

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2074-5982 (print)

БИОМЕДИЦИНА

SCIENTIFIC JOURNAL

JOURNAL BIOMED

Том (Vol.) 16

2020

2



Уважаемые коллеги!

Ежегодная научно-практическая конференция «Биомедицина и биомоделирование» будет проведена в заочной форме. Доклады будут опубликованы в Приложении к журналу «Биомедицина» в виде кратких сообщений.

Краткие сообщения оформляются в соответствии с обычными правилами для авторов, представляющих работы в журнал «Биомедицина». Объем кратких сообщений не более 4-х страниц.

Срок подачи материалов продлевается до **30 июня 2020 года**.



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

БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2005 г.
4 выпуска в год

2020, Том 16, № 2

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

JOURNAL BIOMED

SCIENTIFIC JOURNAL

Published since 2005.
Quarterly.

2020, Vol. 16, No. 2

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

■ Главный редактор

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

■ Заместитель главного редактора

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

■ Ответственный секретарь

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

■ Члены редакционного совета

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

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

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

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

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

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

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

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

БИОМЕДИЦИНА

Biomeditsina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

БИОМЕДИЦИНА

Biomeditsina

ская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

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

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

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

ленская государственная сельскохозяйственная академия» (Смоленск, Россия)

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

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

БИОМЕДИЦИНА

Biomeditsina

История издания журнала:	Журнал издается с 2005 г.
Периодичность:	4 выпуска в год
Префикс DOI:	10.33647
ISSN	2074-5982 (Print)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324 от 09.06.2005
Индексация:	Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук
Подписной индекс:	57995 в каталоге «Издания органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»
Стоимость одного выпуска:	400 руб.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель:	ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» 143442, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1
Издатель:	ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» 143442, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1
Редакция:	143442, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1 Тел.: +7 (495) 561-52-64 E-mail: info@scbmt.ru , scbmt@yandex.ru
Тираж:	3000 экземпляров
Типография:	ООО «БЕАН» 603003, Нижегородская обл., Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1
Дата выхода в свет:	10.06.2020

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

■ Editor-in-Chief

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

■ Deputy Editor-in-Chief

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

■ Executive Secretary

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

■ Members of Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JOURNAL BIOMED

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JOURNAL BIOMED

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

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

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

Pharmacology and Therapeutics, Medical University (Sofia, Bulgaria)

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

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

JOURNAL BIOMED

Founded:	The journal has been published since 2005.
Frequency:	Quarterly
DOI Prefix:	10.33647
ISSN	2074-5982 (Print)
Mass media registration certificate:	Registered at the State Committee of the Russian Federation on Press under the number ПИ № ФС77-21324 от 09.06.2005
Indexing:	The Journal is included into the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading per-reviewed scientific journals recommended for publishing the basic research results of doctor and candidate theses)
Subscription index:	57995 in the catalogue "Izdaniya organov nauchno-tehnicheskoy informatsii" of the Rospechat agency
Price:	400 RUR
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License
Founders:	Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia 143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1
Publisher:	Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia 143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1
Editorial office:	143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1 Tel.: +7 (495) 561-52-64 E-mail: info@scbmt.ru , scbmt@yandex.ru
Circulation:	3000 copies
Printing house:	BEAN, LLC. 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1
Publication date:	10.06.2020

■ НОВЫЕ БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

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

Между когнитивностью и нейропатиями: нейровизуализация эффектов
ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса
по нормированным электрограммам мозга 12

А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, М.В. Шеянов, А.В. Жолинский, А.Б. Литвиненко

Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием
портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией
COVID-19 39

■ МЕТОДЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.Н. Каркищенко, А.А. Николаев, Ю.А. Чудина, Д.Б. Чайванов, А.А. Варганов

Показатели согласованной работы сердца и сосудов при сосудистой патологии
вертеброгенной и невертеброгенной природы 47

Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь

Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации.
Методические подходы к определению 60

**Ю.И. Сысоев, Р.Т. Черняков, Р.Д. Идиятуллин, К.А. Крошкина,
В.А. Пьянкова, В.А. Приходько, С.В. Оковитый**

Изменения зрительных вызванных потенциалов у крыс,
перенесших черепно-мозговую травму 68

■ РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИМОДЕЛИРОВАНИЕ

Г.Н. Филимонова, Н.И. Антонов, А.А. Еманов

Костеобразование и гистоструктура мышц бедра при моделировании перелома
бедренной кости со срочным либо отсроченным остеосинтезом блокирующим
интрамедуллярным антеградным стержнем 78

■ NEW BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

Nikolay N. Karkischenko, Vladislav N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin, Lidiya A. Taboyakova, Oksana V. Alimkina, Mariya M. Borisova Between Cognitivity and Neuropathies: Neuroimaging of the Effects of GABAergic Modulation of the Hippocampus and Prefrontal Neocortex by Normalized Brain Electrograms	12
---	----

Alexander S. Samoilov, Yuri D. Udalov, Mikhail V. Sheyanov, Andrey V. Gholinsky, Andrey B. Litvinenko Experience in Applying Hyperbaric Oxygen Therapy Using Portable Pressure Chambers for the Treatment of Patients with the Novel Coronavirus Infection COVID-19	39
--	----

■ BIOMEDICAL METHODS

Nikolay N. Karkischenko, Andrey A. Nikolaev, Yulia A. Chudina, Dmitry B. Chaivanov, Alexander A. Vartanov Differential Diagnostics of Vertebrogenic and Nonvertebrogenic Vascular Pathologies	47
---	----

Nataliya Ye. Maksimovich, Elizaveta I. Bon Heat Shock Proteins. Properties. Role in Adaptation. Methodological Approaches to Definition.	60
---	----

Yuriy I. Sysoev, Roman T. Chernyakov, Ruslan D. Idiyatullin, Kseniya A. Kroshkina, Valentina A. Piankova, Veronika A. Prikhodko, Sergey V. Okovitiy Changes of Visually Evoked Potentials in Rats after Brain Trauma	68
--	----

■ RELEVANT AND ALTERNATIVE BIOMODELING

Galina N. Filimonova, Nikolay I. Antonov, Andrey A. Emanov Osteogenesis and Histostructure of Femoral Muscles When Modeling a Femoral Fracture with Immediate or Delayed Osteosynthesis Using an Interlocking Intramedullary Antegrade Rod.	78
---	----

МЕЖДУ КОГНИТИВНОСТЬЮ И НЕЙРОПАТИЯМИ: НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЭФФЕКТОВ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ ГИППОКАМПА И ПРЕФРОНТАЛЬНОГО НЕОКОРТЕКСА ПО НОРМИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОГРАММАМ МОЗГА

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

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

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

Сравнительный анализ по всему диапазону нормированных электрограмм мозга (НЭМ) выявил избирательное влияние производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гиппокампе и лобном полюсе неокортекса. Обнаруживается значительная схожесть уровня активации этих областей мозга при действии глутамина и особенно габапентина. При этом для габапентина активность гиппокампа более сопоставима с таковой в передней супрасильвиевой извилине. Анализ НЭМ при действии прегабалина обнаруживает сходство гиппокампа и прореальной извилины, но с более выраженной активностью в диапазоне 1–10 Гц, а активность НЭМ в передней супрасильвиевой извилине ниже, чем в прореальной извилине. При действии фенибута активность гиппокампа выше по сравнению с префронтальной корой в диапазоне 30–40 Гц, а при действии аминалона — во всех анализируемых ритмах значительно выше, чем в префронтальной коре.

Установлено преимущественное влияние производных ГАМК на высокочастотные составляющие γ -ритмов НЭМ. Наиболее выраженные эффекты активации в γ -ритмах характерны для аминалона, наиболее выраженные эффекты депримации — для габапентина. Общая картина активности γ -ритма при введении глутамина, прегабалина и фенибута схожа и в целом близка к фоновому уровню. При этом эффекты глутамина и прегабалина в анализе НЭМ обнаруживают сходства в частотных диапазонах около 40–44 и 60–64 Гц; эффекты прегабалина, габапентина и фенибута — в частотном диапазоне около 52–62 Гц. Габапентин в высокочастотном γ -диапазоне отличает пики в области 44–50 Гц, прегабалин — 40–55 Гц, фенибут — 35–40 Гц, а аминалон не имеет совпадений с другими производными ГАМК и характеризуется экстремумом в γ -ритме на частоте около 41 Гц.

С помощью инструментальных методов оценки когнитивного поведения и математического анализа НЭМ установлена важнейшая роль в осуществлении эффектов глутамата и ГАМК. По-видимому, она принадлежит вставочным нейронам (корзинчатым клеткам) гиппокампа и префронтальной коре. Подтверждено, что ГАМК является основным медиатором вставочных нейронов в системной деятельности мозга.

Максимальные значения НЭМ при действии всех исследованных производных ГАМК совпадают с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами этих препаратов. Сравнительный анализ эффектов глутамата и всех исследованных ГАМК-средств обнаруживает его наибольшее сходство с фенибутом. Аминалон, являющийся синтетическим аналогом ГАМК, отличается от всех остальных исследованных препаратов наибольшей активацией общего уровня НЭМ. Эффекты нейровизуализации отражают свойства и характер влияния препаратов на когнитивные функции, интрацентральные отношения головного мозга и высшую нервную деятельность.

Изучены новые механизмы системного действия производных ГАМК. Полученные результаты подтверждают, что использование нормированных электрографических функций различных отделов головного мозга позволяют выявить определенные физиологические и патогенетические механизмы важнейших функций головного мозга и их нарушений. Активация ГАМК-ергической стресс-

лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспективных методов выбора путей профилактики и лечения заболеваний, связанных с нейрогенным и психогенным факторами.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), фармакологическая модуляция, когнитивные функции, нейровизуализация, электрограммы головного мозга (ЭГМ), нормированная ЭГМ (НЭМ), быстрое преобразование Фурье (БПФ), кошки, гиппокамп, фронтальная кора мозга

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Табоякова Л.А., Алимкина О.В., Борисова М.М. Между когнитивностью и нейропатиями: нейровизуализация эффектов ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса по нормированным электрограммам мозга. *Биомедицина*. 2020;16(2):12–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-12-38>

Поступила 20.02.2020

Принята после доработки 21.05.2020

Опубликована 10.06.2020

BETWEEN COGNITIVITY AND NEUROPATHIES: NEUROIMAGING OF THE EFFECTS OF GABAERGIC MODULATION OF THE HIPPOCAMPUS AND PREFRONTAL NEOCORTEXIS BY NORMALIZED BRAIN ELECTROGRAMS

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

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

A comparative analysis conducted across the entire range of normalized brain electrograms (NBE) revealed the selective effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) derivatives in the hippocampus and frontal pole of the neocortex. A significant similarity in the level of activation of these brain regions was revealed under the action of glutamine and, particularly, gabapentin. For gabapentin, the activity of the hippocampus is more comparable to that in the anterior suprasylvian gyrus. Under the action of pregabalin, NBE revealed a similarity between the hippocampus and the precal gyrus, with a more pronounced activity being registered in the range of 1–10 Hz. The NBE activity in the anterior suprasylvian gyrus was lower than that in the precal gyrus. Under the action of phenibut, the activity of the hippocampus was higher than that of the prefrontal cortex across the 30–40 Hz range; however, under the action of aminalol, this phenomenon was observed for all the analysed rhythms.

The predominant effect of GABA derivatives on the high-frequency components of the γ -rhythms of NBE was established. The most pronounced activation effects in γ -rhythms were characteristic of aminalol, while the most pronounced effects of depression were characteristic of gabapentin. The overall picture of the γ -rhythm activity was similar under the administration of glutamine, pregabalin and phenibut, as well as being generally close to the background level. The effects of glutamine and pregabalin in the analysis of NBE showed similarities across the frequency ranges of about 40–44 Hz and 60–64 Hz. The effects of pregabalin, gabapentin, and phenibut were similar across the frequency range of about 52–62 Hz. In the high-frequency γ -rhythms, gabapentin, pregabalin and phenibut were characterized by peaks in the range of 44–50 Hz, 40–55 Hz and 35–40 Hz, respectively. Aminalol showed no similarities with other GABA derivatives and was characterized by an extremum in the γ -rhythm at a frequency of about 41 Hz.

Using instrumental methods for assessing cognitive behaviour and the mathematical analysis of NBE, the significant role of the intercalary neurons (basket cells) of the hippocampus and prefrontal cortex in the implementation of glutamate and GABA effects was established. It was confirmed that GABA derivatives function as the main mediator of intercalary neurons in the systemic activity of the brain.

The maximum values of NBE under the action of all the GABA derivatives under study coincide with the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of these drugs. A comparative analysis of the effects of glutamate and all the studied GABA derivatives revealed the greatest similarity of the former with phenibut. Aminalton, being a synthetic analogue of GABA, differs from all other drugs under study by the highest activation of the general level of NBE. The effects of neuroimaging reflect the properties and nature of the effect of drugs on cognitive functions, intra-centre relations of the brain and higher nervous activity. New mechanisms of the systemic action of GABA derivatives were studied. The obtained results confirm that the normalized electrographic activity of various parts of the brain can be used to identify certain physiological and pathogenetic mechanisms of the most important functions of the brain and their disorders. Activation of the GABAergic stress-limiting system can be considered as one of the promising methods for the selection of approaches to preventing and treating diseases associated with neurogenic and psychogenic factors.

Keywords: gamma-aminobutyric acid (GABA), pharmacological modulation, cognitive functions, neuroimaging, brain electrograms, normalized brain electrograms, fast Fourier transform, cats, hippocampus, frontal cortex

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

For citation: Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Borisova M.M. Between Cognition and Neuropathies: Neuroimaging of the Effects of GABAergic Modulation of the Hippocampus and Prefrontal Neocortex by Normalized Brain Electrograms. *Journal Biomed.* 2020;16(2):12–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-12-38>

Submitted 20.02.2020

Revised 21.05.2020

Published 10.06.2020

Введение

В предыдущих исследованиях по данной тематике [6, 7, 8, 9, 10] нами изучались поведенческие параметры, вокализация в ультразвуковом диапазоне и когнитивные функции животных в тестах «Открытое поле», «Тёмная/светлая камера», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и др. с применением медицинских средств, изменяющих нейромедиаторный пейзаж и позволяющих оценивать фармакомодулируемые психопатологии, а также связь объективных поведенческих реакций с информационными ментальными показателями. Показаны сходства и различия в получаемых с помощью комплекса указанных методологических подходов («Нейромодуль») результатах доклинического анализа фармакологических средств направленного действия.

Настоящая работа посвящена выяснению роли глутаминовой кислоты и ГАМК-ергических процессов в системной деятельности головного мозга с помощью

разработанного нами метода нормирования БПФ-функций электрограмм (НЭМ) гиппокампа и префронтального неокортекса кошек.

Глутаминовая кислота (L-Glutamine) — заменимая аминокислота (2-аминопентанамид-5-овая кислота), входящая в состав белков всех живых организмов. В химических синапсах глутамат запасается в пресинаптических пузырьках (везикулах). Нервный импульс активирует высвобождение иона глутаминовой кислоты из пресинаптического нейрона. На постсинаптическом нейроне ион глутаминовой кислоты связывается с постсинаптическими рецепторами — например, NMDA-рецепторами — и активирует их. Одна из форм приспособляемости синапсов, называемая долговременной потенциацией, имеет место в глутаматергических синапсах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга человека. Глутамат натрия участвует не только в классическом проведении нервного импульса от нейрона

к нейрону, но и в объёмной нейротрансмиссии, когда сигнал передаётся в соседние синапсы путём кумулятивного эффекта глутамата натрия, высвобожденного в соседних синапсах. В дополнение к этому глутамат играет важную роль в регуляции конусов роста и синаптогенеза в процессе развития головного мозга. Транспортёры глутамата натрия обнаружены на нейрональных мембранах и мембранах нейроглии.

Имеет обширные функции, включая окисление в клетках мозговой ткани; нейромедиаторную функцию; превращение в ГАМК с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы; участие в синтезе серотонина и гистидина. Оказывает активирующее, умеренное психостимулирующее и отчасти ноотропное действие. Участвует в когнитивных функциях ВНД (обучение и память). Обеспечивает приспособляемость синапсов, называемую долговременной потенцией, в глутаматергических нейронах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга человека. В биохимической литературе вместо громоздкого полного названия часто используют более компактные конвенциональные обозначения: «глутамат», «Glu», «Глу» или «Е». Вне научной литературы термин «глутамат» также часто употребляется для обозначения широко распространённой пищевой добавки — глутамата натрия. В ЦНС находится порядка 10^6 глутаматергических нейронов. Тела нейронов лежат в коре головного мозга, обонятельной луковице, гиппокампе, чёрной субстанции, мозжечке. В спинном мозге — в первичных афферентах дорзальных корешков.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — один из базовых тормозных нейромедиаторов ЦНС, является аминокислотой (по химической структуре — 4-аминобутановая кислота) и образуется при декарбоксилировании глутамата. Данная аминокислота обнаружена во многих участках ЦНС: в сером веществе головного мозга,

лобных долях, подкорковых ядрах (хвостатое ядро и бледный шар), таламусе, гиппокампе, гипоталамусе, ретикулярной формации. ГАМК участвует в процессах, происходящих в нейронах спинного мозга, обонятельного тракта, сетчатки глаза, мозжечка. ГАМК как один из нейромедиаторов производит свой переход на пресинаптическом участке из цитоплазмы в везикулы частично при участии фермента $VGAT_1$ (vesicullo-granular amino acid transporter). Фермент $VGAT_1$, кроме участия в везикулярном транспорте ГАМК, задействован в везикулярном транспорте глицина — не менее важного тормозного нейромедиатора ЦНС. В синаптической щели после высвобождения из везикул ГАМК переносится нейрональными мессенджерами, такими как GAT_1 , GAT_2 , GAT_3 (granular amino acid transporter), которые находятся в нейронах и астроцитах [55, 86]. Воздействует ГАМК на специфические рецепторы, которые по своему характеру подразделяются на ионотропные рецепторы ($ГАМК_A$, $ГАМК_C$) и метаболотропные — $ГАМК_B$. Рецепторы $ГАМК_A$ реализуют немедленный синаптический ответ вследствие проницаемости своих каналов для ионов хлора и бикарбоната. В связи с этим активация рецепторов $ГАМК_A$ зависит от электрохимической активности ионов хлора и бикарбоната на постсинаптической мембране [36, 63].

