

В контрольной группе в дореактивный период после отморожения в месте нанесения холодовой травмы кожа дна раны белесая с участками гиперемии, прилежащие ткани отечны, гиперемированы, струп отсутствует. При микроскопии большинства срезов в месте воздействия холодового агента эпидермис на всем протяжении отслоен на уровне базальной пластинки эпидермиса или предельно истончен.

В препаратах раннего реактивного периода можно заметить пикноз и лизис ядер многослойного плоского эпителия кожи. Выражен фибриноидный некроз соединительной ткани. Соединительнотканные волокна набухшие, разрыхлены. Отек дермы по сравнению с препаратами реактивного периода на 1 сутки выражен незначительно, при этом волокна расслоены и располагаются на расстоянии друг от друга. Волосяные фолликулы кожи инфильтрированы лимфоцитарно-гранулярным пулом клеток. В верхней трети сетчатого слоя дермы отмечается незначительная полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация. В сетчатом слое дермы отмечено набухание соединительнотканных волокон и стенок сосудов. Гиподерма без видимых изменений.

В препаратах реактивного периода спустя сутки после холодовой травмы эпидермис некротизирован и отслоен на всем протяжении воздействия холодового агента. Наблюдаются отек сетчатого слоя дермы, баллонная дистрофия, лейкоцитарная инфильтрация. Имеются участки внутрикожных кровоизлияний. Отмечается значительная клеточная инфильтрация гиподермы.

На 7 сутки эксперимента в экспериментальной группе без подшития БТП отмечается отторжение некротического струпа на участках, прилежащих к интактной дерме. В центре раны струп фиксирован. Протяженность участков краевой эпителизации увеличивается. Новообразованный эпителий тонкий, слои в нем не дифференцируются. В подлежащей рыхлой соединительной ткани много фибробластов и макрофагов. В центре раны признаков эпителизации нет. По сравнению с препаратами реактивного периода спустя сутки доля некротизированной ткани и распространенность баллонной дистрофии снижены. Увеличиваются объемные доли новообразованного эпителия и подлежащей рыхлой соединительной ткани.

На 7 сутки эксперимента в группе с подшитым БТП фиброзно-некротический струп не фиксирован, в срезах располагается над раной. Дно раны представлено новообразованным сетчатым слоем дермы (большое количество фибробластов, расположенных параллельно друг к другу и поверхности раны; тонкие изоморфные коллагеновые волокна). Увеличивается доля новообразованного эпителия, расположенного на рыхлой соединительной ткани и по периферии раны. Снижается доля некротизированной ткани, распространенность баллонной дистрофии. Увеличивается объем новообразованного эпителия и подлежащей рыхлой соединительной ткани. Увеличиваются доли фибробластов и лимфоцитов, количество гранулоцитов и макрофагов снижается.

В экспериментальной группе с имплантированным БТП, на 14 сутки эксперимента в гистологической картине ран отмечают отторгшийся струп, небольшие неэпителизированные участки. Новообразованный эпителий располагался на подлежащей рыхлой соединительной ткани, представленной в основном фибробластами. Определяется толстый слой молодой соединительной ткани с большим количеством фибробластов и новообразованных сосудов. Имеются небольшие очаги отека молодой соединительной ткани. Новообразованный сетчатый слой дермы представлен тонкими изоморфными коллагеновыми волокнами и множеством фибробластов, расположенных параллельно друг к другу и к поверхности раны. По сравнению с препаратами без имплантации доля некротизированной ткани и баллонной дистрофии менее выражена. Доли новообразованного эпителия и рыхлой соединительной ткани продолжают увеличиваться, и являются достоверно выше, чем у препаратов без имплантации.

Серологическая оценка крови лабораторных животных показала статистически значимое ($p<0,05$) по сравнению с интактной группой увеличение в ранний реактивный период провоспалительных ИЛ-18 в 3,9 раза и ФНО-альфа 6,7 раза. В реактивный период спустя сутки отмечается статистически значи-

мый подъем ИЛ-18 в 1,05 раза. В динамике противовоспалительного цитокина статистически значимая разница выявлена только между уровнем ИЛ-10 у подгрупп экспериментальной группы с подшитием и без подшития БТП на 14 сутки в 1,14 раза ($p<0,05$).

Заключение

По результатам исследования был сделан вывод о возможности использования БТП на основе желатин-рибозового полимера для ускорения процесса регенерации дермы. Локальная холодовая травма в проведенном исследовании привела к выраженным дистрофическим и некротическим изменениям всех слоев эпидермиса и дермы, которые были более выражены в препаратах реактивного периода 1 сутки. Такие сосудистые нарушения как стаз и тромбоз сосудов в месте воздействия холодового агента и прилежащих тканях были единичными в препаратах раннего реактивного периода, более выраженные также в препаратах реактивного периода 1 сутки.

В препаратах с левомеколем без имплантации БТП на 7 сутки отмечена воспалительная реакция с фокусами лимфогистиоцитарной инфильтрации. В препаратах с имплантацией БТП на 7 сутки в структуре скаффолда имеются элементы соединительной ткани с тонкими нежными волокнами коллагена, большее по сравнению с препаратами без скаффолда количество капилляров.

В препаратах без БТП на 14 сутки эксперимента в месте имплантации исчезали практически все структуры скаффолда, уменьшалась лимфогистиоцитарная инфильтрация, грубоволокнистая соединительная ткань отсутствовала, но в меньшей степени, чем в препаратах с имплантатом.

Выявленные результаты свидетельствовали об отсутствии адаптивного иммунного ответа на имплантированный скаффолд. Скаффолд обладает низкой иммуногенностью и после имплантации *in vitro* полностью замещается соединительной тканью, без формирования хронического грануляционного воспаления.

Оценка про- и противовоспалительных маркеров с помощью иммуноферментного анализа показала рост провоспалительных интерлейкинов в реактивный период отморожения, сравнение цитокинов лабораторных животных экспериментальных групп выявило статистически значимое увеличение уровня ИЛ-10 в группе с подшитием БТП спустя 14 суток после обморожения по сравнению с уровнем данного цитокина у группы без подшития БТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотокрылин А.Н., Виноградова В.В., Глезер О.Б. Природно-климатические условия и социально-географическое пространство России. М.:

Институт географии РАН, 2018. 154 с.: ил. ISBN 978-5-89658-050-8. doi: 10.15356/ncsgsrus

2. Atiyeh B.S. Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing // Current pharmaceutical biotechnology. 2002. Vol. 3, iss. 3. P.179-195. doi: 10.2174/1389201023378283

3. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction // Journal of the Royal Society, Interface. 2010. Vol. 7, iss. 43. P. 229-258. doi: 10.1098/rsif.2009.0403

4. Livesey S.A., Herndon D.N., Hollyoak M.A., Atkinson Y.H., Nag A. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis // Transplantation. 1995. Vol. 60, iss. 1. P.1-9. pmid: 7542811

5. Евдокимов В.И., Коуров А.С. Генезис научных исследований по ожоговой травме (анализ отечественных журнальных статей в 2005-2017 гг. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. №4. С.108-109. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120

6. Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction // Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology. 2010. Vol. 2, iss. 5. P.510-525. doi: 10.1002/wnan.100

7. Ronfard V., Rives J.M., Neveux Y., Carsin H., Barrandon Y. Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix // Transplantation. 2000. Vol. 70, iss. 11. P. 1588-1598. doi: 10.1097/00007890-200012150-00009

8. Larouche D, Cantin-Warren L., Desgagné M., Guignard R., Martel I., Ayoub A., Lavoie A., Gauvin R., Auger F.A., Moulin V.J., Germain L. Improved methods to produce tissue-engineered skin substitutes suitable for the permanent closure of full-thickness skin injuries // Bioresearch Open Access. 2016. Vol. 5, iss. 1. P. 320-329. doi: 10.1089/biores.2016.0036

Д.Д. Котельников
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЭНХАНСЕРОВ КАК МИШЕНИ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ

Целью работы является попытка докинга энхансерных областей генов белков, задействованных в направленном росте аксональных отростков нервных клеток (axon growth and guidance), при помощи методов машинного обучения. Возможность направленно и на генетическом уровне контролировать экспрессию генов является одной из передовых задач биологической науки, в целом, а также раскрывает актуальность персонифицированной медицины.