ГАМК активирует энергетические процессы мозга, повышает дыхательную активность тканей, увеличивает утилизацию мозгом глюкозы, усиливает кровоснабжение в головном мозге. Ряд производных соединений от ГАМК (пираретам, аминалон, оксibuтират натрия или ГОМК) стимулируют созревание структур мозга и образование стойких связей между популяциями нейронов. Это способствует формированию памяти, что послужило поводом к использованию названных соединений в клинической практике для ускоре-

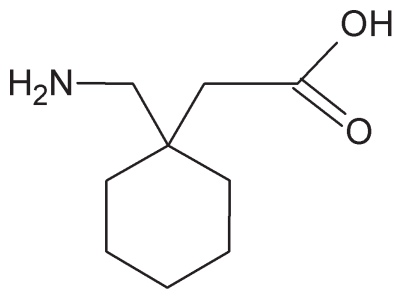
ния восстановительных процессов после различных поражений мозга. Активация рецепторов ГАМК_A приводит к деполяризации нейронов. В структуре рецепторов ГАМК_A, кроме специфических сайтов для связывания вещества-агониста, имеется и ряд модуляторных неспецифических сайтов [15, 21, 22, 51, 53, 70]. Примером неспецифических сайтов могут быть бензодиазепиновые, при действии на которые увеличивается аффинность рецепторов ГАМК_A к агонистам, а также барбитуровые сайты рецепторов ГАМК_A — они увеличивают период, в течение которого ионные каналы данных рецепторов являются открытыми и проводимыми [21, 22, 53, 70, 86]. Кроме того, некоторые авторы выделяют еще такие неспецифические сайты ГАМК, как нейростероидные и этаноловые.

Рецепторы ГАМК_B являются метаболотропными и находятся как на пре-, так и на постсинаптических участках. На постсинаптическом уровне рецепторы ГАМК_B определяют «быстрый» ионотропный ответ путем длительной гиперполяризации. Пресинаптические рецепторы ГАМК_B при активации снижают высвобождение ГАМК в тормозных синапсах и высвобождение глутамата — в возбуждающих. Рецепторы ГАМК_C отличаются от рецепторов ГАМК_A по фармакологическому профилю, а именно данные рецепторы не чувствительны к бикикуллину, аллостерическим

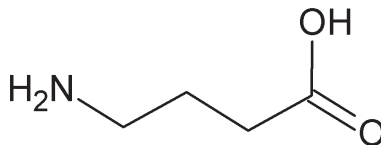
модуляторам и ряду агонистов рецепторов ГАМК_A. Для рецепторов ГАМК_C есть свои специфические антагонисты; данные рецепторы находятся в процессе изучения [12, 53, 63].

Прегабалин (S[+]-3-изобутилгаба) является липофильным аналогом ГАМК, облегченная диффузия через ГЭБ достигается модификацией в 3'-положении. Снижение высвобождения главных медиаторов боли в перевозбужденном нейроне (субстанция Р, норадреналин, глутамат, ионы Ca²⁺, окись азота, нейрокин-1, c-fos, онкогенный протеин и др.) достигается снижением вхождения Ca²⁺ во вставочный нейрон за счет высокоаффинного сродства прегабалина к α2-дельта-протеину потенциалзависимых кальциевых каналов ЦНС [60, 74, 81]. Эффективное современное средство в лечении нейропатической боли и тревожных расстройств. Противозепилептическое средство и антиконвульсант II поколения для лечения фокальных эпилептических припадков.

Габапентин является структурным аналогом ГАМК, в котором один из С-атомов ГАМК включён в структуру циклогексана, чем объясняется высокая биодоступность габапентина и его проницаемость через ГЭБ (рис. 1). Полагают, что механизм действия габапентина связан с положительной модуляцией ГАМК-ергической активности отчасти за счёт взаимодействия с потенциал-зависимыми Ca²⁺ каналами [11, 35].



А



Б

Рис. 1. Габапентин (А) и ГАМК (Б).
Fig. 1. Gabapentine (A) and GABA (B).

В связи с высокой безопасностью и незначительными побочными эффектами [85] габапентин широко используют в различных клинических исследованиях. Помимо прямого назначения в качестве антиконвульсанта, габапентин также применяют в лечении нейропатической боли, мигрени [38, 80] и синдрома беспокойных ног [42, 72]. Показано, что прием габапентина увеличивает уровень серотонина в крови, а его повышение в периферических структурах объясняется ростом его доступности вследствие удлинения третьей и четвертой фаз сна [68]. Обнаружена прямая зависимость между приемом габапентина и увеличением длительности медленной фазы сна [34], а также описаны случаи успешного применения габапентина в лечении хронической инсомнии [57].

В последнее время появляются работы, свидетельствующие об успешном применении габапентина в фармакотерапии алкоголизма [37, 57, 69]. Он положительно влияет на аффективные (обсессивно-компульсивные) расстройства, возникающие после отмены алкоголя, и увеличивает период воздержания от него [37]. В экспериментах на животных с использованием различных моделей алкоголизации показано, что габапентин уменьшает потребление алкоголя у крыс с выработанной алкогольной зависимостью, предотвращает и уменьшает анксиогенные и конвульсивные последствия абстинентного синдрома [61, 69].

Однако механизм центрального действия габапентина до конца не ясен, отсутствуют убедительные доказательства взаимодействия габапентина с ГАМК-рецепторами нейронов и другими звеньями ГАМК-ергической системы мозга, несмотря на отдельные указания на взаимодействие габапентина с ГАМК-рецепторами А- и В-типов [56, 76]. Большинство представленных результатов получены в опытах *in vitro*.

Сравнительная характеристика габапентина и прегабалина (Pfizer for Professoinals)

показывает, что прегабалин обладает высокой биодоступностью (>90%), линейной фармакокинетикой, не зависящей, в отличие от габапентина, от введенной дозы. Оба препарата считаются умеренными по своей эффективности противоэпилептическими средствами и антиконвульсантами II поколения, но явились новым современным этапом в лечении нейропатической боли, причинами которой являются в т. ч. диабетическая, алкогольная, постгерпетическая, тригеминальная, дискогенная, демиелинизирующая невралгия, поражения ЦНС при СПИДе, рассеянном склерозе, сирингомиелии, опухолях, нейросифилисе, дефиците витамина В₁₂, компрессионной радикулопатии и др. [39].

Наряду с этим габапентин и прегабалин сохранили свое реальное место в качестве дополнительного противоэпилептического средства, антиконвульсанта для лечения фокальных эпилептических припадков, а также в комплексной терапии генерализованных тревожных расстройств.

Аминофенилмасляная кислота — производное глутаминовой кислоты (гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид), активное в отношении А- и В-рецепторов ГАМК, а также рецепторов фенилэтиламина, не влияющее на холино- и адренорецепторы. Структурно схожа с баклофеном и габапентином. Анксиолитическое и ноотропное средство, обладающее прямым воздействием на ГАМК-ергические рецепторы, облегчает ГАМК-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС. Улучшает функциональное состояние мозга за счёт нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение, а также оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие. Нормализует сон, не оказывает противосудорожного действия, но усиливает действие противосудорожных препаратов. Удлиняет латентный период и укорачивает

продолжительность и выраженность нистагма. Уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в т. ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, раздражительность, эмоциональную лабильность), повышает умственную работоспособность. Улучшает психологические показатели и когнитивные функции (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций), улучшает состояние больных с двигательными и речевыми нарушениями, повышает интерес и инициативу (мотивация деятельности) без седации или возбуждения. При назначении после тяжёлых черепно-мозговых травм увеличивает количество митохондрий в перифокальных областях. При неврогенных поражениях сердца и желудка нормализует процессы перекисидации липидов. У людей пожилого возраста не вызывает загруженности и чрезмерной вялости, расслабляющее последствие чаще всего отсутствует. Улучшает микроциркуляцию в тканях глаза, уменьшает угнетающее влияние этанола на ЦНС. Препарат малотоксичен, не вызывает аллергического действия, не обладает тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами.

Необходимость исследований ПрГАМК *in vivo*

Биологически моделируемые эквиваленты болезней Паркинсона, Альцгеймера и др. также изучены в основном на полосках изолированного гиппокампа [28, 49, 50, 77]. Результаты этих исследований свидетельствуют о взаимосвязи нейродегенеративных процессов с активностью преимущественно высокочастотных β - и γ -ритмов, отражающих эффекты вставочных нейронов корковых (особенно гиппокампальных) структур мозга.

Большая часть исследований нейротрансмиттеров была также проведена на срезах гиппокампа при комнатной температуре. Диффузная нейротрансмиттерная передача *in vivo* проис-

ходит иным образом, поскольку морфологическая структура полностью сохранена, а оборот транспортеров в целом мозге значительно выше [16, 43, 82]. Это предопределило наши исследования на целостном мозге с хронически имплантированными электродами.

Целью работы явилось изучение центральных механизмов ГАМК-ергической модуляции фронтальной коры (передней супрасильвиевой и прореальной извилины) и гиппокампа кошек посредством нормирования с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ) функций электрограмм головного мозга.

Материалы и методы

Объектами исследований явились взрослые кошки обоего пола в возрасте более 3-х лет, не имеющие признаков чистопородности, массой тела 4–6 кг.

Кормление, содержание, карантин и обращение с животными соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя, санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [14] и подробно описаны в наших предыдущих работах по данной тематике [9, 10].

Вживление электродов в головной мозг животных производилось стереотаксическим путем в виде разработанных электродных конструкций [9, 10].

Анализ эффектов нейротропных средств

В работе исследовались:

Глутаминовая кислота (L-Glutamine) — аминокислота, входящая в состав белков всех живых организмов (заменимая), в дозе 60 мг/кг (около 300 мг на кошку) внутривенно.

Аминалон — синтетический аналог нейромедиатора ГАМК, в дозе 60 мг/кг (около 300 мг на кошку) внутривенно.

Прегабалин («Лирика») — липофильный аналог ГАМК, обладающий противосудорожным и антиконвульсантным действием, в дозе 10 мг/кг (около 50 мг на кошку) внутривенно.

Габепентин («Нейронтин») — антиконвульсант на центральном и периферическом уровне (противосудорожный препарат), в дозе 30 мг/кг (около 150 мг на кошку) внутривенно.

Аминофенилмасляная кислота («Фенибут») — ноотроп, обладающий транквилизирующим, психостимулирующим, антиагрегантным и антиоксидантным действием, в дозе 30 мг/кг (около 150 мг на кошку) внутривенно.

Анализируемые препараты вводились натощак в малых, субтерапевтических дозах, эквивалентных массе тела кошек, однократно, что позволяет выявить деликатные изменения в мозговых структурах-мишенях и их влияние на интрацентральные отношения головного мозга.

Регистрация и анализ параметров электрограмм осуществлялись с помощью разработанных в НЦБМТ ФМБА России инновационных технических средств и программного обеспечения [9, 10].

Выбор квазистационарных участков ЭГМ, алгоритмы нормирования данных ЭГМ и блок-схема используемого технического устройства представлены в работе [7].

Нейровизуализация психопатологических эквивалентов поведения и параметров ЭГМ

В основе метода сравнительного анализа НЭМ (нормирование электрограмм мозга) лежит оценка изменений в частотной области спектра ЭГ, снятых до и после воздействия исследуемых факторов. Метод позволяет увидеть возбуждение или депрессию активности исследуемых областей мозга в определенных ЭГ-ритмах.

Основой является преобразование отсчетов оцифрованного сигнала ЭГ $x(t)$ в амплитудный спектр $f(\omega)$ посредством преобразования Фурье. На практике нами применен вариант быстрого преобразования Фурье (БПФ), поскольку он обеспечивает высокую скорость работы программного комплекса.

$$X_{TN}(k) = \sum_{n=0}^M x(nT) \omega\left(\frac{n}{M}\right) e^{-2\pi i \frac{kn}{N}},$$

где $k=0, 1 \dots N-1$.

Графическое представление результатов в соответствии с фармакокинетикой препаратов

Поскольку изменения ритмических характеристик связаны в т. ч. со временем влияния на активность мозга и ВНД, мы сочли необходимым сопоставить временные изменения с фармакокинетическими параметрами тестируемых средств, при этом учитывались и их фармакодинамические показатели. На графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

Получаемые данные представлены на трёх графиках, нанесённых на круговую векторную диаграмму и отражающих средние значения:

- 1) фоновых измерений — синие линии;
- 2) воздействия (экспериментальных данных) — красные линии;
- 3) НЭМ нормированных данных (десятичный логарифм) — жёлтые линии.

На диаграмме отмечены:

- цифровое кодирование — частоты ЭГ (1–64 Гц);
- спектральные характеристики ЭГ (круговые сектора) — от 0 (внутренний сектор) до $\lg 10^n$ (внешний сектор);
- базисная линия нормирования — нами принята за единицу. Расположение кривой НЭМ внутри (ближе к внутреннему сектору диаграммы) свидетельствует о снижении мощности частот ЭГ при воздействии по сравнению с фоновыми данными, расположение снаружи (ближе к внешнему сектору) — о повышении мощности частот ЭГ по сравнению с фоном.

На диаграммах указаны все частоты ЭГ анализируемого диапазона, и для удобства восприятия материала специалистами, привыкшими к традиционной форме интерпретации ЭГ, мы разграничили частоты согласно принятой классификации на дельта- (δ , 1–4 Гц), тета- (θ , 5–8 Гц), альфа- (α , 9–12 Гц), сигма- (σ , 13–16 Гц), бета- (β , 17–30 Гц) и гамма- (γ , 31–64 Гц) диапазоны, хотя имеются и другие представления о границах диапазонов.

Выявление когнитивных функций

Когнитивные функции, которые по нашим собственным данным и сведениям зарубежной литературы [4, 5, 7, 65, 66] связаны с активностью высокочастотного γ -диапазона электрограмм мозга [28, 49, 50, 77], оценивались субъективно, визуально (путём фото- и видеорегистрации), с помощью инструментальных методов измерения элементарных проявлений и перцептивных циклов сложных поведенческих эквивалентов психомоторных реакций человека, а также аналитических параметров БПФ-преобразования электрограмм локальных зон головного мозга кошек.

Результаты и их обсуждение

Посредством регистрации и анализа ЭГ определены информативные параметры, свидетельствующие об изменении биоэлек-

трической активности мозга при действии исследуемых нейropsychотропных средств.

Результаты влияния глутаминовой кислоты (доза — 60 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 2–4.

Оказывает активирующее действие, связываясь на постсинаптическом нейроне с постсинаптическими рецепторами (например, NMDA-рецепторами). Участвует в когнитивных функциях ВНД. Одна из форм приспособляемости синапсов, называемая долговременной потенциацией, имеет место в глутаматергических синапсах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга человека. Транспортёры глутамата натрия обнаружены на нейрональных мембранах и мембранах нейроглии. Повышенное высвобождение глутамата (сниженный обратный захват) возникает при ишемическом каскаде, инсульте, боковом амиотрофическом склерозе, аутизме, умственной отсталости, болезни Альцгеймера.

Показано, что однократная доза глутамата оказывает преимущественно возбуждающее действие, которое прослеживается примерно через 1,5–2 ч после введения, достигает пиковых значений через 3–5 ч после введения и сохраняется в течение 6–8 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ на частотах 7, 22, 41 и 61 Гц, достигающие 130% по сравнению с фоновыми данными. Эффекты, детектируемые в передней супрасильвовой извилине и гиппокампе, в целом схожи с вышеописанными, но более выражены в γ -диапазоне.

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты на частотах около 20, 42 и 62 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность гиппокампа и префронтального неокортекса соответствует исходным значениям.

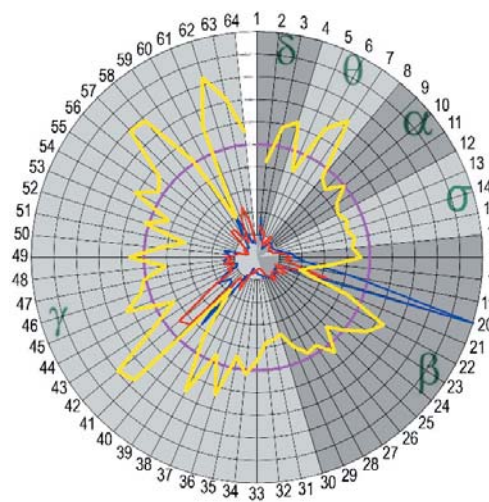


Рис. 2. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr (gyrus preureus — прореальная извилина) через 4 ч после введения глутамина. Синяя кривая — фоновые измерения, красная кривая — воздействие, желтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики ЭГМ.

Fig. 2. BE and NBE parameters in the Pr brain area — pro-real gyrus 4 h after the administration of glutamine. The blue curve is background measurements, the red curve is impact, the yellow curve is normalized EEG. The pink contour is the basic line of valuation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE.

Результаты влияния аминалона (доза — 60 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 5–7.

Аминалон — ноотропное средство, влияющее на метаболизм. Замещает дефицит естественного медиатора ГАМК с дальнейшим действием, аналогичным действию естественного тормозного нейромедиатора в ЦНС. Широко применяется в неврологии и в интенсивной терапии при черепно-мозговых травмах, нарушениях мозгового кровообращения, атеросклерозе церебральных сосудов, артериальной гипертензии, алкогольных энцефалопатиях и полиневритах [23].

Показано, что однократная доза аминалона оказывает возбуждающее действие, которое прослеживается примерно через 30 мин после введения, достигает пи-

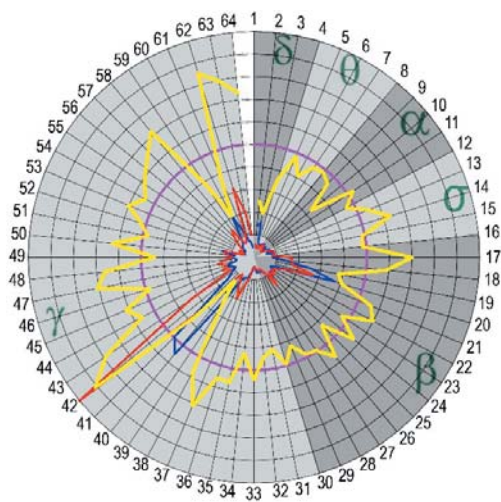


Рис. 3. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA (gyrus suprasylvius anterior; передняя супрасильвиева извилина) через 4 ч после введения глутамина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 3. BE and NBE parameters in the GSSA brain area — Gyrus suprasylvius anterior — front suprasilvieva gyrus 4 h after the administration of glutamine. For all designations, refer to Fig. 2.

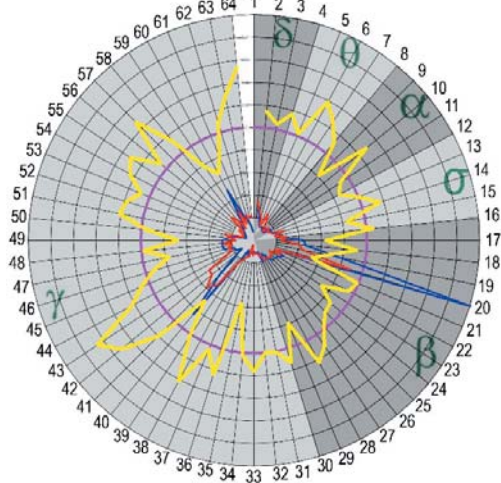


Рис. 4. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP (hippocampus, гиппокамп) — через 4 ч после введения глутамина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 4. BE and NBE parameters in the HIP brain area — hippocampus 4 h after the administration of glutamine. For all designations, refer to Fig. 2.

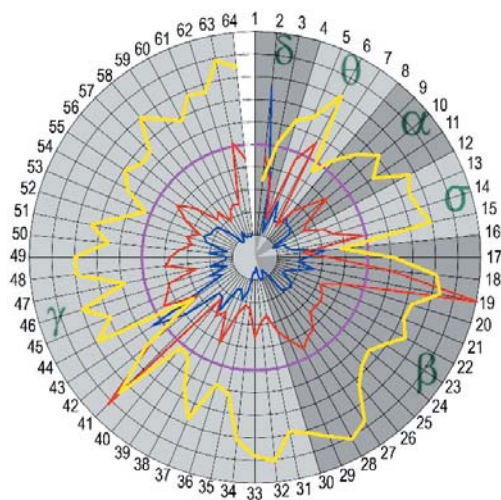


Рис. 5. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 1 ч после введения аминалона. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 5. BE and NBE parameters in the Pr brain area 1 h after the administration of aminationone. For all designations, refer to Fig. 2.

ковых значений через 1–1,5 ч после введения и сохраняется в течение 6–8 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в частотных диапазонах 2–6, 7–15, 17–41 и 43–64 Гц, достигающие 80% по сравнению с фоновыми данными. Эффекты, детектируемые в передней супрасильвиевой извилине, в целом схожи с вышеописанными, а в области гиппокампа обнаруживается тотальная активация ритмов (на 100–200%).

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты на частотах около 20, 40 и 55 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность фронтальной коры мозга соответствует исходным значениям, а в гиппокампе сохраняются эффекты активации.

При этом аналогичные результаты были получены ранее и в нашей работе, про-

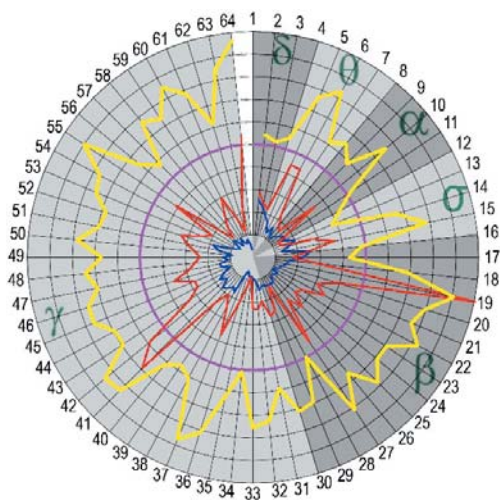


Рис. 6. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 1 ч после введения аминалона. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 6. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 1 h after the administration of aminationone. For all designations, refer to Fig. 2.

ведённой на крысах [8] и посвящённой анализу их вокализации в ультразвуковом, ки-

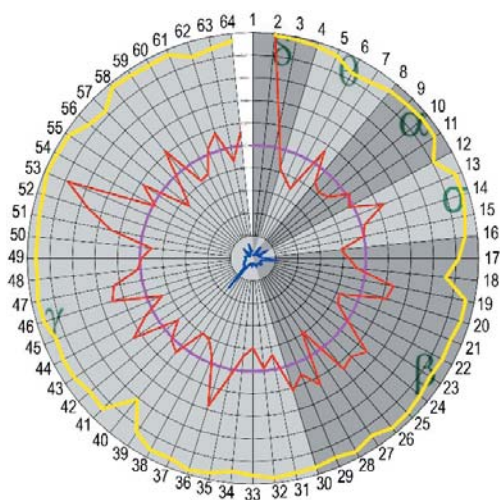


Рис. 7. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 1 ч после введения аминалона. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 7. BE and NBE parameters in the HIP brain area 1 h after the administration of aminationone. For all designations, refer to Fig. 2.

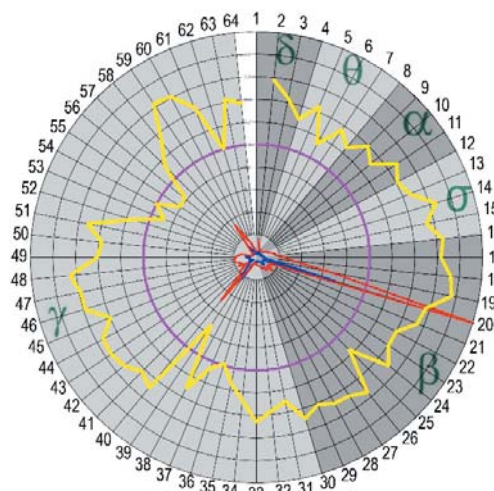


Рис. 8. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 3 ч после введения прегабалина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 8. BE and NBE parameters in the Pr brain area 3 h after the administration of pregabalin. For all designations, refer to Fig. 2.

логерцовом, диапазоне (УЗВ) и спонтанной поведенческой активности при воздействии однократной дозы аминалона. Было показано, что накопление ГАМК выражается аналогично ацетилхолину, т. е. повышается спектральная плотность мощности низкочастотных (15–30 кГц) и высокочастотных (80–100 кГц) УЗВ-колебаний в первые часы после введения, снижаются все формы двигательной активности, кроме того, через 2 ч после введения препарата отмечалось снижение спектральной мощности в диапазоне 36–45 кГц.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max}$ = 60 мин (в плазме), через 24 ч в плазме крови следы вещества не обнаруживаются) и отражают характер влияния препарата на цикл сна — бодрствования, когнитивные функции и ВНД животных и человека. Активация ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспективных методов в профилактике

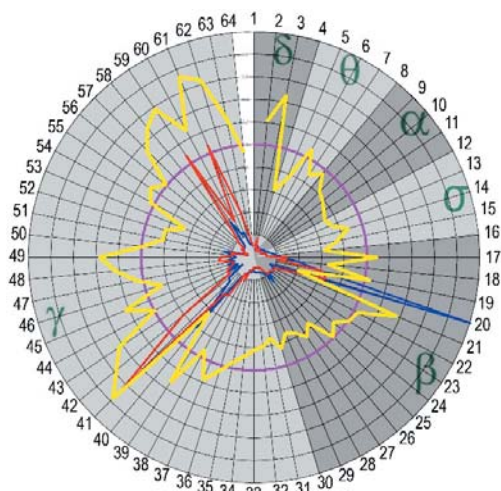


Рис. 9. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 3 ч после введения прегабалина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 9. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 3 h after the administration of pregabalin. For all designations, refer to Fig. 2.

и лечении заболеваний, связанных с нейрогенным фактором [13].

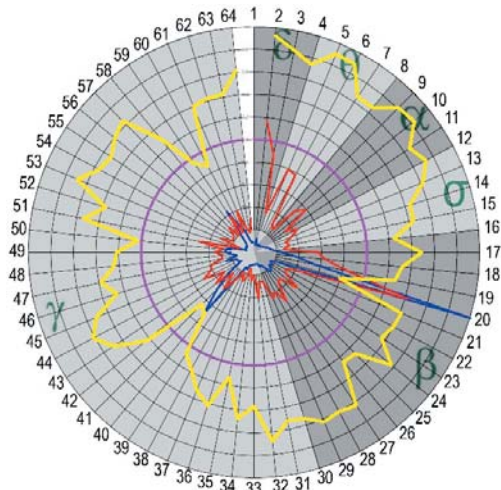


Рис. 10. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 3 ч после введения прегабалина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 10. BE and NBE parameters in the HIP brain area 3 h after the administration of pregabalin. For all designations, refer to Fig. 2.

Результаты влияния прегабалина (доза — 10 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 8–10.

Прегабалин — липофильный аналог ГАМК, обладает сродством к $\alpha 2$ -дельта-протеину потенциалзависимых кальциевых каналов ЦНС и высокой биодоступностью (>90%). Эффективное современное средство в лечении тревожных расстройств, **нейропатической боли** (диабетическая, алкогольная, постгерпетическая, демиелинизирующая невралгия, рассеянный склероз, синингомиелия, авитаминоз В₁₂ и др.), фибромиалгии, травмах головного мозга. Противосудорожное средство и антиконвульсант II поколения для лечения фокальных эпилептических приступов.

Показано, что однократная доза прегабалина оказывает преимущественно возбуждающее действие, которое прослеживается примерно через 1,5–2 ч после введения, достигает пиковых значений через 2,5–3 ч после введения и сохраняется в течение 5–6 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в частотных диапазонах 39–40 и 56–60 Гц, достигающие 80% по сравнению с фоновыми данными. Эффекты, детектируемые в передней супрасильвиевой извилине, в целом близки к фоновым значениям, однако наблюдаются существенные всплески НЭМ в частотных диапазонах 4–6, 21, 41 и 53–61 Гц, достигающие 150% по сравнению с фоновыми данными. В области гиппокампа обнаруживается наиболее выраженная, практически тотальная активация ритмов (на 100–200%).

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты в области около 20, 40–50 и 50–55 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность фронтальной коры мозга чуть выше исход-

ных значений, а в гиппокампе сохраняются эффекты активации.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max}$ = 1–3 ч; $T_{1/2}$ = 6–7 ч) и отражают анксиолитические, седативные, обезболивающие эффекты, а также влияние препарата на когнитивные функции и ВНД животных и человека.

Результаты влияния габапентина (доза — 30 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 11–13.

По строению габапентин схож с ГАМК, однако механизм его действия не связан с прямым воздействием на рецепторы ГАМК и выяснен не полностью. В терапевтических концентрациях габапентин усиливает образование ГАМК, но не связывается с ГАМК-рецепторами, бензодиазепиновыми, NMDA и глициновыми. При повышении синтеза ГАМК в ЦНС и увеличении ее концентрации в цитоплазме нейронов происходит повышение количества плазменного серотонина, при этом одновременно препарат подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, взаимодействуя с высокоспецифичными белковыми мишенями в неокортексе. Противосудорожное и анальгетическое действие препарата основано на устранении глутаматзависимой гибели нейрональных клеток путем ингибирования синтеза глутамата. В ходе метаболизма габапентин не связывается с плазменными протеинами, непосредственно проникает через ГЭБ. Широко применяется в неврологии для лечения эпилепсии и нейропатической боли [1, 33].

Через 3–4 ч после однократного введения тестируемого препарата на ЭГ в области префронтального неокортекса и гиппокампа наблюдается его пиковое действие в виде преимущественной депримации ритмов. При этом прослеживаются элементы активации в высоких частотах (20–30 Гц и 40–60 Гц), относящихся к β - и γ -диапазону.

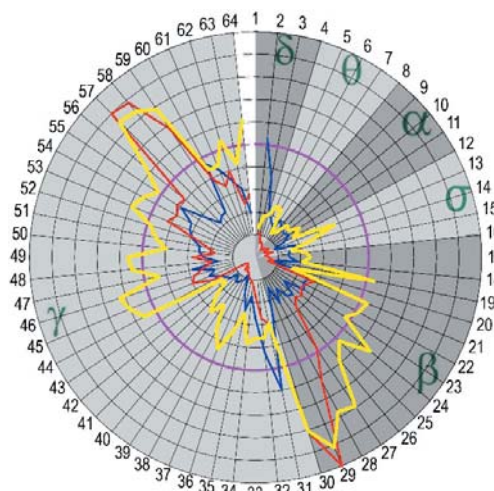


Рис. 11. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 4 ч после введения габапентина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 11. BE and NBE parameters in the Pr brain area 4 h after the administration of gabapentine. For all designations, refer to Fig. 2.

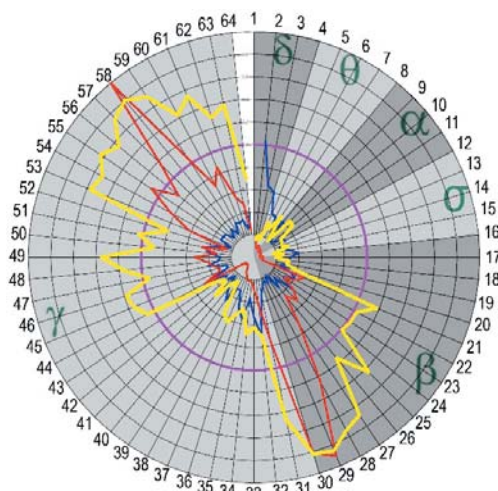


Рис. 12. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 4 ч после введения габапентина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 12. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 4 h after the administration of gabapentine. For all designations, refer to Fig. 2.

Разница обнаруженных эффектов с фоновыми данными достигает более 100%.

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает угнетение частотных диапазонов 1–20, 30–40 и 60–65 Гц по сравнению с фоновыми данными и наиболее яркие активирующие эффекты на графически противоположно представленных частотах около 30 и 60 Гц.

Обнаруженные результаты согласуются с ранее полученными в работе [58], посвящённой анализу данных ЭЭГ-активности после терапии габапентином в сигналах отведений С3А1 и С4А2 с использованием спектрального анализа ЭЭГ в диапазонах d1 (0,515 Гц), d2 (1,530 Гц), q (3,080 Гц), a (8,012 Гц), s (12,14 Гц), b1 (14,20 Гц), b2 (20,32 Гц) и q (32,64 Гц). Осуществляя обработку ЭЭГ также методом БПФ в спектральных окнах данных диапазонов фрагментами по 4 с с пошаговым (0,25 Гц) прохождением всей базы данных, подсчитывали абсолютные значения и их процентное соотношение. При действии габапенти-

на в первой стадии сна показано увеличение интенсивности в диапазоне s- и q-ритмов

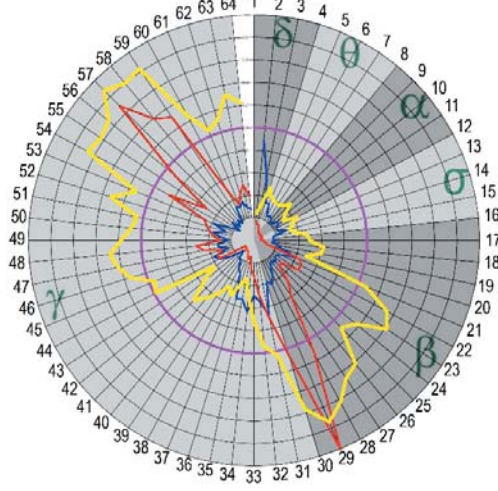


Рис. 13. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 4 ч после введения габапентина. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 13. BE and NBE parameters in the HIP brain area 4 h after the administration of gabapentine. For all designations, refer to Fig. 2.

($t=3,37$, $p<0,005$ и $t=2,67$, $p<0,05$ соответственно) и ее уменьшение в диапазоне s ритма во второй и третьей стадиях ($t=2,45$, $p<0,05$ и $t=2,23$, $p<0,05$ соответственно). Т.е. на фоне его приема зафиксировано удлинение медленной фазы сна с увеличением активности парасимпатической нервной системы. На основании полученных данных сделан вывод о возможности рассмотрения габапентина, способствующего поддержанию сна путем повышения его эффективности и снижения частоты спонтанных пробуждений, в качестве дополнительной терапии первичной инсомнии.