Ключевые слова: *In silico*, аксональный рост, HDOCK, энхансер, iEnhancer-2L.

D.D. Kotelnikov
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

BIOINFORMATICAL APPROACH TO THE USE OF ENHANCERS AS A TARGET FOR EXPRESSION REGULATION

The aim of this work is an attempt to dock enhancer regions of protein genes involved in the directed growth of axonal processes of nerve cells (axon growth and guidance) using machine learning methods. The ability to direct and at the genetic level to control gene expression is one of the advanced tasks of biological science in general, and also reveals the relevance of personalized medicine.

Key words: *In silico*, Axon growth, HDOCK, enhancer, iEnhancer-2L.

Классически можно определить энхансеры как цис-действующие последовательности ДНК, функцией которых является увеличение транскрипции (экспрессии) гена. Как правило, они функционируют независимо от ориентации и на различных расстояниях от промотора-мишени (или промоторов) [1, 2]. Одним из необходимых условий для функционирования энхансеров является доступность их сайта, связывающего транскрипционный фактор (TFBS, transcription factor-binding site), т. е. сам энхансер и промотор, как и непосредственно последовательность ДНК какого-либо гена должны находиться в деконденси-

рованном состоянии [3]. Длина обычной энхансерной последовательности (далее ЭП) составляет примерно 100-1000bp (base pairs, пар оснований).

Axonal guidance – один из ключевых процессов, наряду с клеточной миграцией и синаптогенезом, необходимый для правильного формирования нейронной цепи, регулирующийся при помощи широкого ряда сигнальных каскадов, происходящих как в самих нейронах, так и в других клетках, включая нейроглии [4]. В качестве белков-мишеней были отобраны нетриновый рецептор DCC (DCC netrin 1 receptor), являющийся одним из важнейших участников axon guidance и белок SHH (sonic hedgehog signaling molecule), принимающий уже опосредованное участие в процессе направленного роста аксонов.

Целью данной работы являлось предсказание взаимодействия определенных энхансерных областей генов белков DCC и SHH с аннотированными для них транскрипционными факторами (далее – ТФ).

Материалы и методы

Энхансерные последовательности генов белков DCC и SHH взяты из открытых баз данных NCBI (FASTA-последовательность), Ensembl (картирование энхансеров), GeneCards (отбор потенциальных энхансеров и TF к ним). Структуры ТФ, а также их ДНК-связывающие домены были взяты из базы данных UniProtKB/Swiss-prot.

Для оценки силы энхансерной последовательности был выбран алгоритм iEnhancer-2L [5]. Входными данными этого алгоритма является предполагаемая энхансерная последовательность в FASTA-формате, а выходными — список подстрок, полученных путем фрагментации исходной последовательности рамкой считывания длиной в 200bp (модельная длина энхансера) и шагом в 1bp, а также сила полученной подстроки. В нашей же работе методология определения силы уже всей последовательности (>200bp) заключается в ее анализе посредством iEnhancer-2L, и в случае, если выходные данные предсказания свидетельствуют о том, что все 200bp-подстроки являлись сильными, то и саму последовательность можно считать сильной. При получении же разнородных данных: перемежающихся сильных, слабых и не функциональных участков энхансера, было сделано предположение, что структура последовательности не полностью вовлекается в связывание с ТФ, а лишь с теми, что потенциально являются сильными.

Также для более объективного результата анализ силы ЭП проводился и с помощью алгоритма ES-ARCNN [6]; его входными данными также является ЭП в FASTA-формате, а выходными – сила всей ЭП. Согласно исследованию, проведенным Zhang et al., относительные точности предсказаний iEnhancer-2L

и ES-ARCNN составляют 60,5% и 65,5% соответственно. В целом данные алгоритмы были выбраны по причине наличия свободного доступа к web-серверам, на которых они базируются, удобства в использовании и относительно высокой точности предсказания.

Для осуществления анализа взаимодействия транскрипционных факторов с ЭП был выбран метод молекулярного докинга. Молекулярный докинг — один из современных методов в вычислительной биологии, сутью которого является предсказание оптимального взаиморасположения двух биомолекул друг относительно друга, обеспечивающее их стабильное связывание. Сам процесс представляет собой генерацию потенциально возможных конформаций/ориентаций лиганда в сайте связывания белка [7]. HDOCK, выбранный в качестве докинг-алгоритма для этой работы, отличается от своих типичных аналогов, так как в качестве лиганда он принимает последовательность ДНК в FASTA-формате, из которой сам выстраивает структурную модель; в качестве второго субстрата связывания выступает сам фактор транскрипции, который загружается в pdb-формате. Из дополнительных настроек были указаны аннотированные на UniProtKB ДНК-связывающие сайты факторов транскрипции, если таковые имелись [8].

Результаты

Результат предподготовки данных: ЭП, ее локализация, длина и предсказанная сила суммированы в Таблице 1.

Таблица 1

Итоговые данные энхансерных последовательностей генов DCC и SHH

Белок/ UniProtKB ID	Ген/GeneCards ID	Локализация	Длина	URL энхансерной последовательности	Сила	Фактор транскрипции/ UniProtKB URL
SHH/ Q15465	SHH (homo sapiens)/ GC07M155799	Chromosome 7: 155815219 — 155815723	505 bp	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000007.14?report=fasta&from=155815219&to=155815723&strand=true	Сильная (iEnhancer-2L, ES-ARCNN)	ELF1 (https://www.uniprot.org/uniprotkb/P32519/entry) CCAAT/enhancer-binding protein alpha (CEBPA) (https://www.uniprot.org/uniprotkb/P49715/entry)

DCC/ P43146	DCC (homo sapiens)/ GC18P052340	Chromosome 18: 52310401 — 52313800	3399 bp	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000018.10?report=fasta&from=52310401&to=52313800	Слабая (ES-ARCNN) Сильная (1-206, 10-209, 14-219, 25-229, 686-885, 689-888)	Homeobox protein NANOG (https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9H9S0/entry)

Результаты связывания ЭП генов с указанными в Таблице 1 факторами транскрипции приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Результаты докинга HDOCK

Ген	Энхансерная последовтельность	Фактор транскрипции	Результаты докинга	
			Score	Confidence Score
SHH	1-500bp	CEBPA	-189.40	0.6874
		ELF1	—	
DCC	1-206bp	NANOG	-244.80	0.8694
	686-885bp		-242.36	0.8638

В соответствии с правилами интерпретации метрик связывания, можно утверждать, что 1) связывание ЭП гена DCC с ТФ NANOG на промежутках 1-206bp и 686-885bp является наиболее вероятным, 2) связывание ЭП гена SHH с ТФ CEBPA на промежутке 1-500bp (ограничение HDOCK в 500bp), является потенциально возможным, 3) алгоритм не нашел оптимальных конформаций связывания этой же ЭП с фактором ELF1. Данные, полученные в п. 3 могут быть связаны с вычислительной ошибкой и неправильной предподготовкой данных, поэтому в будущих работах стоит задача оптимизировать вычисления и получить более достоверный результат.