Данные эффекты сохраняются на протяжении 1–1,5 ч. Спустя сутки после введения регистрируемая НЭМ анализируемых областей мозга соответствует фоновым значениям до эксперимента.

Таким образом, действие габапентина проявляется через несколько часов введения, что согласуется с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max}=2-4$ ч, $T_{1/2}=5-7$ ч). Повышение γ -активности вставочных нейронов свидетельствует о торможении пирамидных клеток, в связи с чем препарат характеризуется противотревожным, антидепрессивным, противоэпилептическим, обезболивающим и проч. эффектами, улучшает консолидацию памяти и когнитивные функции.

Результаты влияния фенибута (доза — 30 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 14–16.

Улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение, способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон, оказывает противосудорожное действие. Уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в т. ч. головную боль, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность). Повышает умственную работоспособность, улучшает

психологические показатели (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций) без седативного действия и возбуждения. При применении после тяжелых черепно-мозговых травм и неврогенных поражений сердца увеличивает количество митохондрий в перифокальных областях, нормализует процессы перекисидации липидов и улучшает течение биоэнергетических процессов в головном мозге. Не влияет на холино- и адренорецепторы.

Однократная доза фенибута оказывает преимущественно возбуждающее действие, которое прослеживается и достигает пиковых значений примерно через 30–40 мин после введения и сохраняется в течение 4–6 ч.

В прореальной извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в частотном диапазоне 32–40 Гц, достигающие 120% по сравнению с фоновыми данными. В передней супрасильвиевой извилине отмечаются эпизоды активации в диапазонах 20–26, 36–40 и 56–61 Гц. Активация гиппокампа — в широкой частотной полосе 18–64 Гц. Наблюдаемые изменения указывают на преимущественное влияние препарата на активность γ -диапазона.

Спонтанная ЭГМ после БПФ-обработки обнаруживает самые яркие активирующие эффекты на частотах около 20, 41 и 60–61 Гц по сравнению с фоновыми данными, что свидетельствует о наиболее значимых результатах в высокочастотных (β и γ) диапазонах.

Спустя сутки после введения активность гиппокампа и префронтального неокортекса соответствует исходным значениям.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ($C_{\max}=1-1,5$ ч, через 6 ч обнаруживается в мозге) и отражают характер влияния препарата на цикл сна—бодрствования, когнитивные функции и ВНД животных и человека.

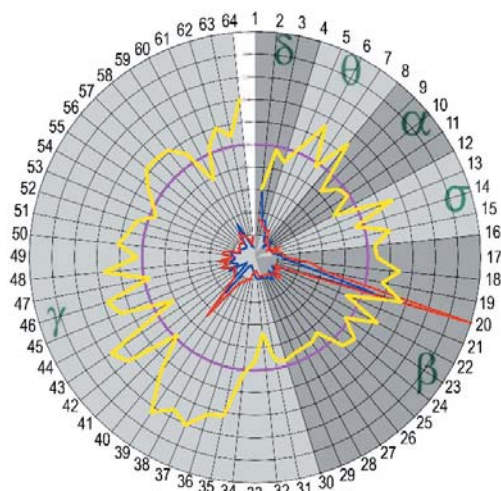


Рис. 14. Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 30 мин после введения фенилбута. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 14. BE and NBE parameters in the Pr brain area 30 min after the administration of phenylbutum. For all designations, refer to Fig. 2.

Когнитивные механизмы производных γ -аминомасляной кислоты (ПрГАМК)

Помимо детоксикационной способности глутамин, поглощения избыточного аммиака, он активно проявляет себя в улучшении очень многих звеньев функционирования мозга, улучшении длительной и кратковременной памяти, гармонизации когнитивных процессов, регуляции оси между глутаминовой и γ -аминомасляной кислотами. Эта ось обеспечивает, без сомнения, главнейшие витальные функции от низших беспозвоночных организмов, живущих без зачатков нервных элементов, а значит синапсов и рецепторов к глутамину и ГАМК, до человека.

Суперактивация глутаматных рецепторов (более 10-ти типов), например токсинами, вызывает мощное возбуждение мозга, судорожные состояния. Кратковременная память формируется за счет появления молекул магния на NMDA-рецепторах или их ухода, связанного с забыванием. Долговременная память формируется

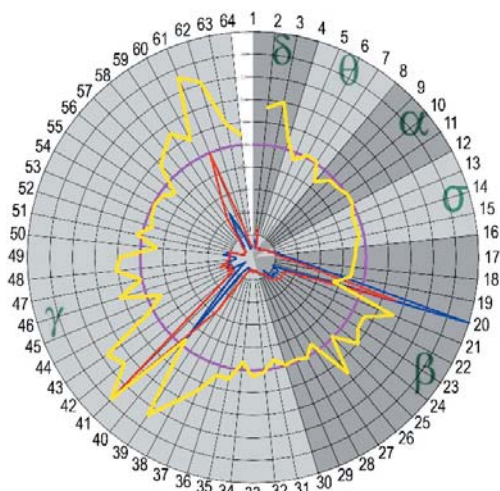


Рис. 15. Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 30 мин после введения фенилбута. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 15. BE and NBE parameters in the GSSA brain area 30 min after the administration of phenylbutum. For all designations, refer to Fig. 2.

через другие рецепторы глутамата, с которых сигналы с помощью транспортного

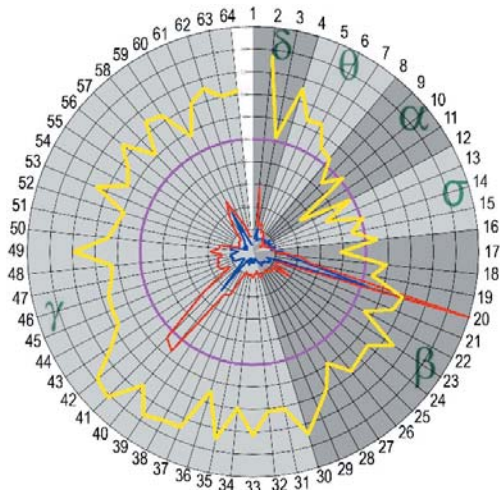


Рис. 16. Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 30 мин после введения фенилбута. Все обозначения — как на рис. 2.

Fig. 16. BE and NBE parameters in the HIP brain area 30 min after the administration of phenylbutum. For all designations, refer to Fig. 2.

белка GLT1 поступают на ядерную ДНК, чем запускают синтез новых глутамат-рецепторов, встраивающихся в синапсы. Этот процесс длится часами и с необходимостью повторов. Кетамин, ксилазин [6] и мексантин (Акатинол), взаимодействующие с NMDA-рецепторами, понижая тотальный уровень возбуждения, эпилептиков, влияют на ситуации нейродегенерации и болезни Альцгеймера.

Вставочные нейроны и их роль в эффектах ПрГАМК

Важнейшую роль в осуществлении эффектов глутамата и ГАМК играют вставочные нейроны (корзинчатые клетки) гиппокампа и префронтальной коры, отвечающие за формирование памяти, когнитивных процессов, галлюциногенного и психоделического эффектов, обсессивно-компульсивных и нейропатических состояний [6].

Корзинчатые нейроны — тормозные ГАМК-ергические нейроны мозжечка и других отделов головного мозга, включая гиппокамп. Гиппокамп — часть лимбической системы, содержащей быстроразряжающиеся корзинчатые нейроны. В области Cornu Ammonis 3 (CA3) они ингибируют взаимно пирамидальные клетки, т. е. корзинчатые нейроны являются тормозными. Корзинчатые (вставочные) нейроны составляют 5–10% общего числа нейронов в неокортексе.

ГАМК является главным медиатором вставочных нейронов [17, 64, 84], в т. ч. в процессах формирования ранней памяти [48]. Большая часть (до 90%) аксональных окончаний в гиппокампе не образует синаптических контактов, а медиаторы играют роль в диффузной или несинаптической передаче [84]. Внеклеточное пространство, составляющее 20–25% в объеме головного мозга, является важнейшим каналом, через который осуществляется внесинаптическая, или диффузная, нейротрансмиссия.

Принципы организации нейротрансмиссии, роль гиппокампа и префронтального неокортекса в эффектах ПрГАМК

Катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин и др. нейротрансмиттеры активируют соответствующие им рецепторы двумя способами: специфическим синаптическим или более древним — внесинаптическим (диффузным).

Современные иммуноцитохимические и электрофизиологические исследования показали, что расположение рецепторов глутамата и ГАМК, а также эффект их активации не ограничиваются лишь локальным постсинаптическим участком [46, 75, 82]. Внесинаптические рецепторы данных аминокислот могут находиться практически во всех компартментах клеток: на соме, дендритах и аксоне.

Глутамат и ГАМК являются основными нейротрансмиттерами синаптического возбуждения в гиппокампе, которые способны высвобождаться во внесинаптическое пространство за счет обратного захвата, глиального экзоцитоза, при осмотическом шоке и спilloвере (растекании из синаптической щели) и активировать внесинаптические рецепторы [46, 47, 54]. Было показано, что для активации внесинаптических ГАМК_B-рецепторов на пирамидных клетках поля CA3 гиппокампа необходимо одновременное возбуждение нескольких интернейронов [73].

Помимо глутамата и ГАМК, которые способны передавать различные типы информации в нейронной сети, в гиппокампе обнаружен ряд различных по химической природе нейротрансмиттеров, оказывающих на них модулирующее влияние, не вовлекаясь непосредственно в синаптическое возбуждение или торможение [27, 30, 52, 83].

Механизм терапевтического эффекта ПрГАМК должен быть существенно пересмотрен. Открывается перспектива создания лекарств, специфически влияющих на системы ГАМК-ергической диффузной

нейропередачи. Перспективными выглядят исследования по изучению роли диффузной нейропередачи в гиппокампе для различных процессов ВНД.

ПрГАМК в системной деятельности мозга и их практическое применение

Расшифровка ГАМК-ергического тормозного механизма в ЦНС, физиологических аспектов ГАМК-ергического каскада реакций, а также регуляция и модуляция данного процесса с помощью лекарственных средств является актуальной задачей биомедицины, особенно применительно к неврологии, психиатрии, наркологии и смежным медицинским областям.

Основными лекарственными средствами, применяемыми на сегодняшний день в указанных отраслях, являются бензодиазепиновые препараты, имеющие ряд ограничений, связанных с их применением в амбулаторной практике, поскольку вызывают формирование лекарственной зависимости, снижают качество сна, ослабляют когнитивные функции, способствуют появлению бредовых состояний, ночных кошмаров, галлюцинаций [68], потенцируют действие алкоголя и обладают способностью увеличивать влечение к психоактивным веществам [31, 59, 67]. Столь широкий спектр ограничений определяет необходимость поиска новых, более эффективных и безопасных лекарств, а также методов визуализации и прогнозирования их действия.

Полинейропатии — особая область эффектов ПрГАМК

У глутамата есть ионотропные (открывают мембранную пару для ионов при действии лиганда) и *метаболические* типы рецепторов. К ионотропным относятся NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислот) и *каиновые* рецепторы. Каиновая кислота

содержится в красных водорослях и используется для моделирования эпилепсии и болезни Альцгеймера. Известно около десятка метаболитических и глутаматных рецепторов (mGluR), которые через GPCR-систему участвуют в процессах памяти, обучения, формирования и ощущения тревоги, восприятия боли. Глутамат через систему G-белков регулирует процессы *нейропластичности*, т. е. может образовывать или уничтожать новые связи нейронов. Сбои в нейрональных сетях, каналах их связей называются *коннектопатиями*. Это, относительно новое, название определяет суть многогранного коморбидного синдрома, объединяющего нейропатические боли разного генеза.

Нейропатический болевой коморбидный синдром превосходит распространенность любых иных хронических болей, при этом каждый пятый европеец страдает от них [2, 29]. Даже при несовершенных методах выявления нейропатических болей (постгерпетических, фантомных, диабетических и др.) они поражают до 8–10% населения Европы и Северной Америки [1, 40, 41]. Хронические боли в спине в 16% случаев обусловлены полинейропатией и составляют 53–55 случаев на 10 тыс. населения [41]. Рост распространенности диабетической непереносимой нейропатии — с 2,6 до 4,0 на 10 тыс. населения за последние 5 лет [41].

Рекомендации по оценке нейропатической боли (Special Interest Group on Neuropathic Pain — New PSIG, 2011) отмечают нечувствительность или неспособность существующих методов выявлять истинную нейропатию, особенно в скрининговых исследованиях. Этой же группой экспертов, а также междисциплинарной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain — IASP) нейропатическая боль определяется как непосредственно возникающее вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы

проявление периферической и центральной нервной системы.

Термин «дисфункция» заменен на «заболевание», а акценты перенесены с приземленной оценки полинейропатии как повреждения периаксональной миелиновой оболочки, на нарушение работы центральных двигательных нейронов, а также нейропластичности высших отделов головного и спинного мозга [18, 79].

Нейропатическая боль обусловлена поражением периферических нервов, корешков задних рогов спинного мозга, глутаматных рецепторов, натриевых и кальциевых каналов, эффекторных нейротрансмиттеров боли, разрегулированностью ноцицептивных и антиноцицептивных систем. Это особенно проявляется при сахарном диабете, герпетической инфекции, рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции, синдроме Гийена — Барре, постинсультной боли, онкоассоциированной боли, после травматического повреждения спинного мозга.

При нейропатической боли каналы NMDA-рецепторов открыты, вследствие чего повышается нейрональная возбудимость, генная экспрессия, кальциевый инфлюкс и развивается аллодиния, нейрональная сенситизация и гипералгезия [24].

Заболеваемость полинейропатией составляет 2,4% от общего населения США. Из 14 млн больных диабетом 25% страдают нейропатией [78].

Европейская Федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies — EFNS) в 2006–2009 гг. кардинально пересмотрела подходы к лечению полинейропатий и категорически отвергла ранее распространенные препараты и схемы лечения с участием любой из групп НПВС. EFNS рекомендовала реально эффективные при нейропатиях опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты и особенно антиконвульсанты [1, 26, 41]. Ведущую роль в ряду антиконвульсан-

тов занял габапентин (1-аминометилциклогексануксусная кислота). Взаимодействует с субъединицами $\alpha 2$ (альфа-2-дельта) вольтажчувствительных кальциевых N-каналов. Антиноцицептивные эффекты габапентина могут включать торможение выброса в синапсе возбуждающих аминокислот [32]. Габапентин, по-видимому, ингибирует глутаматергическую синаптическую передачу в поверхностной пластине задних рогов спинного мозга. Это его пресинаптический механизм, в то время как постсинаптически он усиливает трансмиссию, опосредованную NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) в нейронах глубокой пластины задних рогов спинного мозга [32].

Габапентин усиливает синтез ГАМК, модулирует работу NMDA-рецепторов, снижает высвобождение моноаминов, уменьшает синтез и транспорт глутамата, снижает пороги возбуждения периферических нервов, чем обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при нейропатической боли [20].

ПрГАМК и наркомании

В наших предыдущих работах по данной тематике [4, 5, 6] для конструирования обсессивно-компульсивных расстройств и когнитивных изменений исследовались субтерапевтические дозы нейропсихоактивных препаратов в целостном мозге в условиях *in vivo* — кетамина, амфетамина, накома и др. В случае применения ПрГАМК, как и в предыдущих исследованиях, было показано, что нейровизуализация нормированных функций электрограмм при фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств отражает наиболее яркие преобразования в высокочастотных ритмах мозга, преимущественно относящихся к γ -диапазону.

В настоящее время прегабалин («Лирика») применяется в медицине как анальгетик,

противосудорожный препарат, демонстрирует достоверное уменьшение выраженности расстройств, ассоциированных с болевым синдромом: нарушений сна, тревоги и депрессивных расстройств [25], эффективность в отношении сопутствующих аффективных расстройств и инсомнии [71]. Также препарат используется наркологическими клиниками для устранения болезненных симптомов ломки. При этом увеличение дозы приводит к быстрому формированию аддикции, а также серьезным нарушениям в работе ЦНС и других жизненно важных систем из-за выраженных побочных эффектов — эйфории, заторможенности, спутанности сознания. При его сочетании с алкоголем нередко слуховые и зрительные галлюцинации [44]. К сожалению, трагические последствия злоупотребления «Лирики» не пугают людей, гонящихся за дешевым кайфом.

Рекомендованная доза «Лирики» колеблется от 25 до 300 мг/сут в зависимости от интенсивности болей и врачебных рекомендаций. Наркоманы же употребляют около 600 мг препарата за день, что и приводит к столь желанному состоянию эйфории. Зависимые описывают его действие как нечто среднее между алкогольным опьянением и действием героина. Многие, впервые попробовав прегабалин, отказываются от его применения из-за особенностей эффекта, но чаще всего препарат становится основным источником «вдохновения» для наркоманов, заменяя дорогостоящие и нелегальные ПАВ.

«Лирика» не относится к опиатам, а потому действие медикамента несколько отличается от героина и его синтетических аналогов. Наркотического эффекта после употребления 300–600 мг вещества приходится ждать долго — лишь через 2–3 ч человек ощущает долгожданную эйфорию. Ощущение абсолютного умиротворения, благополучия, которое дарит препарат, длится около 10 ч. При этом все ощущения

более «живые», чем при опиатном опьянении. Регулярное применение больших доз (600 мг и более) приводит к формированию физической зависимости. Через некоторое время без дозы человек ощущает себя абсолютно опустошенным, впадает в депрессию, полностью отдалается от окружающего мира. Несмотря на то что «Лирика» позиционируется как легкий наркотик, последствия его употребления крайне плачевны, а пережить ломку — синдром отмены препарата — практически невозможно без помощи специалистов. Постепенно зависимый человек начинает страдать от постоянной сонливости, хронической усталости, спутанности сознания, замедления процессов мышления, ухудшения памяти и внимания, тремора конечностей, постоянных сильных головных болей, постепенного снижения либидо вплоть до импотенции и фригидности, нарушений речи, затяжных депрессий, различных проблем со зрением, потливости, кожной сыпи. Со временем симптомы зависимости усугубляются. Регулярное употребление наркотика вызывает судороги, припадки, неконтролируемое психомоторное возбуждение, в итоге приводя к коме и смерти [45].

Детальные исследования показали, что прегабалин и габапентин существенно изменяют обсессивно-компульсивное поведение и когнитивные функции кошек. Сопоставляя эти проявления с электрографическими изменениями, следует подчеркнуть, что изменения в психопатологии животных сопровождались выраженной активностью в высоком диапазоне γ -ритмов (до или более 60 Гц). Наряду с этим возникали отдельные элементы активации в диапазонах δ - и θ - ритмов. Со стороны системного поведения отмечалась глубокая седация, особенно у фенибута, и в наименьшей степени — у прегабалина. Мы также можем предположить, что в проявлениях обсессивно-компульсивных расстройств и когнитивных изменений принимают

участие вставочные нейроны гиппокампа и других отделов мозга.

Таким образом, сопоставление результатов фармакомодуляции с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами производных ГАМК при воспроизведении психопатологий позволяет находить оптимальные пути модификации поведения и их экстраполяции на человека, а также направленного поиска инновационных средств, влияющих на системное поведение и когнитивные функции человека.

Выводы

1. Установлено преимущественное влияние ПрГАМК на высокочастотные составляющие γ -ритмов НЭМ

Наиболее выраженные эффекты активации в γ -ритмах характерны для аминалона, наиболее выраженные эффекты депримации — для габапентина. Общая картина активности γ -ритма при введении глутамата, прегабалина и фенибута схожа и в целом близка к фоновому уровню. При этом эффекты глутамата и прегабалина в анализе НЭМ обнаруживают сходства в частотных диапазонах около 40–44 и 60–64 Гц; эффекты прегабалина, габапентина и фенибута — в частотном диапазоне около 52–62 Гц. Габапентин в высокочастотном γ -диапазоне отличают пики в области 44–50 Гц, прегабалин — 40–55 Гц, фенибут — 35–40 Гц, а аминалон не имеет совпадений с другими ПрГАМК и характеризуется экстремумом в γ -ритме на частоте около 41 Гц.

2. Сравнительный анализ по всему диапазону НЭМ выявил избирательное влияние ПрГАМК в гиппокампе и лобном полюсе неокортекса

Анализ НЭМ в гиппокампе и префронтальном неокортексе обнаруживает значительную схожесть уровня активации этих областей мозга при действии глутамата и особенно габапентина. При этом

для габапентина активность гиппокампа более сопоставима с таковой в передней супрасильвиевой извилине. Анализ НЭМ при действии прегабалина обнаруживает сходство гиппокампа и прореальной извилины, но с более выраженной активностью в диапазоне 1–10 Гц, а активность НЭМ в передней супрасильвиевой извилине ниже, чем в прореальной извилине. При действии фенибута активность гиппокампа выше по сравнению с префронтальной корой в диапазоне 30–40 Гц, а при действии аминалона — во всех анализируемых ритмах значительно выше, чем в префронтальной коре.

3. Вставочные нейроны неокортекса и гиппокампа играют особую роль в эффектах ПрГАМК

С помощью инструментальных методов оценки когнитивного поведения и математического анализа НЭМ установлена важнейшая роль в осуществлении эффектов глутамата и ГАМК. По-видимому, особая роль в этих эффектах принадлежит вставочным нейронам (корзинчатым клеткам) гиппокампа и префронтальной коре. Как нами, так и другими авторами доказана их роль в модуляции памяти, когнитивных процессов, галлюциногенных и психоделических эффектах, обсессивно-компульсивных и нейропатических состояниях. Еще раз подтверждено, что ГАМК является основным медиатором вставочных нейронов в системной деятельности мозга.

4. Анализ НЭМ при действии глутамата и ПрГАМК позволяет визуализировать их эффекты сравнительно с фармакокинетикой и фармакодинамикой

Максимальные значения НЭМ при действии всех исследованных ПрГАМК совпадают с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами этих препаратов. Сравнительный анализ эффектов глутамата

и всех исследованных ГАМК-средств обнаруживает его наибольшее сходство с фенибутом. Аминалон, являющийся синтетическим аналогом ГАМК, отличается от всех остальных исследованных препаратов наибольшей активацией общего уровня НЭМ. Эффекты нейровизуализации всех исследованных ПрГАМК согласуются между собой по параметрам максимальных концентраций и периодов элиминации, отражают свойства и характер влияния препаратов на когнитивные функции, интрацентральные отношения головного мозга и высшую нервную деятельность.

5. Изучены новые механизмы системного действия ПрГАМК

Полученные нами результаты подтверждают, что использование нормированных электрографических функций различных отделов головного мозга позволяют выявить определенные физиологические и патогенетические механизмы важнейших функций головного мозга и их нарушений. Активация ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспективных методов выбора путей профилактики и лечения заболеваний, связанных с нейрогенным и психогенным факторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Баялиева А.Ж., Хусаинова И.И., Габитов Н.А., Филиппова Н.Е. Возможность упреждающей анальгезии габапентином при лапароскопических операциях в онкогинекологии. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):909–912. [Bayaliyeva A.Zh., Khusainova I.I., Gabitov N.A., Filippova N.Ye. Vozmozhnost' uprezhdayushchey analgezii gabapentinom pri laparoskopicheskikh operatsiyakh v onkoginekologii [The possibility of proactive analgesia with gabapentin during laparoscopic surgery in gynecological oncology]. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(6):909–912. (In Russian)].
2. Безшейко В.Г. Лечение пациентов с хронической нейропатической болью в общей медицинской практике. *Украинский медицинский журнал*. 2016;6(116):XI/XII. [Bezsheiko V.G. Lecheniye patsiyentov s khronicheskoy neyropaticheskoy bol'yu v obshchey meditsinskoj praktike [Treatment of patients with chronic neuropathic pain in general medical practice]. *Ukrainian Medical Journal*. 2016;6(116):XI/XII. (In Russian)].
3. Зорина И.И., Поletaева З.А. *Элементарное мышление животных*. 1-е изд. М.: Аспект-Пресс, 2002. 319 с. [Zorina I.I., Poletayeva Z.A. *Elementarnoye myshleniye zhivotnykh* [Elementary thinking of animals]. 1st ed. Moscow: Aspect-Press Publ., 2002. 319 p. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psichounitropizm lekarstvennykh sredstv* [Psychounitropism of medicines]. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
5. Каркищенко Н.Н. *Фармакология системной деятельности мозга*. Ростов: Ростиздат, 1975. 152 с. [Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemnoj deyatel'nosti mozga* [Pharmacology of systemic activity of the brain]. Rostov: Rostizdat Publ., 1975. 152 p. (In Russian)].
6. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В. О механизмах фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств кошек, распознаваемых методом нормирования БПФ-преобразуемых функций электрограмм фронтальной коры головного мозга и гиппокампа. *Биомедицина*. 2020;16(1):12–27. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V. O mekhanizmax farmakologicheskoy modulyatsii obsessivno-kompul'sivnykh i kognitivnykh rasstroystv koshek, raspoznavayemykh metodom normirovaniya BPF-preobrazuyemykh funktsiy elektrogramm frontal'noy kory golovnogogo mozga i gippokampa [Mechanisms of the Pharmacological Modulation of Obsessive-Compulsive and Cognitive Disorders in Cats Recognized by the Method of Normalizing FFT-Convertible Functions of Electrograms of the Frontal Cortex and Hippocampus]. *Journal Biomed*. 2020;16(1):12–27. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-1-12-27.
7. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;1(15):12–34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Nejrovizualizatsiya effektivov psihoaktivnykh sredstv posredstvom normalizatsii elektrogramm golovnogogo mozga [Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms]. *Journal Biomed*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
8. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Сахаров Д.С., Алимкина О.В. Роль нейромедиаторных систем мозга в генерации ультразвуковой вокализации и её корреляции с пове-

- дением животных. *Биомедицина*. 2011;4:8–18. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Sakharov D.S., Alimkina O.V. Rol' neyromediatornykh sistem mozga v generatsii ul'trazvukovoy vokalizatsii i yeyo korrelyatsii s povedeniem zhivotnykh [The role of brain neurotransmitter systems in the generation of ultrasonic vocalization and its correlation with animal behavior]. *Journal Biomed*. 2011;4:8–18. (In Russian)].
9. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоjakова Л.А., Мокроусов М.И., Алимкина О.В. Конвергентная валидация интрацентральных отношений головного мозга животных. *Биомедицина*. 2017;3:16–39. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Mokrousov M.I., Alimkina O.V. Konvergentnaya validatsiya intracental'nykh otnoshenij golovnogogo mozga zhivotnykh [Convergent validation of intracental relationships of the brain of animals]. *Journal Biomed*. 2017;3:16–39. (In Russian)].
10. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоjakова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек. *Биомедицина*. 2018;4:4–17. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V. Novye podhody k ocenke intracental'nykh otnoshenij po pokazatelyam operantnogo povedeniya i elektrogramm mozga koshek [New approaches to the assessment of intracental relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Journal Biomed*. 2018;4:4–17. (In Russian)].
11. Колик Л.Г., Кожечкин С.Н. Влияние габапентина и этанола на электрическую активность нейронов коры головного мозга крыс Wistar. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;2:22–27. [Kolik L.G., Kozhechkin S.N. Vliyaniye gabapentina i etanola na elektricheskuyu aktivnost' neuronov kory golovnogogo mozga kryss Wistar [The effect of gabapentin and ethanol on the electrical activity of neurons in the cerebral cortex Wistar rats]. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;2:22–27. (In Russian)]. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10011.
12. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:22–30. [Mitrokhin K.V., Baranishin A.A. Klassifikatsiya i kratkoye opisaniye lekarstvennykh preparatov — analogov proizvodnykh gamma-aminomaslyanoy kisloty i toksicheskikh veshchestv, vliyayushchikh na GAMK-yergicheskuyu svyaz' [Classification and brief description of drugs — analogues of derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances that affect the GABAergic relationship]. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2018;6:22–30. (In Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806122.
13. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Роль ГАМК-ергической системы в ограничении стрессорного повреждения миокарда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005;4(1):21–26. [Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. Rol' GAMK-yergicheskoy sistemy v ogranichenii stressornogo povrezhdeniya miokarda [The role of the GABAergic system in limiting stress damage to the myocardium]. *Clinical Pharmacological Drug Therapy Reviews*. 2005;4(1):21–26. (In Russian)].
14. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. [Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
15. Саульская Н.Б., Виноградова Е.В. Влияние активации и блокады ГАМК_A-рецепторов на активность нитергической системы прилежащего ядра (n. accumbens). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(7):791–801. [Saul'skaya N.B., Vinogradova Ye.V. Vliyaniye aktivatsii i blokady GAMK_A-retseptorov na aktivnost' nitrergicheskoy sistemy priliezhashchego yadra (n. accumbens) [The effect of activation and blockade of GABA_A receptors on the activity of the nitergic system of the nucleus accumbens (n. accumbens)]. *Russian Physiological Sechenov Journal*. 2014;100(7):791–801. (In Russian)].
16. Семьянов А.В. Диффузная внесинаптическая нейротрансмиттерная передача посредством глутамата и ГАМК. Институт неврологии, Лондон, Великобритания, 2004. [Sem'yanov A.V. Diffuznaya vnesinapticheskaya neyropredacha posredstvom glutamata i GAMK [Diffuse extrasynaptic neurotransmission via glutamate and GABA]. Institute of Neurology, London, UK, 2004. (In Russian)].
17. Умрюхин А.Е. Нейромедиаторные гиппокампальные механизмы стрессорного поведения и реакций избегания. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1. [Umryukhin A.Ye. Neyromediatornyye gippokampal'nyye mekhanizmy stressornogo povedeniya i reaktsiy izbeganiya [Neurotransmitter hippocampal mechanisms of stress behavior and avoidance reactions]. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2013;1. (In Russian)].
18. Федорова О.А. Нейропатическая боль. Клиническая эффективность габапентина в качестве препарата 1-й линии. *Украинский медицинский журнал*. 2013;5(97):IX/X. [Fedorova O.A. Neyropaticheskaya bol'. Klinicheskaya effektivnost' gabapentina v kachestve preparata 1-y linii [Neuropathic pain. Clinical efficacy of gabapentin

- as a first-line drug]. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;5(97):IX/X. (In Russian)].
19. Фокин Ю.В. Сравнительная оценка влияния психоактивных средств на гиппокампальные тета- и гамма-ритмы. *Биомедицина*. 2019;15(3):23–32. [Fokin Yu.V. Sravnitel'naya ocenka vliyaniya psihoaktivnykh sredstv na gippokampal'nye teta- i gamma-ritmy [Comparative evaluation of the influence of psychoactive medicines on hippocampal teta and gamma rhythms]. *Journal Biomed*. 2019;15(3):23–32. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-3-23-32.
 20. Хелимский А.М., Бутенко Т.А., Дроздова И.П., Шилко И.Б. Опыт применения Тебантина® (габапентина) в лечении хронических дискогенных болевых синдромов шейного и поясничного остеохондроза. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2007;3:48–50. [Khelimskiy A.M., Butenko T.A., Drozdova I.P., Shilko I.B. Opyt primeneniya Tebantina® (gabapentina) v lechenii khronicheskikh diskogennykh bolevykh sindromov sheynogo i poynasichnogo osteokhondroza. [Experience with Tebantina® (gabapentin) in the treatment of chronic discogenic pain syndromes of cervical and lumbar osteochondrosis]. *Far Eastern Medical Journal*. 2007;3:48–50. (In Russian)].
 21. Шабанов П.Д., Вислобоков П.Д., Шиллов Г.Н., Булай П.М., Луговский А.П. Изменение внутриклеточных потенциалов и ионных токов нейронов моллюсков и активности Cl-каналов под влиянием некоторых тормозных аминокислот и новых литийсодержащих соединений на их основе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015;3(3):39–47. [Shabanov P.D., Vislobokov P.D., Shilov G.N., Bulay P.M., Lugovskiy A.P. Izmeneniye vnutrikletochnykh potentsialov i ionnykh tokov neyronov mollyuskov i aktivnosti Cl-kanalov pod vliyaniem nekotorykh tormoznykh aminokislot i novykh litiysoderzhashchikh soedineniy na ikh osnove. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2015;3(3):39–47. (In Russian)].
 22. Шиллов Г.Н., Бубель О.Н., Шабанов П.Д. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):34–45. [Shilov G.N., Bubel' O.N., Shabanov P.D. Noviy podkhod k ponimaniyu struktury, funktsii i klassifikatsii GAMK-benzodiazepinovogo retseptornogo kompleksa, molekulyarnoy misheni dlya razrabotki novykh antikonvul'santov na baze tormoznykh aminokislot [A new approach to understanding the structure, function and classification of the GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids]. *Clinical Pharmacology and Drug Therapy Reviews*. 2016;14 (3):34–45. (In Russian)].
 23. Щербак Т.Н., Озерова П.А. Изучение противоотечного действия действия фенибута и новых производных ГАМК. *Фармация и фармакология*. 2015;3(10):72–74. [Shcherbakova T.N., Ozerova P.A. Izucheniye protivootrechnogo deystviya deystviya fenibuta i novykh proizvodnykh GAMK [The study of the decongestant action of phenibut and new derivatives of GABA]. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;3(10):72–74. (In Russian)].
 24. Attal N., Cruccu G., Baron R., et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol*. 2010;17(9):1113–e88.
 25. Banerjee M., Pal S., Bhattacharya B., et al. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J. Pharmacol*. 2013;45(4):334–338.
 26. Baron R., Freynhagen R., Tolle T.R., et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010;150:420–427.
 27. Baron R., Tolle T.R., Gockel U., et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009;146:34–40.
 28. Bouron A. Modulation of spontaneous quantal release of neurotransmitters in the hippocampus. *Prog. Neurobiol*. 2001;63(6):613–635.
 29. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci*. 1995;15(1, Pt 1):47–60.
 30. Breivik H., Collet B., Vantafriida V., et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*. 2006;10:287–333.
 31. Cherubini E., Conti F. Generating diversity at GABAergic synapses. *Trends Neurosci*. 2001;24(3):155–162.
 32. Ciraulo D.A., Sands B.F., Shader R.I. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am. J. Psychiatry*. 1988;145(12):1501–1506. DOI: 10.1176/ajp.145.12.1501.
 33. Coderre T.J., Kumar N., Lefebvre C.D., Yu J.S. Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J. Neurochem*. 2005;94(4):1131–1139.
 34. Cooper T.E., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1:CD012188.
 35. Foldvary Schaefer N., De Leon Sanchez I., Karafa M., et al. Gabapentin increases slow wave sleep in normal adults. *Epilepsia*. 2002;43:1493–1497.

36. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(1):25–33. DOI: 10.1007/s40122-017-0091-4.
37. Frucht S.J., Houghton W.C., Bordelon Y., Greene P.E., Louis E.D. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology.* 2012;65(12):1967–1969.
38. Furieri F.A., Nakamura-Palacios E.M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68(11):1691–1700.
39. Gordh T.E., Stubhaug A., Jensen T.S., et al. Gabapentin in traumatic nerveinjury pain: a randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover, multicenter study. *Pain.* 2008;138:255–266.
40. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017;8(17):3035–3041.
41. Haanpää M., Attal N., Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011;152(1):14–27.
42. Hall G.C., Morant S.V., Carrol D., et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Family Practice.* 2013;14:28.
43. Happe S., Klosch G., Saletu B., et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology.* 2001;57:1717–1719.
44. Hertz L., Peng L., Lai J.C. Functional studies in cultured astrocytes. *Methods.* 1998;16(3):293–310.
45. <https://tyubik.net/tabletki/733-chem-mozhno-zamenit-pregabalin-bez-receptov.html>
46. <https://zen.yandex.ru/media/id/5a5348c34bf161504f94b889/pregabalin-lirika-5a5610519d5cb33b8ecdd652>
47. Isaacson J.S. Spillover in the spotlight. *Curr. Biol.* 2000;10(13):R475–R477.
48. Isaacson J.S., Solis J.M., Nicoll R.A. Local and diffuse synaptic actions of GABA in the hippocampus. *Neuron.* 1993;10(2):165–175.
49. Ji J., Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus.* 2007;17(9):749–758.
50. Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol. Dis.* 2016;90:75–85. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.005.
51. Kann O., Huchzermeyer C., Kovács R., Wirtz S., Schuelke M. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria. *Brain.* 2011;134(2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.
52. Karila L., Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Testing and Analysis.* 2011;3(9):552–559.
53. Khakh B.S., Henderson G. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000;81(1–3):110–121.
54. Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABA_A receptors. *Progress in Neurobiology.* 2002;67:113–159.
55. Kullmann D.M. Spillover and synaptic cross talk mediated by glutamate and GABA in the mammalian brain. *Prog. Brain Res.* 2000;125:339–351.
56. Lalli G., Gschmeissner S., Schiavo G. Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons. *J. Cell Science.* 2003;116(22):4639–4350.
57. Lanneau C., Green A., Hirst W.D., et al. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2001;41(8):965–975.
58. Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., et al. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(8):897–906. DOI: 10.1177/1060028015585849.
59. Lo H.S., Yang C.M., et al. Терапевтическая эффективность габапентина при лечении первичной инсомнии. *Heiponews.* 2010;3(22). <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-314/Terapevticheskaya-effektivnost-gabapentina-pri-lechenii-pervichnoy-insomnii#gsc.tab=0>
60. Malcolm R., Myrick H., Roberts J., et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J. Gen. Intern. Med.* 2002;17(5):349–355.
61. Manjushree N., Chakraborty A., Shashidhar K., Marayanaswamy S. A review of the drug pregabalin. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2015;4(4). DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20150359.
62. Mason B.J., Quello S., Goodell V., et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):70–77. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11950.
63. Mason B.J., Quello S., Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2018;27(1):113–124. DOI: 10.1080/13543784.2018.1417383.
64. Matveeva E.D., Podrugina T.A., Tishkovskaya E.V., Tomilova L.G., Zefirov N.S. Novel Catalytic Three Component Synthesis (Kabachnick-Fields Reaction) of α -Aminophosphonates from Ketones. *Synlett.* 2003;15:2321–2324.
65. Myers K.M., Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron.* 2002;36(4):567–584.
66. Nilsson L.-G., Markowitsch H.J. *Cognitive Neuroscience of Memory.* Seattle: Hogrefe & Huber Publ., 1999. 57 p.
67. Polunina A.G., Davydov D.M. EEG Correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale. *Int. J. Neurosc.* 2006;116(10):1231–1248.
68. Poulos C.X., Zack M. Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behav. Pharmacol.* 2004;15(7):503–512.

69. Rao M.L., Clarenbach P., Vahlensieck M., et al. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J. Neural. Transm.* 1988;73:129–134.
70. Roberto M., Gilpin N.W., O'Dell L.E., et al. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J. Neurosci.* 2008;28(22):5762–5771. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0575-08.2008.
71. Rudolph U., Crestani F., Benke D., Brunig I. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature.* 1999;401:796–800.
72. Saldana M.T., Navarro A., Perez C., et al. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol. Int.* 2010;30(8):1005–1015.
73. Satija P., Ondo W.G. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs.* 2008;22:497–518.
74. Scanziani M. GABA spillover activates postsynaptic GABA(B) receptors to control rhythmic hippocampal activity. *Neuron.* 2000;25(3):673–681.
75. Sills G.J. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6(1):108–113.
76. Soltesz I., Nusser Z. Neurobiology. Background inhibition to the fore. *Nature.* 2001;409(6816):24–27.
77. Stefani A., Spadoni F., Giacomini P., et al. The effects of gabapentin on different ligand- and voltage-gated currents in isolated cortical neurons. *Epilepsy Res.* 2001;43(3):239–248.
78. Tort A.B., Kramer M.A., Thorn C., Gibson D.J., Kubota Y., Graybiel A.M., et al. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008;105(51):20517–20522. DOI: 10.1073/pnas.0810524105.
79. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2010;11(3):456–465.
80. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630–1635.
81. Tzellos T.G., Papazisis G., Amaniti E., et al. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinalcord injury: an evidencebased evaluation of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64:851–858.
82. Verma V., Singh J.A. Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and possible mechanisms. *Current Neuropharmacology.* 2014;12(1):44–56. DOI: 10.2174/1570159X1201140117162802.
83. Vizi E.S. Different temperature dependence of carrier-mediated (cytoplasmic) and stimulus-evoked (exocytotic) release of transmitter: a simple method to separate the two types of release. *Neurochem. Int.* 1998;33(4):359–366.
84. Vizi E.S. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 2000;52(1):63–89.
85. Vizi E.S., Kiss J.P. Neurochemistry and Pharmacology of the Major Hippocampal Transmitter Systems: Synaptic and Nonsynaptic Interactions. *Hippocampus.* 1998;8(6):566–607.
86. Wilton L.V., Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3100 patients in England. *Epilepsia.* 2002;43:983–992.
87. Woodward R.M., Polenzani L., Miledi R. Characterization of bicuculline/baclofen-insensitive (rho-like) gamma-aminobutyric acid receptors expressed in *Xenopus* oocytes. II. Pharmacology of gamma-aminobutyric acid_A and gamma-aminobutyric acid_B receptor agonists and antagonists. *Molecular Pharmacology.* 1993;43(4):609–625.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

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

Алимкина Оксана Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: alimkina@scbmt.ru

Борисова Мария Михайловна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: borisova_mm@mail.ru

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

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

Oksana V. Alimkina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: alimkina@scbmt.ru

Mariya M. Borisova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: borisova_mm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОРТАТИВНЫХ БАРОКАМЕР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

А.С. Самойлов¹, Ю.Д. Удалов^{1*}, М.В. Шеянов¹, А.В. Жолинский², А.Б. Литвиненко²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России
123098, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины
и реабилитации ФМБА России»
121059, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5

В сообщении представлен опыт применения мобильных барокамер пациентам с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в стационарных условиях. Полученные первичные обнадеживающие результаты свидетельствуют о положительных антигипоксических эффектах применения гипербарической оксигенации (ГБО) в виде повышения сатурации. Средний прирост насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом среди наблюдаемых пациентов после сеанса ГБО составил 3,71 пункта. Различия между уровнем SatO₂ до и после процедуры ГБО были достоверными в группах КТ2, КТ3 и КТ4 ($p < 0,05$). Достоверных различий между средними показателями SatO₂ в группах КТ0 и КТ1 выявить не удалось ($p > 0,05$). Как и можно было ожидать, эффективность процедуры ГБО в плане воздействия на показатель насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом оказалась наибольшей в группах лиц с выраженными клинко-рентгенологическими изменениями в лёгких.

Ключевые слова: COVID-19, барокамера, сатурация

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Шеянов М.В., Жолинский А.В., Литвиненко А.Б. Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Биомедицина*. 2020;16(2):39–46.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-39-46>

Поступила 10.05.2020

Принята после доработки 25.05.2020

Опубликована 10.06.2020

EXPERIENCE IN APPLYING HYPERBARIC OXYGEN THERAPY USING PORTABLE PRESSURE CHAMBERS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Alexander S. Samoilov¹, Yuri D. Udalov^{1*}, Mikhail V. Sheyanov¹,
Andrey V. Gholinsky², Andrey B. Litvinenko²

¹ Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
123098, Russian Federation, Moscow, Marshala Novikova str., 23

² Federal Scientific Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
121059, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Dorogomilovskaya str., 5

This communication presents the experience of using mobile pressure chambers in patients with the confirmed novel coronavirus infection in hospital settings. The obtained preliminary results indicate positive antihypoxic effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO) applied in the form of increased saturation. After a session of HBO, patients demonstrated an increase in the oxygen saturation of capillary blood hemoglobin at the average level of 3.71 points. Differences between SatO₂ levels prior to and following HBO treatment were significant in the CT2, CT3 and CT4 groups ($p < 0.05$). No significant differences were observed between the average SatO₂ values in the CT0 and CT1 groups ($p > 0.05$). As expected, the efficacy of HBO in terms of the oxygen saturation of capillary blood hemoglobin was the greatest in the patient groups showing pronounced clinical and radiological changes in the lungs.

Keywords: COVID-19, pressure chamber, saturation

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

For citation: Samoilov A.S., Udalov Yu.D., Sheyanov M.V., Gholinsky A.V., Litvinenko A.B. Experience in Applying Hyperbaric Oxygen Therapy Using Portable Pressure Chambers for the Treatment of Patients with the Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Journal Biomed.* 2020;16(2):39–46. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-39-46>

Submitted 10.05.2020

Revised 25.05.2020

Published 10.06.2020

Введение

Новый коронавирус SARS-CoV-2 (название, присвоенное Международным комитетом по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, линии Beta-CoV B, вызывает инфекционное заболевание COVID-19. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV).

Круглогодично циркулирующие среди населения коронавирусы включены в структуру ОРВИ и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести.

Патогенез COVID-19 изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий и возможно повторное зараже-

ние. Первоначальный источник новой коронавирусной инфекции COVID-19 не установлен. Распространение — повсеместно.

В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в т. ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым и контактным путями. Факторами передачи являются воздух, пищевые продукты и предметы обихода, загрязненные SARS-CoV-2. Входные ворота для вируса SARS-CoV-2 — слизистая верхних дыхательных путей и глаз. Специфическая лабораторная диагностика заключается в выявлении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР [1].

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции неспецифичны, сходны с проявлениями гриппа и пневмонии. Инкубационный период составляет от 2-х до 14-ти сут. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой

респираторной вирусной инфекции, основными из которых являются повышение температуры тела, кашель сухой или с небольшим количеством мокроты, одышка, миалгии и утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке [2].

Специфическое лечение COVID-19 отсутствует. Основные подходы к лечению определяются известными фрагментами патогенеза данной инфекции [3, 4].

1. Стимуляция локального иммунитета на этапе проникновения вируса через дыхательные пути.

2. Специфические антитела, в т. ч. гипериммунная плазма крови переболевших больных, моноклональные антитела к мембранному рецептору ACE2, ингибиторы РНК-полимераз для снижения активности репликации вируса в клетках, предотвращения повреждения дыхательных путей.

3. Компенсация нарушений нормального газообмена в лёгких вследствие различных механизмов их повреждения (заполнение просвета альвеол поврежденными альвеолоцитами, изменение тонуса мускулатуры бронхов и реактивности сосудов, активации ферментов деструкции межклеточного матрикса и проникновение экссудата в лёгкие, слипание альвеол вследствие дефицита сурфактанта, спазм и обтурация тромбами легочных сосудов с повышением давления в малом круге кровообращения, отеком легочной ткани и развитием острого респираторного дистресс-синдрома в тяжелых случаях) — оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция лёгких, искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), искусственные переносчики кислорода.

4. Предотвращение оксидативного стресса и гиперреактивности системы иммунитета, провоцируемых гибелью инфицированных клеток, — антиоксиданты, активаторы ферментов антиоксидантной защиты, средства, ограничивающие активацию иммунной системы, в т. ч. монокло-

нальные антитела к интерлейкину-6 (ИЛ-6), моноклональные антитела к хемоаттрактантовому фактору α 4-интегрину, моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), глюкокортикоиды, мефлохин, тимодепрессин, ингибиторы активности ферментов деструкции межклеточного матрикса (матриксных металлопротеиназ), способствует развитию.

Еще одним важным звеном патогенеза новой коронавирусной инфекции COVID-19 является цитотоксическое действие частиц вируса на эритроциты, нарушающее газотранспортную функцию крови и приводящее к тяжелой гипоксемии и гемоглобинопатии [5]. Возмещение данной функции осуществляется путем переливания эритроцитарной массы.

Таким образом, согласно имеющейся в настоящий момент информации, нарушение нормального газообмена в лёгких и газотранспортной функции крови является ключевым фактором, обуславливающим тяжесть течения и развитие осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. Необходимость разработки альтернативных атравматичных и доступных вспомогательных путей доставки кислорода у больных с гипоксемией на фоне инфекции COVID-19 побудила специалистов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России использовать в комплексной терапии эффекты гипербарической оксигенации (ГБО).

Анализ методики ГБО позволяет выделить следующие ее преимущества в сравнении с искусственной вентиляцией лёгких:

- меньшая степень травматизации легочной ткани;
- меньший риск вторичных инфекционных осложнений;
- исключается повреждение мягких тканей и дыхательных путей вследствие интубации;
- исключается риск осложнений, связанных с пребыванием трахеостомической трубки в дыхательных путях.

В литературе имеются сообщения о попытках применения ГБО в лечении больных с инфекцией COVID-19. Однако сведений об оценке эффективности применения данной методики не представлено [6].

Результаты исследований

В схемы лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на базе специализированного инфекционного стационара ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России были введены сеансы ГБО с использованием портативной барокамеры с медицинским кислородным концентратором серии «Нью Лайф» (регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/10546 от 13.09.2011 г.).

Характеристики применяемой методики и оборудования:

- продолжительность — 30 мин;
- время компрессии — 4–6 мин;
- максимальное давление — 4 PSI;
- три режима работы — 1.5 PSI, 2 PSI, 4 PSI;
- длина — 2,25 м, диаметр — 0,69 м, объем — 0,835 м³.

Показаниями к применению методики ГБО были определены:

- наличие гипоксемии (насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом (SatO₂) менее 93%) на фоне длительной неинвазивной малопоточной оксигенации;
- персистирование клинических симптомов гипоксии (одышка, слабость, головная боль) при нетяжелых расстройствах газового состава крови (93% < SatO₂ < 95%);
- неблагоприятные последствия искусственной вентиляции лёгких (пострессовый синдром) у больных COVID-19.

Противопоказаниями к применению методики ГБО были определены:

- наличие в анамнезе эпилепсии или каких-либо других судорожных припадков;

- наличие остаточных полостей (каверны, абсцессы и воздушные кисты) в лёгких;

- тяжелые формы гипертонической болезни (3-я стадия, 3-я степень артериальной гипертензии);

- нарушение проходимости евстахиевых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой (полипы и воспалительные процессы в носоглотке, среднем ухе, придаточных пазухах носа, аномалии развития и т. п.);

- клаустрофобия;
- наличие повышенной чувствительности к кислороду.

С целью оценки эффективности сеансов гипербарической оксигенации до и после проведения процедуры определялась выраженность объективных (снижение SatO₂) проявлений гипоксемии. Насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом определялось неинвазивным методом с помощью пульсоксиметра Ri-FoxN (Rudolf Riester GmbH, ФРГ). До и после курса процедур ГБО выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки с помощью компьютерного томографа Toshiba Aquilion (Toshiba Corp., Япония).

Наблюдаемая когорта включала 34 пациента. Распределение по полу и возрасту представлено на рис. 1.

В зависимости от КТ-картины поражения лёгких пациенты были распределены на 5 групп (рис. 2).

Среднее значение SatO₂ до процедуры ГБО составило в исследованной группе 90,75±6,8%. Среднее значение SatO₂ в группах с различной выраженностью КТ-изменений в лёгких представлено в табл. 1.

Среднее значение SatO₂ после процедуры ГБО составило в исследованной группе 94,39±3,2%. Среднее значение SatO₂ в группах с различной выраженностью КТ-изменений в лёгких представлено в табл. 2.

Отмечено достоверное снижение показателя SatO₂ при нарастании выраженности

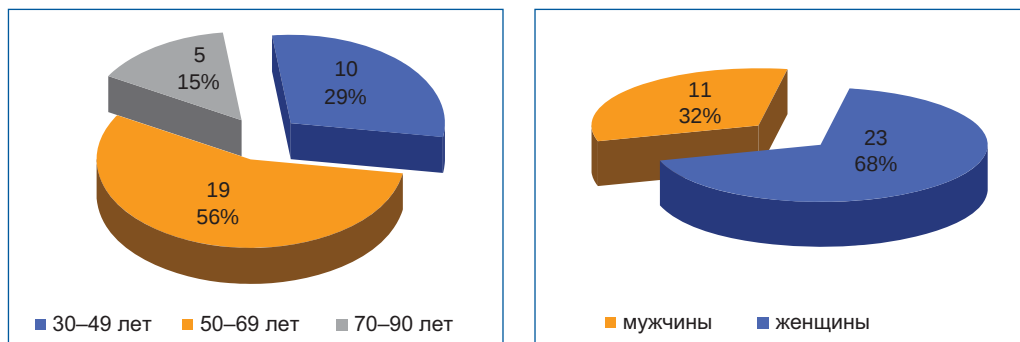


Рис. 1. Распределение по полу и возрасту пациентов, получивших сеансы гипербарической оксигенации.
Fig. 1. Gender and age distribution of patients having received hyperbaric oxygenation treatment.