Заключение

Попытка использования энхансерных последовательностей в качестве потенциальных мишеней для увеличения экспрессии отобранных генов увенчалась успехом. Результаты докинга позволяют утверждать, что методика вали-

дации связывания факторов транскрипции с сильными участками энхансерных последовательностей генов может использоваться для предварительной апробации связывания тех или иных факторов транскрипции с желаемыми участками ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pennacchi, L.A., Bickmor, W., Dea, A., Nobreg, M.A., Bejerano G. Enhancers: five essential questions // Nature Reviews Genetics. 2013. Vol. 14(4). P. 288-295. doi: 10.1038/nrg3458

2. Jing F., Zhang S.W., Zhang S. Prediction of enhancer–promoter interactions using the cross-cell type information and domain adversarial neural network // BMC Bioinformatics. 2020. Vol. 21(1). doi: 10.1186/s12859-020-03844-4

3. Catarino R.R., Stark A. (). Assessing sufficiency and necessity of enhancer activities for gene expression and the mechanisms of transcription activation // Genes & Development. 2018. Vol. 32(3-4). P. 202-223. doi: 10.1101/gad.310367.117

4. Russell S.A., Bashaw G.J. Axon guidance pathways and the control of gene expression // Dev. Dyn. 2018. Vol. 247(4). P. 571-580. doi: 10.1002/dvdy.24609. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29226467, PMCID: PMC6167058.

5. iEnhancer-2L: a two-layer predictor for identifying enhancers and their strength by pseudo k-tuple nucleotide composition / B. Liu et al. // Bioinformatics. 2015. Vol. 32(3). P. 362-369. PMID:26476782.

6. Zhang T.-H., Flores M., Huang Y. ES-ARCNN: Predicting enhancer strength by using data augmentation and residual convolutional neural network // Analytical Biochemistry. 2021. Vol. 618, 114120. doi: 10.1016/j.ab.2021.114120

7. Salmaso V., Moro S. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview // Frontiers in Pharmacology. 2018. Vol. 9. doi: 10.3389/fphar.2018.00923

8. Yumeng Yan, Di Zhang, Pei Zhou, Botong Li, Sheng-You Huang, HDOCK: a web server for protein–protein and protein–DNA/RNA docking based on a hybrid strategy // Nucleic Acids Research. 2017. Vol. 45, Issue W1. P. W365-W373. doi: 10.1093/nar/gkx407.

Э.А. Тимофеев
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск

ПОИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ IN SILICO С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

В данной работе представлена методология поиска лекарственных веществ, опирающаяся на достижения в области информационных технологий и искусственного интеллекта. Используя специальное программное обеспечение возможно смоделировать взаимодействие белка-рецептора с лигандом (потенциальное лекарственное вещество), а также ускорить и автоматизировать подбор потенциальных лигандов с помощью нейросети.

Ключевые слова: биоинформатика, докинг, нейросеть, AutoDock.

E.A. Timofeev
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

SEARCH FOR MEDICINAL SUBSTANCES IN SILICO USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE

This paper presents a methodology for the search for drugs based on advances in information technology and artificial intelligence. Using certain software, it is possible to simulate the interaction of a receptor protein with a ligand (potential drug substance), as well as speed up and automate the selection of potential ligands using a neural network

Key words: bioinformatics, docking, neural network, AutoDock.

Существует несколько методов создания лекарственных веществ. Первый, архаичный метод, заключается в выборе вещества, которое будет обладать потенциальным лечебный эффектом и проведение серии экспериментов которые смогут подтвердить его свойства. Данный метод имеет ряд недостатков: большие затраты времени и средств и низкая вероятность получения лекарства. Второй метод, драг дизайн *in silico*, заключается в предсказании результата используя ЭВМ. Преимущество данного метода заключается: в более быстром получении результатов, оптимизации процесса поиска и удешевлении.

Целью данной работы было создание методологии, которая дает возможность оценить *in silico* потенциал выбранного вещества.

Методология состоит из следующих пунктов:

1) Идентификация рецептора-мишени
2) Подбор потенциальных лигандов с требуемым эффектом (агонизм или антагонизм)
3) Проведение докинга и интерпретация результатов
4) Отбор наиболее удовлетворительных кандидатов

Идентификация рецептора-мишени заключается в выборе белка на которое будет действовать низкомолекулярное вещество и давать желаемый эффект. Для работы на ЭВМ необходима цифровая 3D структура исследуемого белка. Эти данные находятся в открытом доступе в дата банке белков RCSB PDB [1].

Далее необходимо получить 3D структуру лиганда. Информация о нем содержится в открытой базе данных PubChem [2]. Затем наступает проверка устойчивости комплекса белок-лиганд методом жесткого межмолекулярного докинга.

Для проведения докинга используется специальный софт AutoDock и графический интерфейс MGLtools, необходимый для работы с AutoDock [3]. По истечению докинга формируется файл формата .dlg в котором содержится информация о комплексе белок лиганд, а также информацию о связи между рецептором-мишенью и лигандом. Интересующими параметрами являются RMSD (среднеквадратическое отклонение атомов), энергия связывания и количество конформаций. После анализа полученных данных идет выбор наиболее подходящих кандидатов и дальнейшее исследование *in vito*, *in vivo* и клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. RCSB.org
2. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
3. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (2009) Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexiblity // J. Computational Chemistry. 2009, 16: 2785-91.

П.Д. Тимкин[1,2], А.А. Пензин[1]
[1]*Лаборатория биотехнологии ФГБНУ ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский институт сои», Благовещенск*
[2]*ЦНИЛ ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск*

IN SILICO ПОИСК ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ (SNPs) МЕТОДОМ ГОМОЛОГИИ

В данной работе предлагается подход для биотехнологической практики, нацеленный на поиск однонуклеотидных полиморфизмов для маркирования генома и их отсеивания с целью придания белкам необходимых и заранее заданных свойств. Ферментам, относящимся к классу эстераз, отводят важное значение в процессе адаптации растений к низким температурам и холоду, что является актуальной задачей для селекции сои в условиях климата Амурской области. Предсказание полиморфизмов у данных белков даст различные вариации по модификации и улучшению изначальных свойств. Однако для повышения адаптационных свойств требуется отбраковка «негативных» однонуклеотидных замен. В ходе исследования удалось выявить 13 возможных SNPs, по методу гомологии эстеразы (PC-esterase/C6TAG2) Glycine max со схожим ферментом у *Arabidopsis thaliana* (Protein ALTERED XYLOGLUCAN 9/Q9M9N9). Из общего набора SNPs было отбраковано 9 замен ввиду наличия «негативных» свойств. Только 4 потенциальных замены прошли сортинг и могут быть допущены к дальнейшим испытаниям *in silico*.

Ключевые слова: *In silico*, PC-esterase, ALTERED XYLOGLUCAN 9, селекция, Glycine max.