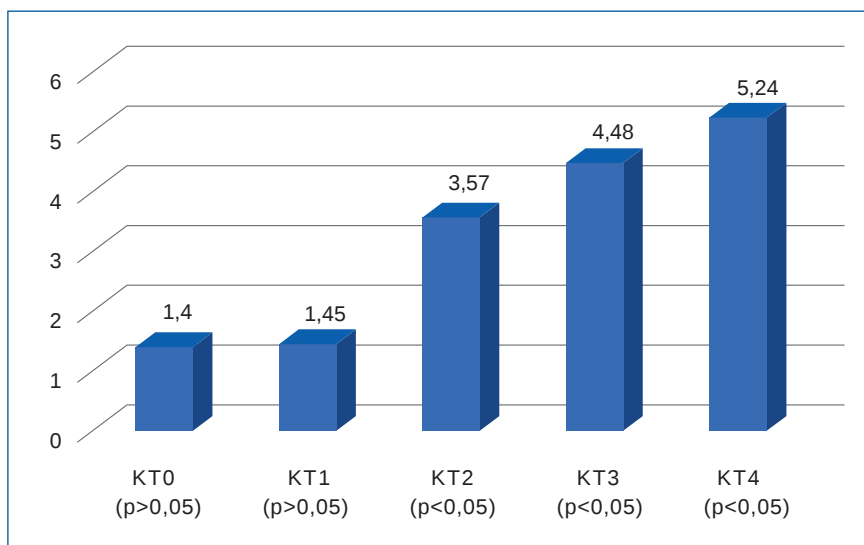


Рис. 2. Группы пациентов в зависимости от КТ-картины поражения лёгких.
Fig. 2. Groups of patients depending on the lung damage determined by CT results.

Таблица 1. Среднее значение SatO_2 до процедуры ГБО в группах с различной выраженностью КТ-изменений в лёгких

Table 1. Average SatO_2 value before HBO treatment in groups with different severity of CT changes in the lungs

Группа	Среднее значение SatO_2 до процедуры ГБО, %
КТ0	95,8
КТ1	95,6
КТ2	90,1
КТ3	90,3
КТ4	88,3

Таблица 2. Среднее значение SatO_2 после процедуры ГБО в группах с различной выраженностью КТ-изменений в лёгких

Table 2. Average SatO_2 value after HBO treatment in groups with different severity of CT changes in the lungs

Группа	Среднее значение SatO_2 после процедуры ГБО, %
КТ0	97,2
КТ1	97
КТ2	93,6
КТ3	94,8
КТ4	93,5

рентгеновских изменений ($p < 0,05$). Средний прирост насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом среди наблюдаемых пациентов после сеанса ГБО составил 3,71 пункта. Средние значения увеличения сатурации кислородом крови в наблюдаемых КТ-группах представлены на рис. 3. Различия между уровнем SatO_2 до и после процедуры ГБО было достоверным в группах КТ2, КТ3 и КТ4 ($p < 0,05$). Достоверных различий между средними показателями SatO_2 в группах КТ0 и КТ1 выявить не удалось ($p > 0,05$). Как и можно было ожидать, эффективность процедуры ГБО в плане воздействия на показатель насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом оказалась наибольшей в группах лиц с выраженными клинико-рентгенологическими изменениями в лёгких (исходное снижение SatO_2 , группа по КТ).

Обсуждение результатов

Представленные данные демонстрируют отчетливые положительные эффекты применения сеансов ГБО в комплексной терапии пациентов с COVID-19 среднетя-

желого и тяжелого течения. Уже после первого сеанса ГБО в состоянии больных наблюдалась положительная динамика в виде достоверного прироста сатурации капиллярной крови кислородом. При этом все пациенты отмечали хорошую субъективную переносимость 30-минутной процедуры. Следует, однако, отметить, что у 2-х больных, получавших курс ГБО, в процессе лечения возникла необходимость в переводе в отделение интенсивной терапии в связи с повторным выраженным снижением SatO_2 и нарастанием одышки на фоне прогрессирования рентгеновских изменений в лёгких (до КТ3 и КТ4 соответственно). Очевидно, речь в данных случаях шла о прогрессирующем течении заболевания. Добиться устойчивого улучшения состояния этих пациентов удалось с помощью введения тоцилизумаба в сочетании с обменным плазмаферезом в одном случае и пульс-терапии метилпреднизолоном — в другом. Таким образом, ГБО может рассматриваться не в качестве альтернативы медикаментозному лечению, а как составная часть комплексного ведения пациента. Отчетливое

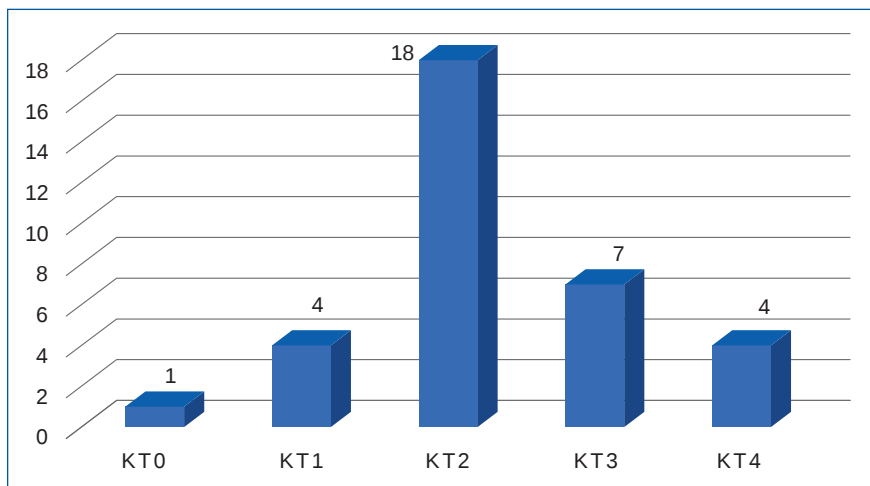


Рис. 3. Средние значения увеличения сатурации кислородом крови после проведения процедуры ГБО в группах с различной выраженностью КТ-изменений в лёгких.

Fig. 3. Average values of an increase in the oxygen saturation of blood after HBO treatment in groups with different severity of CT changes in the lungs.

антигипоксическое действие ГБО улучшает клиническое состояние пациента в ожидании эффекта от лекарственной терапии, стабилизирует показатели газового состава крови и позволяет избежать (как минимум, в ряде случаев) перевода больных на ИВЛ, что, несомненно, является существенным успехом в лечении.

Перспективным с точки зрения дальнейшего изучения результатов применения ГБО в комплексной терапии COVID-19 считаем расширение спектра изучаемых показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ЧСС, АД и др.), оценку динамики показателей кислотно-щелочного состояния, психологического статуса и иных параметров пациентов.

Заключение

Предварительные результаты применения гипербарической оксигенации в комплексной терапии пациентов, страдающих инфекцией COVID-19 с поражением лёгких, свидетельствуют о достоверном бла-

гоприятном воздействии указанного метода на выраженность гипоксемии и субъективных проявлений гипоксии.

Улучшение газового состава крови пациентов на фоне курса ГБО позволяет избежать у них развития критической гипоксемии, предотвращая тем самым перевод больных на искусственную вентиляцию лёгких с известными неблагоприятными последствиями.

Гипербарическая оксигенация позволяет более эффективно бороться с развитием гипоксемии и ее клинических проявлений у больных COVID-19 с поражением лёгких по сравнению с нормобарической неинвазивной оксигенотерапией.

Оптимальным показанием к применению гипербарической оксигенации при инфекции COVID-19 следует считать сохранение гипоксемии на фоне малопоточной неинвазивной оксигенации у больных с выраженными изменениями на компьютерной томографии лёгких (группы КТ2, -3 и -4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6 (28.04.2020). [*Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)"*] [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 6 (28.04.2020). (In Russian)].
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Уч.-метод. пособ. М.: Академия последипломного образования ФГБУ ГНЦ ФНКЦ ФМБА России, 2020. 48 с. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozaev F.G. *Novaya koronavirusnaya infektsiya: Uch.-metod. posob.* [New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment, and prevention: Educational and methodical manual]. Moscow: Academy of Postgraduate Education of the Center for Sports Medicine of Federal Medical Biological Agency of Russia, 2020. 48 p. (In Russian)].
3. Roback J.D., Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*. 2020;323(16):1561–1562. DOI: 10.1001/jama.2020.4940.
4. Jean S.S., Lee P.I., Hsueh P.R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges [published online ahead of print, 2020 Apr 4]. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;S1684–1182(20)30094-3. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.034.
5. Lippi G., Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020]. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2020; S2531–1379(20)30029-8. DOI: 10.1016/j.htct.2020.03.001.
6. Geier M.R., Geier D.A. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality [published online ahead of print, 2020]. *Med. Hypotheses*. 2020;140:109760. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109760.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России;

e-mail: Fmbc.noo@gmail.com

Удалов Юрий Дмитриевич*, д.м.н., доц., ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России;

e-mail: Udalovjuradoctor@gmail.com

Шеянов Михаил Васильевич, д.м.н., ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России;

e-mail: Fmbc.noo@gmail.com

Жолинский Андрей Владимирович, к.м.н., ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России»;

e-mail: fnkcsm@sportfmba.ru

Литвиненко Андрей Борисович, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России»;

e-mail: otdel_omo@sportfmba.ru

Alexander S. Samoilov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: Fmbc.noo@gmail.com

Yuri D. Udalov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: Udalovjuradoctor@gmail.com

Mikhail V. Sheyanov, Dr. Sci. (Med.), Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: Fmbc.noo@gmail.com

Andrey V. Gholinsky, Cand. Sci. (Med.), Federal Scientific Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: fnkcsm@sportfmba.ru

Andrey B. Litvinenko, Federal Scientific Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: otdel_omo@sportfmba.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОКАЗАТЕЛИ СОГЛАСОВАННОЙ РАБОТЫ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ И НЕВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

Н.Н. Каркищенко¹, А.А. Николаев², Ю.А. Чудина², Д.Б. Чайванов^{2*}, А.А. Вартанов²

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

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»
123182, Российская Федерация, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

Настоящая статья посвящена изучению согласованной работы сердца и сосудов при сосудистых заболеваниях вертеброгенной и невертеброгенной природы, характеризующихся нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы, приводящими к недостаточности кровоснабжения спинного и головного мозга. Вертеброгенные патологии изучали на примере нарушения позвоночной артерии при остеохондрозе шейного отдела позвоночника, а невертеброгенные патологии рассматривали при синдроме соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы. Было показано, что степень согласованности срабатывания сердца и сосудов при вертеброгенных и невертеброгенных патологиях снижена по сравнению с нормой.

Ключевые слова: согласованность работы сердца и сосудов, синдром позвоночной артерии при остеохондрозе шейного отдела позвоночника, синдром соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, длина кардиоинтервала, длина пульсовой волны

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Николаев А.А., Чудина Ю.А., Чайванов Д.Б., Вартанов А.А. Показатели согласованной работы сердца и сосудов при сосудистой патологии вертеброгенной и невертеброгенной природы. *Биомедицина*. 2020;16(2):47–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-47-59>

Поступила 27.03.2020

Принята после доработки 02.05.2020

Опубликована 10.06.2020

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF VERTEBROGENIC AND NONVERTEBROGENIC VASCULAR PATHOLOGIES

Nikolay N. Karkischenko¹, Andrey A. Nikolaev², Yulia A. Chudina², Dmitry B. Chaivanov^{2*},
Alexander A. Vartanov²

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

² National Research Center “Kurchatov Institute”
123182, Russian Federation, Moscow, Akademika Kurchatova square, 1

This article investigates consistency in the work of the heart and blood vessels in vascular diseases of a vertebrogenic and non-vertebrogenic nature, which are characterized by disorders of the cardiovascular system leading to an insufficient blood supply to the spinal cord and the brain. Vertebrogenic vascular pathologies were studied by the example of vertebral artery disorders in osteochondrosis of the cervical

spine, while non-vertebrogenic pathologies were considered in the syndrome of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system. It is shown that, compared to the norm, the degree of consistence in the work of the heart and blood vessels is lower in vertebrogenic and non-vertebrogenic vascular pathologies.

Keywords: consistency of the heart and blood vessels, osteochondrosis of the cervical spine, somatoform dysfunction syndrome of the autonomic nervous system, cardiointerval length, pulse wave length

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

For citation: Karkischenko N.N., Nikolaev A.A., Chudina Yu.A., Chaivanov D.B., Vartanov A.A. Differential Diagnostics of Vertebrogenic and Nonvertebrogenic Vascular Pathologies. *Journal Biomed.* 2020;16(2):47–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-47-59>

Submitted 27.03.2020

Revised 02.05.2020

Published 10.06.2020

Введение

В настоящее время все более распространенными становятся заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят к ухудшению качества жизни населения развитых стран и сокращению ее продолжительности. Причины развития сердечно-сосудистых заболеваний многочисленны и разнообразны. Наиболее опасными являются патологии, приводящие к ограничению или прекращению притока крови к органам и тканям, что может вызвать их кислородное голодание. Наиболее чувствительной к гипоксии является нервная система, в частности головной мозг, кровь к которому поступает по сонным и позвоночным артериям [13]. Поражение сонных артерий приводит к острым нарушениям мозгового кровообращения и требует скорейшего оперативного вмешательства. Поражение позвоночных артерий характеризуется нарушением кровообращения спинного и частично головного мозга и может привести к снижению или частичной потере работоспособности и даже инвалидности.

Выделяют две основные причины поражения позвоночных артерий: вертеброгенные, обусловленные заболеваниями позвоночника, и невертеброгенные, обусловленные главным образом патологией сосудов. В качестве примера вертеброгенных нарушений позвоночной артерии мож-

но привести остеохондроз шейного отдела позвоночника [11, 12], невертеброгенные нарушения обнаруживаются, в частности, при синдроме соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы [3, 13].

Обе патологии сопровождаются уменьшением просвета позвоночных артерий, возникающим в результате либо их механического сдавливания, либо спастического сужения, что приводит к недостаточности кровоснабжения головного мозга. В этом контексте остеохондроз шейного отдела позвоночника и синдром соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы рассмотрим в качестве моделей сосудистой патологии, вызванной вертеброгенными и невертеброгенными причинами. Для их сравнения с помощью метода вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2, 5, 9] оценивали состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы [4], и пациентов с синдромом позвоночной артерии при остеохондрозе шейного отдела позвоночника [14]. В этих исследованиях было выявлено, что пациенты с рассмотренными патологиями отличаются от нормы одним и тем же набором показателей ВСР, что указывает на сходство изменений в работе сердечно-сосудистой системы.

Сравнение значимо различающихся показателей ВСР у пациентов с синдромом

соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (невертеброгенные нарушения) и у пациентов, страдающих остеохондрозом шейного отдела позвоночника (вертеброгенные нарушения), позволило выявить закономерности, приведенные ниже.

Согласно этим данным, у пациентов с вертеброгенными нарушениями наблюдается тахикардия (ЧСС более 90 уд./мин), которая сопровождается уменьшением интервала между сердечными сокращениями [5, 9]. В группе с невертеброгенными нарушениями наблюдается некоторое снижение ЧСС на фоне увеличения интервала между сокращениями.

Значения частотных показателей ВСР больше для группы пациентов с невертеброгенными нарушениями, что указывает на увеличение роли вегетативной нервной системы в регуляции сосудистого тонуса на фоне преобладания парасимпатического отдела. Пациенты с вертеброгенными нарушениями обнаруживают преобладание симпатического отдела.

У пациентов с вертеброгенными нарушениями наблюдается гипертония, признаком которой является значение показателя общей мощности спектра ниже 400 мс² [9, 15].

Пациенты с вертеброгенными нарушениями характеризуются увеличением ВСР, что указывает на активацию компенсаторных механизмов, направленных на увеличение просвета сосудистого русла, которое сдвинуто вследствие механических причин [11]. Для пациентов с невертеброгенными нарушениями типично снижение ВСР, связанное с дисфункциями нейрогуморальной регуляции просвета сосудов [6], в частности с усилением влияния вегетативной нервной системы, что приводит к нарушениям на уровне микроциркуляции крови [10, 13].

Проведенный анализ показывает, что и при вертеброгенных, и при невер-

теброгенных нарушениях наблюдаются отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются изменением регуляторных и компенсаторных механизмов, определяющих функциональное взаимодействие сердца и сосудов. В этом контексте сосудистые патологии вертеброгенной и невертеброгенной природы адекватно рассматривать как две модели взаимодействия сердца и сосудов. Обе модели описывают состояние, характеризующееся значительным уменьшением просвета позвоночной артерии, возникшее в силу разных причин и сопровождающееся различными компенсаторными механизмами.

Вертеброгенные патологии возникают в результате механического сдавливания сосудистого русла, на которое сердечно-сосудистая система реагирует уменьшением интервалов между сердечными сокращениями, тахикардией, гипертонией и преобладанием симпатической регуляции. В случае вертеброгенных патологий механизмы нейрогуморальной регуляции являются сохраненными.

Причиной невертеброгенной патологии является дисфункция нейрогуморальной регуляции, которая компенсируется за счет чрезмерной постоянной активности отделов вегетативной нервной системы, вызывающей спазмы сосудов, которая сопровождается снижением ЧСС, увеличением интервала между сердечными сокращениями, нормотонией или гипотонией, возникающей под влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Очевидно, что обе модели отражают разные варианты взаимодействия сердечной и сосудистой деятельности, которые возникли с целью компенсации недостаточности кровоснабжения. Преобладание разных компенсаторных механизмов приведет к различным ответам системы на изменение условий окружающей среды. Следовательно, разные условия стимуля-

ции помогут выявить особенности рассмотренных моделей.