P.D. Timkin[1,2], A.A. Penzin[1]
[1]*Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Scientific Center "All-Russian Research Institute of Soybean", Blagoveshchensk*
[2]*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

IN SILICO SEARCH FOR SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNPs) BY THE HOMOLOGY METHOD

This paper proposes an approach for biotechnological practice aimed at finding single-nucleotide polymorphisms for marking the genome and screening them in order to give proteins the necessary and predetermined properties. Enzymes belonging to the class of esterases are of great importance in the process of plant adaptation to low temperatures and cold. What is an urgent task for soybean breeding in the climate

of the Amur Region. The prediction of polymorphisms in these proteins will give different variations in modification and improvement of the original properties. However, to improve the adaptive properties, it is required to reject "negative" single nucleotide substitutions. In the course of the study, 13 possible SNPs were identified using the esterase homology method (PC-esterase/C6TAG2) *Glycine max* with a similar enzyme in *Arabidopsis thaliana* (Protein ALTERED XYLOGLUCAN 9/Q9M9N9). Of the total set of SNPs, 9 substitutions were rejected due to the presence of "negative" properties. Only 4 potential replacements have been sorted and may be eligible for further *in silico* testing.

Key words: *In silico*, PC-esterase, ALTERED XYLOGLUCAN 9, selection, *Glycine max*.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) – это отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом [1].

Интерес к однонуклеотидным полиморфизмам у селекционеров и генетиков вызван тем, что их детекция позволяет ускорить процесс создания новых сортов с улучшенными свойствами. Процесс сортосоздания ускоряется ввиду наличие генетических карт, где полиморфизмы выполняют роль своеобразных меток, специфичных для определенного сорта или группы сортов. Это дает инструментарий для прогнозирования наследования и изменения тех или иных признаков. Также эта технология позволяет выявлять взаимосвязь фенотипа с генотипом [2, 3]. Внесение «полезных» полиморфизмов в геном даст возможность повысить резистентность сортов сельскохозяйственных культур к разнообразным биотическим или абиотическим стрессам.

Для реализации подобных процессов на живых объектах (культура клеток/растение) требуется наличие обширных теоретических моделей, которые можно будет в дальнейшем экспериментально апробировать, отбирая наиболее подходящую к реальным условиям.

PC-esterase – один из ферментов сои, относящийся к семейству эстераз и, согласно данным литературы [4, 5], принимающий участие в адаптации к холодовому стрессу. В условиях климата Амурской области поиск полиморфизмов, которые могут нести на себе «позитивные» эффекты и потенциально усиливать факторы устойчивости к холодовому стрессу, является перспективным направлением.

Целью данной работы являлось предсказание однонуклеотидных полиморфизмов методом гомологии и отбраковка тех вариантов, которые могут оказывать «негативный» эффект.

Материалы и методы

Для поиска самих однонуклеотидных полиморфизмов, использовалась методика, согласно которой нужные полиморфизмы, экстраполируется после выравнивания, интересующего нас белка с аннотированным гомологом. Выравнивание было проведено в международной базе данных белков Uniprot с использованием встроенного инструментария для работы с белковыми последовательностями. Сам поиск гомологов был проведен на том же сервере, с использованием алгоритма BLAST. В параметрах для этого алгоритма было выставлена – презентация результатов с наивысшим рейтингом аннотирвоанности. Что позволяет получать результаты уже хорошо изученных белков с их полным описанием. В описание гомологов для последующего прогноза использовалась информация из графы «фенотипические варианты». В данной графе указан полный список всех известных полиморфизмов для данного образцы. Идентификация самих замен происходила вручную вручную, присопоставление двух выравненных по длине строк и наложению консервативных участков. [6].

Для выяснения характера предсказанных мутаций использовался виртуальный консенсусный классификатор для предсказания эффекта изменений [7]. Данный веб сервер проводит статистические измерения вероятности эффекта мутаций по 7-ми разным классификаторам: MAPP, PredictSNP, PhD-SNP, PolyPhen-1, PolyPhen-2, SIFT и SNAP. Замена называлась допустимой или «нейтральной» в случае если по 6 классификаторам отсутствовал «негативный» эффект.

Результаты

Используя выравнивание фермента сои PC-esterase с ALTERED XYLOGLUCAN 9, который является наиболее близким гомологом, с рейтингом аннотации 4 из 5, был получен список аминокислотных вариаций: 10L>I, 22M>I, 57S>A, 141W>S, 156S>A, 162L>F, 172G>E, 268S>P, 290N>S, 297K>R, 313S>N, 364I>F, 370L>F для белка сои.

Согласно проведенному анализу: 4 однонуклеотидные замены имеет допустимые значения в рамках классификатора (рисунок 1).

Аминокислотный вариант K297R по всем консенсусам имеет нейтральный эффект, S268P лишь по классификатору MAPP имеет неизвестный параметр, по остальным же наблюдается позитивная тенденция с высокими показателями достоверности. В двух оставшихся аминокислотных вариантах, имеют-

ся предсказанные «негативные» эффекты. Для S57A по классификатору PolyPhen-2 и S156A по MAPP.

Mutation	PredictSNP	MAPP	PhD-SNP	PolyPhen-1	PolyPhen-2	SIFT	SNAP
L10I	**51 %**	57 %	78 %	59 %	41 %	45 %	67 %
M22I	**52 %**	78 %	78 %	67 %	41 %	43 %	72 %
S57A	**74 %**	64 %	78 %	67 %	41 %	71 %	55 %
W141S	**76 %**	78 %	59 %	74 %	81 %	65 %	72 %
S156A	**74 %**	43 %	89 %	67 %	68 %	87 %	61 %
L162F	**65 %**	66 %	78 %	74 %	81 %	45 %	62 %
G172E	**55 %**	91 %	78 %	59 %	40 %	76 %	62 %
S268P	**83 %**	-	55 %	67 %	79 %	76 %	71 %
N290S	**60 %**	62 %	68 %	67 %	45 %	70 %	56 %
K297R	**83 %**	76 %	72 %	67 %	61 %	76 %	71 %

Рис. 1 – Результаты предсказанных эффектов вариантов к различным классификаторам. Зеленым выделен «нейтральный» эффект, красным «негативный». Значение с процентами указывает на точность прогноза.

Заключение

Благодаря подобранному и уже отсортированному набору данных, удалось составить приблизительный список аминокислотных вариантов, который с высокой долей вероятности не несет «негативных» эффектов. Однако, подобранные классификаторы и базы данных с алгоритмами в основном предназначены для работы с человеческими аминокислотными и нуклеотидными последовательностями. Ввиду чего приходится проводить все расчеты и интерпретации данных с оговоркой, что в целом не исказит общую картину принципов предсказания эффектов от однонуклеотидных полиморфизмов на других наборах, хоть и сделает предсказание менее точным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001; 409:860-921.https://doi.org/10.1038/35057062.

2. Sukhumsirichart W. Polymorphisms // Genetic Diversity and Disease Susceptibility / Ya Liu (ed.). 2018, 164 p. doi: 10.5772/intechopen.76728.

3. Morgil H., Gercek Y.C., Tulum I. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in plant genetics and breeding // The Recent Topics in Genetic Polymorphisms / M.Çalışkan, O. Erol, G.C. Öz (eds.). 2020, 148 p. doi: 10.5772/intechopen.91886.

4. Anantharaman V., Aravind L. Novel eukaryotic enzymes modifying cell-surface biopolymers // Biol. Direct. 2010. Vol. 5, 1. View articlePMID: 20056006

5. Bischoff V., Selbig J., Scheible W.R. Involvement of TBL/DUF231 proteins into cell wall biology // Plant Signal Behav. 2010. Vol. 5. P. 1057-1059. PMID: 20657172

6. Timkin P.D., Penzin A.A. Bioinformatic method for determining single nucleotide polymorphisms on the example of gene WIN in Glycine max // Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2022. Vol. 12(4). P. 599-604. (In Russian). Doi: 10.21285/2227-2925-2022-12-4-599-604

7. Bendl J., Stourac J., Salanda O., Pavelka A., Wieben E.D., Zendulka J., Brezovsky J., Damborsky J. PredictSNP: robust and accurate consensus classifier for prediction of disease-related mutations // PLOS Computational Biology. 2014. Vol. 10 (1). e1003440.

Н.Р. Шарвадзе[1,2], А.Л. Штилерман[1], Т.Р. Шарвадзе[1]

[1] ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск

[2] ООО «Медицинская Линия МИЦАР», Благовещенск

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ

Изучены закономерности изменения морфометрических параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки, макулярной области, полученных при оптической когерентной томографии, у пациентов с различной стадией первичной глаукомы.

Ключевые слова: первичная глаукома, диск зрительного нерва, оптическая когерентная томография, диагностика глаукомы

N.R. Sharvadze[1,2], A.L. Shtilerman[1], T.R. Sharvadze[1]
[1] *Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*
[2] *MICAR Medical Line LLC, Blagoveshchensk*

APPLICATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN EVALUATION OF PROGRESSION OF PRIMARY GLAUCOMA

The regularities of changes in the morphometric parameters of the optic nerve head, peripapillary retina, macular area obtained by optical coherence tomography in patients with different stages of primary glaucoma were studied.

Key words: primary glaucoma, optic disc, optical coherence tomography, glaucoma diagnostics.

Первичная глаукома – полифакторная прогрессирующая оптическая нейропатия, сопровождающаяся пароксизмальным или перманентным повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) выше индивидуальной нормы, приводящая к необратимым структурным изменениям нервных волокон сетчатки и зрительного нерва, влекущая за собой значительную потерю поля зрения вплоть до полной слепоты.

Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) является широко распространенным заболеванием во всем мире. Так, в возрасте 40-80 лет 3,45% населения планеты страдают глаукомой. На 2020 г в мире зарегистрировано 76,0 млн пациентов с глаукомой. По прогнозам ожидаемая распространенность глаукомы в мире к 2040 г составит 111,8 млн человек [1, 2].

В Российской Федерации по данным официальной Федеральной статистики на январь 2022 г среди взрослого населения зарегистрировано 1 249 617 случаев глаукомы, что составляет 1077,8 на 100 тысяч взрослого населения РФ [3, 4]. Среди причин, приводящих к инвалидности вследствие фактической слепоты и слабовидения, в Российской Федерации глаукома занимает первое место на протяжении последних 10 лет, при этом превалирует первичная форма глаукомы (80.9%) [5]. По данным некоторых эпидемиологических исследований в Российской Федерации в 40-80% случаев глаукома диагностируется в продвинутых стадиях, а в 50% случаев пациенты не знают о своем заболевании и не получают надлежащего лечения [6, 7, 8].

Этиопатогенез первичной глаукомы остается до конца не изученным. Существуют механическая, сосудистая, метаболическая и другие теории глаукомного повреждения нервной ткани [9, 10, 11, 12]. В настоящее время научное сообщество останавливается на полифакторной концепции влияния многочисленных как генетических, так и негенетических факторов [13-15].

В клинической практике диагностика глаукомы в большинстве случаев основывается на выявлении глаукомной оптической нейропатии, а именно дефектов поля зрения и офтальмоскопических изменений диска зрительного нерва (ДЗН), в развитую или последующие стадии заболевания. По некоторым данным около 50% всех случаев глаукомы остаются не выявленными, что связывают с длительной латентной фазой, когда структурные изменения начинаются задолго до функциональных нарушений и поэтому протекают бессимптомно. Учитывая длительное бессимптомное течение глаукомы и необратимый характер потери зрительных функций, наиболее важной проблемой является ранняя доклиническая диагностика глаукомы, а также динамический мониторинг за прогрессированием глаукомного процесса.

В последние годы совершенствование и внедрение высокотехнологичных методов диагностики открывают новые возможности перед исследователями и врачами-клиницистами в решении этой проблемы. Оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография (ОСТА) в купе со статической периметрией позволяют, сопоставляя морфометрические и функциональные параметры, давать более полную, комплексную оценку патологическим изменениям в диске зрительного нерва, макулярной области, а также на уровне хориокапилляров.

Цель – изучить закономерности изменения параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки, макулярной области на изображениях, полученных с помощью оптической когерентной томографии у пациентов с различной стадией первичной глаукомы.

Материалы и методы

В исследование включали как пациентов с глаукомой, так и здоровых лиц. ОКТ выполнялась на томографе Optopol SOCT Copernicus. Обследовано 47 глаз больных с начальной стадией (1 группа) и 48 глаз больных с продвинутой стадией первичной глаукомы (2 группа), а также 50 глаз здоровых лиц (контрольная группа) аналогичного возраста. Измерения проводились в зоне ДЗН, перипапиллярной сетчатки, а также в макулярной области, включая фовеа и парафовеа. Анализировали показатели нейроретинального пояска (НРП) – площадь НРП, объем НРП, соотношение ширины НРП к диаметру ДЗН, толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), толщину макулярного ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС).

Результаты

Показателями, наиболее достоверно отличающими начальную глаукому от нормы, оказались параметры макулярной области. Так, для средней толщины макулярного ганглиозного комплекса сетчатки статистически значимое отличие

выявлялось между 2 и контрольной группами, однако толщина ГКС в нижнем парафовеолярном секторе показала статистически значимое отличие между 1 и контрольной группами и большую информативность в сравнении с показателями нейроретинального пояска и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

При исследовании перипапиллярной сетчатки наибольшую информативность показали параметры средней толщины СНВС, площадь НРП и объем НРП. Однако статистически значимое отличие было выявлено только при сравнении 2 группы с контрольной, что говорит о недостаточной информативности анализа перипапиллярной зоны в диагностике начальной стадии глаукомы. При анализе параметров толщины перипапиллярного слоя нервных волокон по секторам было выявлено статистически значимое отличие в нижне-темпоральном сегменте между 1 группой и контрольной. Значения объема и площади экскавации диска зрительного нерва оказались в целом менее значимы.

В мониторинге прогрессирования глаукомы более значимо секторальное уменьшение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон (нижне-темпоральный и верхне-темпоральный сегмент), о чем свидетельствует статистическое отличие при анализе данных параметров между 1 и 2 группами.

Заключение. Профилактика слепоты от глаукомы во многом зависит от ранней диагностики морфометрических изменений, основанной на использовании современных медицинских технологий. Метод ОКТ обладает высокой чувствительностью как в диагностике, так и в мониторинге глаукомы. Морфометрическими параметрами, обладающими максимальной информативностью в ранней диагностике первичной глаукомы на основе ОКТ, являются характеристики комплекса ганглиозных клеток в макулярной зоне сетчатки. В мониторинге глаукомной оптикопатии наиболее информативны параметры макулы и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, а именно секторальные изменения их толщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирный доклад о проблемах зрения. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328717/9789240017207-rus.pdf (дата обращения: 25.01.2023)

2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // Br. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 90(3). P. 262-267.

3. Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации за 2021 год // ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ. М., 2022.

4. Основные показатели повторной инвалидности взрослого населения Российской Федерации за 2021 год // ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М., 2022

5. Либман Е.С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения // Офтальмология. Нац. руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 19-25.

6. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // Клиническая офтальмология. 2011. № 12(3). С. 97-100.

7. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. / под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.

8. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации // Российский офтальмологический журнал. 2013. № 6(3). С 4-7.

9. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 352 с.

10. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 360 с.

11. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. Glaucoma: medical diagnosis and therapy (Vol.1). London: Elsevier, 2015. 674 p.

12. Tombran-Tink J., Barnstable C.J., Shields M.B. Mechanisms of the glaucomas. Disease processes and therapeutic modalities. New York: Humana Press, 2008. 762 p.

13. Myocilin polymorphisms and primary open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis / J.W.Cheng et al. // PLoS One. 2012. Vol. 7(9): e46632.

14. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries / P.Gharahkhani et al. // Nat Commun. 2021. Vol. 12(1): 1258.

15. Li X., He J., Sun J. LOXL1 gene polymorphisms are associated with exfoliation syndrome/exfoliation glaucoma risk: An updated meta-analysis // PLoS One. 2021. Vol. 16(4): e0250772

Шарвадзе Натия Роиниевна, e-mail: nat.1406@mail.ru

Ю.Ю. Щегорцова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная академия», Благовещенск

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У МУЖЧИН С ХОБЛ И ОСТЕОПОРОЗОМ

Целью данного исследования явилась оценка структурно-функциональных параметров левого желудочка сердца методом эхокардиографии (ЭхоКГ) у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) GOLD II-III и остеопорозом (ОП). Было установлено, что у мужчин с ХОБЛ и ОП достоверно чаще, чем у мужчин с изолированной ХОБЛ, наблюдаются признаки изменений структурно – функциональных параметров сердца.

***Ключевые слова*:** хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, эхокардиография.

Y.Y. Shchegortsova
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART IN MEN WITH COPD AND OSTEOPOROSIS

The purpose of this study was to assess the structural and functional parameters of the left ventricle of the heart by echocardiography in men with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) GOLD II-III and osteoporosis (OP). It was found that in men with COPD and OP significantly more often than in men with isolated COPD, there are signs of changes in the structural and functional parameters of the heart.

Key words: Chronic obstructive disease, osteoporosis, echocardiography.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1]. ХОБЛ характеризуется как высоким уровнем заболеваемости, так и высокой смертностью и ассоциирована она со значительным социальным и экономическим ущербом для системы здравоохранения и общества. Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов [2, 3], кото-

рые способны играть значимую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии и часто определяют прогноз жизни пациентов с ХОБЛ [4].

Остеопороз (ОП) – важная медицинская и социальная проблема, поскольку это заболевание является самой частой причиной переломов у лиц старшего возраста, которые, в свою очередь, приводят к серьезным как физическим, так и психологическим последствиям, осложняют течение сопутствующей патологии, в том числе и ХОБЛ, снижают качество жизни пациентов, а также ассоциируются с повышением риска смерти [5]. Так же ОП, как системное проявление ХОБЛ, является одним из факторов приводящих к структурно-функциональным изменениям сердца. Оставаясь малосимптомным или бессимптомным в дебюте своего развития, ОП, в дальнейшем, проявляется осложнениями с высокой степенью риска преждевременной смерти. Большинство исследований посвящено изучению данной проблемы у женщин в постменопаузальном периоде.

Несмотря на большой интерес ученых к проблеме ремоделирования сердца при ХОБЛ, вопрос совместного влияния ХОБЛ и ОП у мужчин на структурно-функциональное состояние сердца остается недостаточно изученным.

Целью данного исследования было изучение структурно-функциональных параметров левого желудочка (ЛЖ) сердца у пациентов с ХОБЛ и остеопорозом.

Материалы и методы

В исследование было включено 86 мужчин с диагнозом с ХОБЛ GOLD II-III (средний возраст – 60 (57;75) лет, индекс курящего человека (ИКЧ) – 30 (15;40) пачка/лет, индекс массы тела (ИМТ) – 24,53 (21,6;27,88) кг/м2), которые в зависимости от наличия или отсутствия ОП были разделены на 2 группы: в первую группу (n=56) вошли пациенты с ХОБЛ и ОП, во вторую группу (n=30) – с изолированной ХОБЛ. Группы были сопоставимые по возрасту, ИКЧ, ИМТ, длительности заболевания и степени бронхиальной обструкции.

Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2022) на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов обследования. Все пациенты получали базовую терапию, предусмотренную медико-экономическими стандартами лечения ХОБЛ.

В исследование не включали лиц, получающих в качестве базисной терапии системные глюкокортикостероиды и имеющих другие заболевания и состояния, приводящие к развитию ОП. Дополнительно определяли плотность костной ткани методом двойной рентгеновской абсорбциометрии в области поясничного отдела позвоночника L1-L4 и шейки бедренной кости по стандартной мето-

дике. Оценивали Т–критерий (стандартное отклонение - SD). Диагностика ОП проводилась с использованием диагностических критериев ВОЗ (1994 г.).

Комплексная морфофункциональная оценка состояния миокарда ЛЖ проведена при помощи ЭхоКГ в М-режиме с контролем по В-режиму в парастернальной позиции. Определяли следующие показатели: толщину миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Определяли конечный систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ). Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) производили по формуле American Society of Echocardiography, предложенной R. Devereuxetal. (1986):

ММЛЖ=0,8*[1,04*(КДРЛЖ+ТМЖП+ТЗСЛЖ)3 - КДРЛЖ3]+0,6 (г).

С целью установления наличия ГМЛЖ рассчитывали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) по следующей формуле: ИММЛЖ=ММЛЖ/рост (г/м^{2,7}). ЭхоКГ признаками ГМЛЖ считали ИММЛЖ у мужчин >50 г/м2,7 (Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых, 2022). Также оценивали геометрию миокарда ЛЖ. Для оценки диастолической функции определяли пиковую скорость трансмитрального кровотока в период раннего и предсердного наполнения ЛЖ и рассчитывали их соотношение (Е/А МК).

Расчеты и статистический анализ выполнялись с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10. Различия считались достоверными при p<00,5.

Результаты. У больных ХОБЛ с ОП ЭхоКГ признаки ГМЛЖ (по значению ИММЛЖ) наблюдались у 85,7% (n=48) обследованных, что значимо чаще, чем в 1-й группе ($\chi2$ = 7,342, p = 0,007). Так среднее значение ИММЛЖ в 1-й группе составило 53,7[48,4;56,8] г/м^{2,7} против 48,1[44,9;51,3] г/м^{2,7} во 2-й группе (p=0,047). Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа выявлена у 29 (51,78%) пациентов 1-й группы и у 9 (30%) больных 2-й группы ($\chi2$ = 4,671, p = 0,031). Среди пациентов 1-й группы с нормальными величинами ИММЛЖ (n=8) не измененная геометрия миокарда ЛЖ выявлена у 3 (37,5%) пациентов. Концентрическое ремоделирование ЛЖ обнаружено у 5 (62,5%) больных. Из лиц (n=48), чьи значения ИММЛЖ превышали нормальные значения, явления концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, которая, согласно литературным данным, расценивается как значимый предиктор повышенного риска сердечно-сосудистых событий, наблюдались у 43 (89,5%) больных, что было достоверно чаще, чем в 2-й группе ($\chi2$ = 4,104, p = 0,043). Явления эксцентрической гипертрофии наблюдались в 5,3% случаев. В 1-й группе установлена обратная связь высокой силы между наименьшим Т критерием с ИММЛЖ (r=-0,30; p<0,001).

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у лиц мужского пола ассоциация ХОБЛ и ОП, в сравнении с изолированной ХОБЛ, усугубляет структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Москва, 2021. 94 с.
2. Бакина А.А., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Ассоциация маркеров почечной дисфункции и структурнофункциональных показателей левого желудочка сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Уральский медицинский журнал. 2020. №01(184). С. 5-11.
3. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №67. С. 31-36.
4. Miguel D., Claudia C., de Torres P.J. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. №186. P.155-161.
5. Curtis E.M., Harvey N.C., Cooper C. The burden of osteoporosis // Osteoporosis: a lifecourse epidemiology approach to skeletal health. Boca Raton: CRC Press, 2018. P. 1–20.

УДК 616.155.294

В.А. Кривуца, Я.Д. Зуева
ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье изложен опыт лечения первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы. При наличии показаний к лечению ИТП первым этапом в большинстве случаев являлось назначение преднизолона (1-2 мг/кг веса в сутки в таблетках,

в течение 1 месяца), при неэффективности выполнялась спленэктомия или назначались агонисты рецепторов тромбопоэтина. При рецидивировании ИТП после спленэктомии использовали ритуксимаб, что способствовало достижению стойкой ремиссии в таких ситуациях. У беременных пациенток с ИТП, нуждающихся в лечении, применяли препараты внутривенных иммуноглобулинов на сроке до 20 недель, после 20 недель присоединяли терапию глюкокортикоидами (чаще пульстерапию метилпреднизолоном или дексаметазоном). При своевременной диагностике заболевания и назначении адекватной терапии в подавляющем большинстве случаев прогноз заболевания был благоприятным.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, лечение.

V.A. Krivutsa, Ya.D. Zueva

FEATURES OF THE TREATMENT OF PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN REAL CLINICAL PRACTICE

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

The article describes the experience of treating primary immune thrombocytopenia (ITP) in the hematology department of the Amur Regional Clinical Hospital. In the presence of indications for ITP treatment, the first stage in most cases was the administration of prednisone (1–2 mg / kg body weight per day in tablets, for 1 month), with inefficiency splenectomy was performed or thrombopoietin receptor antagonists were administered. When recurring ITP after splenectomy, rituximab was used, which contributed to the achievement of stable remission in such situations. In pregnant patients with ITPs who need treatment, intravenous immunoglobulin preparations were used for up to 20 weeks, after 20 weeks therapy with glucocorticoids was added (usually pulp therapy with methylprednisolone or dexamethasone). With the timely diagnosis of the disease and the appointment of adequate therapy in the vast majority of cases, the prognosis of the disease was favorable.

Key words: primary immune thrombocytopenia, treatment.

Тромбоцитопенией в отечественной литературе называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее 150×10^9/л [1], хотя в настоящее время по международным критериям термин «тромбоцитопения» рекомендуется употреблять при количестве тромбоцитов менее 100×10^9/л [10, 11].

Различают тромбоцитопении: обусловленные недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге, повышенным разрушением тромбоцитов (иммунные) и обусловленные повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке

[1, 2]. С учетом того, что тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, Международной рабочей группой на Консенсусной конференции в 2008 г было предложено разделять иммунную тромбоцитопению на первичную и вторичную [10, 11]. Вторичная иммунная тромбоцитопения является синдромом других аутоиммунных заболеваний.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП, аутоиммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией при отсутствии других причин или нарушений, которые могут сопровождаться снижением количества тромбоцитов [5].

Диагностические критерии ИТП [10, 11, 12]: 1) изолированная тромболитическая тромбоцитопения (менее 100×10^9/л) как минимум в двух анализах крови; 2) отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов; 3) отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов; 4) нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери; 5) повышенное число мегакариоцитов в костном мозге; 6) отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний способных вызывать тромбоцитопению (СКВ, вирусные гепатиты, ВИЧ, острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами и др.); 6) Обнаружение антитромбоцитарных антител; 8) нормальные размеры селезенки. Диагноз ИТП является диагнозом исключения других заболеваний сопровождающихся тромбоцитопенией.

Выделяют острые (продолжающиеся от 3 до 6 месяцев) встречающиеся чаще у детей и хронические формы ИТП наблюдающиеся чаще у взрослых [1]. Главным клиническим симптомом являются геморрагии. Выраженность геморрагического синдрома различна, от единичных синяков и небольших петехий до массивных кровотечений из внутренних органов и кровоизлияний в жизненно важные органы и центры. Спонтанный геморрагический синдром у этих больных развивается при количестве тромбоцитов менее 30-50 $\times 10^9$/л, что является показанием для назначения терапии; при уровне тромбоцитов более 50 $\times 10^9$/л показаний к началу лечения в большинстве случаев нет [1, 4, 6].

Лечение ИТП включает три этапа. Первый этап – назначение глюкокортикоидов, в подавляющем большинстве случаев преднизолон в таблетках в дозе 1 – 2 мг/кг веса в течение 1 месяца или пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном. Показаниями к назначению внутривенных иммуноглобулинов (Ig) являются тяжелые, угрожающие жизни кровотечения, профузные маточные

и желудочно-кишечные кровотечения, а так же подготовка к спленэктомии. Назначаются внутривенные Ig по 0,4 г на 1 кг веса в сутки в течение 5 дней. Внутривенные Ig повышают уровень тромбоцитов на непродолжительное время (2 – 4 недели) и поэтому не могут быть использованы в качестве длительной базисной терапии.

Второй этап. При отсутствии эффекта от лечения преднизолоном проводится спленэктомия. При этом количество тромбоцитов на короткое время можно повысить введением внутривенных Ig. После спленэктомии ремиссию удается достигнуть в 80% случаев [6].

Для лечения ИТП используются агонисты рецепторов тромбопоэтина (АРТ) – препараты неиммуносупрессивного действия, активирующие рецепторы тромбопоэтина на тромбоцитах и мегакариоцитах, стимулируя тромбоцитопоэз [3, 7, 8].

Третий этап (цитостатическая терапия) проводится при неэффективности спленэктомии или АРТ. В настоящее время преимущественно используется ритуксимаб (375 мг/м^2 1 раз в неделю, 4 внутривенных введения). При достижении ремиссии в течение двух лет проводится поддерживающая терапия.

Трансфузии тромбоцитов при ИТП не желательны, из-за риска аллоиммунизации, однако применяются в экстренных ситуациях при массивном кровотечении или оперативном вмешательстве.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ амбулаторных карт 170 больных ИТП, в возрасте от 18 до 78 лет, находившихся под наблюдением гематолога в Амурской областной консультативной поликлинике и на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы за 13 лет (2008 – 2020 гг.). Чаще ИТП диагностировали у женщин (108 случаев), чем у мужчин (62 человек). У 98 пациентов ИТП была диагностирована в возрасте до 30 лет. Вторичные тромбоцитопении в исследование не включались.

Результаты исследования и обсуждение

130 пациентов с ИТП (76% от общего числа) нуждались в лечении – имело место снижение тромбоцитов менее 30×10^9/л (90 человек), или 30 - 50×10^9/л при наличии выраженного геморрагического синдрома (40 пациентов).

Последнее время часто ИТП стали диагностировать первично у беременных – 30 пациенток (17,6%). Из них – 19 нуждались в лечении. В соответствии с национальными рекомендациями по лечению ИТП [4] в первую очередь у них применяли внутривенные Ig. Только такая терапия возможна у беременных при сроке до 20 недель [4]. При отсутствии эффекта от нескольких курсов терапии

Ig (10 больных), назначали глюкокортикоиды (при сроке более 20 недель). Предпочитали проведение пульс-терапии внутривенными введениями дексаметазона или метилпреднизолона, и только при отсутствии эффекта (7 пациенток) назначали таблетированный преднизолон в различных дозировках. Сроки родоразрешения у таких пациенток определяли индивидуально, от 34 до 38 недель. У новорожденных ИТП не отмечали.

Пациентам в возрасте от 18 до 60 лет (100 чел.), нуждающимся в лечении в качестве первой линии терапии назначали глюкокортикоиды, чаще преднизолон в стандартной дозе – 1-2 мг на 1 кг веса. При отсутствии эффекта от приема глюкокортикоидов в такой дозе в течение 1-4 месяцев (46 человек – 46%) выполнялась спленэктомия. У 38 (82%) из их числа после операции удаления селезенки была достигнута полная ремиссия заболевания и ИТП больше не рецидивировала. У 8 человек (18%) после спленэктомии отмечался рецидив заболевания. Таким пациентам мы назначали ритуксимаб (Мабтера «Hoffmann-La Roche Ltd.», Ацеллбия «БИОКАД») 4-6 инфузий в дозе 375 мг/м^2 один раз в неделю. После этого у всех была достигнута ремиссия. В течение 2 лет им проводили поддерживающую терапию ритуксимабом – 375 мг/м^2 – 2 введения в 3-6 месяцев. По истечении 2 лет у всех ремиссия сохранялась и ритуксимаб отменяли.

Попытки применять ритуксимаб до или вместо спленэктомии ни в одном случае не привели к достижению стойкой ремиссии. Что соответствует данным литературы – ритуксимаб эффективен только после удаления селезенки [9].

Антиретровирусную терапию (АРТ) применяли не часто, в виду высокой стоимости препаратов и их отсутствия в программах федерального обеспечения. Назначали в качестве второй линии терапии при неэффективности лечения глюкокортикоидами. Элтромбопаг (Революйд «Novartis Pharma») был назначен семи пациентам. Режим дозирования индивидуальный на основании количества тромбоцитов, в начальной дозе – 50 мг 1 раз в сутки. Если по истечению 2–3 недель начальной терапии количество тромбоцитов оставалось ниже уровня, необходимого с клинической точки зрения (50000/мкл), дозу увеличивали до максимальной – 75 мг 1 раз в сутки. Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения составляла 25 мг в день. При уровне тромбоцитов 200000–400000/мкл снижали дозу препарата. Ромиплостим (Энплейт «Amgen Europe B.V.») назначали семи пациентам 1 раз в неделю в виде подкожной инъекции. Начальная доза ромиплостима составляла 1 мкг/кг массы тела. Еженедельную дозу ромиплостима повышали с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигало более 50×10^9/л. У всех

больных принимавших обе формы рекомбинантной тиреопероксидазы (ТПО) на фоне приема препаратов количество тромбоцитов нормализовывалось.

Большие трудности возникали при лечении пациентов с ИТП старше 60 лет (8 человек) с высокой коморбидностью, наличием сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, синильного остеопороза, ожирения и т.д. Длительное назначение пероральных глюкокортикоидов таким больным крайне нежелательно, в виду возможности серьезных осложнений. По возможности старались назначать им АРТ (при отсутствии тромботических осложнений в анамнезе). Или использовали пульс-терапию дексаметазоном или метилпреднизолоном в качестве первой линии. При отсутствии эффекта от вышеуказанной терапии и противопоказаний к оперативному лечению выполняли спленэктомию.

Классический синдром Фишера-Эванса (сочетание ИТП и аутоиммунной гемолитической анемии) был диагностирован у трех больных. Во всех случаях ремиссия была достигнута после спленэктомии.

Летальный исход от ИТП за 13 лет был диагностирован только у 5 пациентов (3%), во всех случаях имело место кровоизлияние в мозг.

Таким образом, в настоящее время доступны современные высокоэффективные методы лечения ИТП. При своевременной диагностике заболевания и назначении адекватной терапии в подавляющем большинстве случаев заболевания прогноз благоприятный.

Выводы

1. Первичная иммунная тромбоцитопения довольно распространенное заболевание. За 13 лет на диспансерном учете у гематолога в Амурской области состояло 170 пациентов с ИТП. Из них 130 (76% нуждались в лечении).

2. Терапия глюкокортикоидами, как первый этап лечения ИТП была эффективна у половины больных.

3. При неэффективности терапии глюкокортикоидами выполняли спленэктомию или назначали АРТ.

4. Для 18% пациентов, у которых был зарегистрирован рецидив ИТП после спленэктомии, оказалась эффективной терапия ритуксимабом.

5. ИТП диагностировали у 30 беременных пациенток. Из них 19 нуждались в лечении. У таких пациенток при сроке беременности до 20 недель использовали внутривенные иммуноглобулины, после 20 недель, при отсутствии эффекта, добавляли глюкокортикоиды (чаще пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Патология тромбоцитарного гемостаза: руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева, изд. третье в 3-х т., М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. С. 29-45.

2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: ООО ПК «Одеон», 2014. 254 с.

3. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры // Онкогематология. 2009. №1. С. 51-56.

4. Меликян А.И., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых // Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60, №1. С. 44-56.

5. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Алгоритм диагностики первичной иммунной тромбоцитопении // Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: Изд. дом «Практика», 2018. С. 231-242.

6. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Протоколы лечения первичной иммунной тромбоцитопении // Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: Изд. дом «Практика», 2018. С. 243-264.

7. Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: rethinking old hypotheses // Expert Opin Investig Drugs. 2009. Vol. 18. P. 805-819.

8. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors // Blood. 2007. Vol. 109. P. 4607-4616.

9. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia / V.L. Patel et al. // Blood. 2012. Vol. 119. P. 5989-5995.

10. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan et al. // Blood. 2010. Vol. 115. P. 168-186.

11. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group / F. Rodeghiero et al. // Blood. 2009. Vol. 113. P. 2386-2393.

12. Immune thrombocytopenia in adults: an update / S. Thota et al. // Cleve Clin. J. Med. 2012. Vol. 79. P. 641-650.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абрамкин Э.Э. – 23
Абулдинова О.А. – 4
Архипова М.А. – 14, 18
Баранников С.В. – 54
Борозда И.В. – 51
Зуева Я.Д. – 83
Каботов Е.Э. – 27
Козка А.А. – 40
Котельников Д.Д. – 63
Кривошлык Л.С. – 31
Кривуца В.А. – 83
Лучникова Т.А. – 35
Макаров И.Ю. – 23
Меньщикова Н.В. – 23
Михайловский А.И. – 40
Олифирова О.С. – 31
Панфилов С.В. – 45
Пензин А.А. – 70
Приходько О.Б. – 35
Тазаян З.Т. – 51
Тимкин П.Д. – 70
Тимофеев Э.А. – 68
Федорова А.А. – 23
Шарвадзе Н.Р. – 74
Шарвадзе Т.Р. – 74
Штилерман А.Л. – 74
Шульга А.С. – 9
Шумилова Л.П. – 27
Щегорцова Ю.Ю. – 79

МАТЕРИАЛЫ
научной конференции
«Молодые ученые – науке»

8 февраля 2023 года,
г. Благовещенск

Авторы несут ответственность за достоверность информации
и представленных сведений

Компьютерная верстка Н.В. Соколова

Сверстано редакционной службой ДНЦ ФПД,
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22.
Отпечатано в ООО «ИПК «ОДЕОН», г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75
Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 4,41. Тираж 200.
Подписано к печати 12.02.2023.