Дальнейшая спецификация моделей сосудистой патологии предполагает выявление взаимодействия сердечно и сосудистой деятельности, которое можно определить по степени согласованности работы сердца и сосудов. В связи с этим встает вопрос, каким образом выявить согласованность сердечной и сосудистой активности. Ранее было показано, что сравнение работы сердца с активностью сосудов успешно осуществляли на основе сравнения данных синхронной записи электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) [12].

Целью настоящего исследования является определение показателей согласованности сердечной и сосудистой активности при сосудистых патологиях вертеброгенной (на примере остеохондроза шейного отдела позвоночника) и невертеброгенной (на примере синдрома соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы) природы. Показатели согласованности работы сердца и сосудов вычисляли путем сравнения длительности сердечного цикла по данным ЭКГ в стандартном отведении с длительностью пульсовой волны, фиксируемой по данным ФПГ в ушном отведении [8, 12]. Выявление особенностей рассматриваемых сосудистых патологий предполагает определение влияния функционального состояния на динамику сердечной и сосудистой активности. Для этого предполагается сравнить показатели согласованности работы сердца и сосудов в условиях разных сенсорных воздействий и в зависимости от этапа стимуляции.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Научного центра биомедицинских технологий ФМБА России. Добровольцы, принявшие участие в исследовании, были

ознакомлены с условиями проведения процедуры, одобренной биоэтической комиссией НЦБМТ ФМБА России, и подписывали информированное добровольное согласие.

В исследовании приняли участие три группы добровольцев, среди которых были две экспериментальные и контрольная. Первая экспериментальная группа (группа 1) состояла из добровольцев, у которых выявили синдром позвоночной артерии при остеохондрозе шейного отдела позвоночника (ОХШОП); в состав второй экспериментальной группы (группа 2) входили добровольцы, у которых диагностировали синдром соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (ССДВНС). Контрольная группа (группа 3) состояла из добровольцев без каких-либо патологий шейного отдела позвоночника, сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений мозгового кровообращения. В состав каждой из групп входили и мужчины, и женщины. Первая экспериментальная группа включала 6 человек (средний возраст 34 года), вторая экспериментальная группа состояла из 14-ти человек (средний возраст 29 лет), в контрольной группе было 16 человек (средний возраст 22 года).

Для верификации рассмотренных моделей в процедуру исследования разделили на четыре этапа, отличающихся характером стимуляции. На первом этапе на компьютерном экране демонстрировали фотографии природных ландшафтов, на втором этапе через наушники предъявляли спокойную музыку, третий этап включал предъявление через наушники интенсивных и неприятных звуков, на четвертом этапе сочетали предъявление фотографий пейзажей и спокойной музыки. Продолжительность каждого этапа составляла 5 мин. На протяжении всех четырех этапов у испытуемых одновременно фиксировали ЭКГ в стандартном отведении и ФПГ через ушной электрод.

Запись данных осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса «Реакор» (производство «Медиком МТД») у каждого добровольца отдельно в спокойном состоянии в положении сидя. Регистрацию ЭКГ в стандартном отведении проводили с помощью психофизиологического телеметрического устройства «Реакор-Т», ФПГ регистрировали с помощью фотоэлектрического датчика, устанавливаемого на мочке уха с правой стороны.

Для каждого испытуемого по данным ЭКГ была подсчитана длительность кардиоинтервала RR (ДКИ), по данным ФПГ — длительность пульсовой волны (ДПВ). Пример синхронной записи ЭКГ и ФПГ представлен на рис. 1.

В ходе обработки для трех групп испытуемых получили показатели совпадения ДКИ и ДПВ. Степень совпадения ДКИ и ДПВ оценивали на основе коэффициентов линейной аппроксимации ДКИ и ДПВ (коэффициента наклона и коэффициента смещения) и дисперсии точек аппроксимирующей прямой. Степень совпадения



Рис. 1. Пример синхронной записи кардиоинтервалов (сверху) и пульсовых волн (снизу). Красной линией обозначена ДКИ — длительность кардиоинтервала между соседними R пиками, а синей линией показана ДПВ — длительность пульсовой волны между соседними пиками волны пульса.

Fig. 1. An example of synchronously recorded cardio intervals (above) and pulse waves (below). The red line indicates the cardio interval duration (CID), i. e. the duration of a cardio interval between adjacent R peaks. The blue line shows the pulse wavelength (PWL), i. e. the duration of a pulse wave between adjacent peaks of the pulse wave.

ДКИ и ДПВ оценивали также на основе среднеквадратичного отклонения ДКИ от ДПВ [12]. Эти показатели совпадения ДКИ и ДПВ вычисляли для каждого из четырех этапов отдельно, номер этапа обозначили n .

Коэффициенты линейной аппроксимации вычисляли путем установления линейной зависимости между ДКИ и ДПВ методом наименьших квадратов, который позволяет определить степень соответствия между данными переменными.

Линейная зависимость ДКИ и ДПВ, графически представленная на рис. 2, описывается средней линией, которая в общем виде может быть представлена уравнением (1):

$$y=ax+b, \quad (1)$$

где a — коэффициент наклона аппроксимирующей прямой; b — коэффициент смещения (отклонения точек от прямой) в системе координат.

Коэффициент наклона аппроксимирующей прямой, обозначенный нами как T_n , максимальное значение которого равно единице, показывает, насколько зависимость между ДКИ и ДПВ приближается к идеальной прямой. Соответственно, чем больше коэффициент наклона, тем больше степень совпадения между ДКИ и ДПВ, и наоборот. Коэффициент смещения точек от аппроксимирующей прямой, обозначенный нами как R_n , показывает степень отклонения точек от идеальной прямой. Соответственно, чем меньше коэффициент смещения, тем больше степень совпадения ДКИ и ДПВ, и наоборот: чем больше значение данного показателя, тем меньше степень совпадения ДКИ и ДПВ. Высокую степень совпадения ДКИ и ДПВ можно определить, во-первых, на основе приближения значения коэффициента наклона к единице, во-вторых, по приближению значения коэффициента смещения к нулю. Соответственно, при-

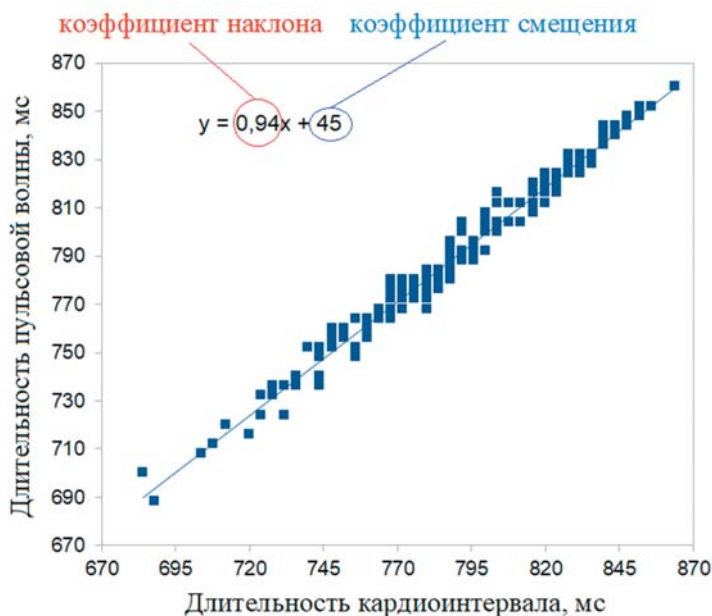


Рис. 2. Графическое представление линейной зависимости между длительностью кардиоинтервалов и длительностью пульсовых волн (на примере данных добровольца Я.М. из группы нормы). Аппроксимирующая прямая характеризуется коэффициентом наклона и коэффициентом смещения.

Fig. 2. A graphical representation of the linear relationship between the duration of cardio intervals and that of pulse waves (on the basis of data from the volunteer Ya.M. from the reference group). The approximating straight line is characterized by a slope coefficient and an offset coefficient.

ближение значения коэффициента наклона к нулю и рост значения коэффициента смещения является признаком невысокой степени совпадения ДКИ и ДПВ.

Кроме самих коэффициентов, которые находили для каждого этапа, вычисляли усредненные показатели: разность между максимальным и минимальным значениями коэффициентов наклона (E_T) и коэффициентов смещения (E_R), дисперсию, среднее арифметическое и медиану для коэффициентов наклона (D_T , T_s , T_m) и дисперсию, среднее арифметическое и медиану для коэффициентов смещения (D_R , R_s , R_m).

Дисперсия точек аппроксимирующей прямой, которую мы обозначили как D_n , указывает на отклонения точек, ее составляющих, от математического ожидания. Следовательно, чем меньше дисперсия, в идеальном варианте она должна стре-

миться к нулю, тем выше степень соответствия ДКИ и ДВП.

Среднеквадратичное отклонение разности между значениями ДКИ и ДПВ показывает степень несоответствия между ДКИ и ДПВ. Следовательно, чем больше значение среднеквадратичного отклонения, тем ниже степень совпадения ДКИ и ДПВ. Кроме вычисления среднеквадратичного отклонения ДКИ от ДПВ для каждого этапа (MSD_n), находили их среднее арифметическое (MSD_s) и медиану (MSD_m).

Значимость различий между группами добровольцев по вышеописанным показателям определяли на основе непараметрического критерия Манна — Уитни (U). Значимость различий между показателями совпадения ДКИ и ДПВ, полученными на разных этапах, для каждой группы отдельно оценивали на основе критерия Стьюдента (t).

Результаты исследований

В экспериментальной группе ОХШОП (группа 1), экспериментальной группе ССДВНС (группа 2) и в контрольной группе (группа 3) по показателям линейной аппроксимации, дисперсии и среднеквадратичного отклонения ДКИ и ДПВ были вычислены средние значения с учетом этапа исследования (табл. 1).

Согласно данным, представленным в табл. 1, ДКИ и ДПВ больше всего совпадают у добровольцев контрольной группы, т. к. у них коэффициент наклона стремится к единице (среднее значение равно 0,95), а коэффициент смещения принимает мини-

мальное значение по сравнению с экспериментальными группами (среднее значение не превышает 42).

ДКИ и ДПВ меньше всего совпадают в группе ОХШОП, т. к. в этой группе самый низкий коэффициент наклона и самый высокий коэффициент смещения по сравнению с другими группами.

Самые высокие значения дисперсии наблюдаются в группе ССДВНС по сравнению с другими группами. Для контрольной группы и группы ССДВНС характерно снижение дисперсии на третьем этапе стимуляции, а в группе ОХШОП наблюдается снижение значения данного показателя на втором этапе и его увеличение на последнем этапе стимуляции.

Самые низкие значения среднеквадратичного отклонения обнаружены в контрольной группе. В обеих экспериментальных группах значения среднеквадратичного отклонения примерно равны и более чем в два раза превышают значения данного показателя в контрольной группе, что указывает на низкую степень совпадения ДКИ и ДПВ в экспериментальных группах.

Сравнение значений показателей совпадения ДКИ и ДПВ, рассмотренных в совокупности, для разных этапов исследования показало наличие разной динамики у исследуемых групп. В группе нормы наблюдается некоторое снижение совпадения ДКИ и ДПВ на третьем этапе исследования по сравнению другими этапами: коэффициент наклона уменьшается, коэффициент смещения растет и значение среднеквадратического отклонения увеличивается. Такой результат указывает на то, что предъявление неприятных звуков приводит к незначительному снижению совпадения ДКИ и ДПВ, это можно рассматривать как реакцию на стрессовый стимул.

Для группы ОХШОП характерно постепенное снижение совпадения ДКИ и ДПВ к четвертому этапу с некоторым повыше-

Таблица 1. Усредненные значения показателей совпадения ДКИ и ДПВ для каждой группы добровольцев
Table 1. Average values of CID and PWL coincidence for each group of volunteers

	Название группы		
	ОХШОП	ССДВНС	контрольная
Показатели линейной аппроксимации R_R и ДПВ			
T_1	0,82	0,81	0,94
T_2	0,78	0,83	0,95
T_3	0,79	0,91	0,94
T_4	0,73	0,90	0,95
T_s	0,77	0,86	0,95
T_m	0,77	0,88	0,95
E_T	0,19	0,16	0,04
D_T	0,01	0,01	0,00
R_1	122	186	45
R_2	159	163	40
R_3	145	88	44
R_4	189	90	40
R_s	161	132	42
R_m	162	116	40
E_R	129	155	30
D_R	4357	11761	282
D_1	0,77	5,41	1,05
D_2	0,51	5,82	0,99
D_3	0,80	2,92	0,76
D_4	2,58	4,29	0,90
MSD_1	42,32	59,82	19,09
MSD_2	43,93	51,35	17,68
MSD_3	46,73	40,22	21,40
MSD_4	56,00	32,53	15,84
MSD_s	47,25	45,98	18,50
MSD_m	44,40	45,06	16,88

нием на третьем этапе исследования. Такая динамика указывает на то, что причиной снижения согласованности работы сердца и сосудов является длительность исследования, а не стрессовый стимул, который в данном случае выступает в качестве мобилизующего.

Группа ССДВНС характеризуется увеличением степени совпадения ДКИ и ДПВ на последних этапах исследования при несколько большем росте на третьем этапе. Это указывает на мобилизующее влияние неприятных звуков, предъявляемых на третьем этапе исследования, и на адаптацию к экспериментальной ситуации на четвертом этапе.

Обсуждение результатов

Следующим шагом сравнительного анализа показателей совпадения ДКИ и ДПВ, полученных на разных этапах исследования, является определение значимости различий между этапами, которая позволит го-

ворить о достоверности выдвинутых ранее предположений. Вычисление значимости различий между этапами для каждой группы отдельно осуществляли с помощью критерия Стьюдента, результаты вычислений представлены в табл. 2.

Значимые различия были выявлены только в группе ССДВНС между первым и третьим этапами, между первым и четвертым этапами по следующим показателям: коэффициент наклона аппроксимирующей прямой, коэффициент смещения точек от аппроксимирующей прямой, среднеквадратичное отклонение разности между значениями ДКИ и ДПВ. Увеличение коэффициента наклона одновременно с уменьшением коэффициента смещения и среднеквадратичного отклонения на третьем и четвертом этапах по сравнению с первым этапом эксперимента указывает на увеличение совпадения между ДКИ и ДПВ. Следовательно, добровольцы группы ССДВНС реагируют на предъявление не-

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей совпадения ДКИ и ДПВ, полученных на разных этапах эксперимента, для каждой группы на основе статистики Стьюдента: значение критерия Стьюдента (t), его вероятность ошибки (p)

Table 2. Comparative analysis of CID and PWL coincidence indicators obtained at different stages of the experiment for each group based on Student's distribution: Student's t -test (t) and its error probability (p)

Показатель	Пары этапов, между которыми вычисляли различия											
	1 и 2		1 и 3		1 и 4		2 и 3		2 и 4		3 и 4	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
Группа ОХШОП												
T	0,494	0,643	0,330	0,758	0,930	0,405	0,257	0,810	1,481	0,213	0,970	0,387
R	-0,603	0,573	-0,462	0,668	-1,009	0,370	-0,432	0,688	-1,461	0,218	-1,026	0,363
D	1,233	0,272	1,513	0,191	-0,672	0,531	0,115	0,913	-0,910	0,405	-1,072	0,333
MSD	-0,935	0,403	-1,552	0,196	-1,796	0,147	-1,686	0,167	-1,431	0,226	-1,106	0,331
Группа ССДВНС												
T	-0,735	0,476	-2,537	0,026	-2,238	0,045	-1,654	0,124	-1,561	0,145	0,776	0,453
R	0,773	0,455	2,544	0,026	2,466	0,030	1,505	0,158	1,593	0,137	-0,258	0,801
D	-0,216	0,833	1,753	0,105	0,736	0,476	1,631	0,129	1,157	0,270	-1,069	0,306
MSD	1,004	0,335	2,194	0,049	2,257	0,043	1,176	0,262	1,694	0,116	1,202	0,253
Контрольная группа												
T	-0,134	0,895	0,544	0,595	-0,827	0,421	0,601	0,557	-0,751	0,464	-1,036	0,316
R	0,011	0,991	-0,438	0,668	0,832	0,418	-0,404	0,692	0,781	0,447	0,900	0,383
D	-0,415	0,684	0,258	0,800	0,259	0,799	1,021	0,324	0,623	0,542	-0,032	0,975
MSD	1,184	0,257	0,708	0,491	1,296	0,218	0,207	0,840	1,285	0,221	2,021	0,64

Примечание: цветом выделены значимые различия с уровнем значимости менее 0,05.

Note: significant differences with a significance level lower than 0.05 are marked with colour.

приятных звуков как на мобилизующий стимул, который способствует более согласованной работе сердца и сосудов.

Отсутствие значимых различий между этапами в группе ОХШОП и в контрольной группе указывает на то, что степень согласованности работы сердца и сосудов добровольцев из этих групп не меняется под воздействием использованных стимулов.

В целях сравнения экспериментальных и контрольной групп между собой были выявлены достоверные различия по всем показателям совпадения ДКИ и ДПВ на основе непараметрического критерия Манна — Уитни, полученные результаты представлены в табл. 3.

Группа ОХШОП (группа 1) и контрольная группа (группа 3) имеют значимые раз-

Таблица 3. Данные сравнительного анализа исследованных групп между собой для показателей совпадения/несовпадения ДКИ и ДПВ: средние ранги, значение критерия Манна — Уитни (U), вероятность ошибки (p)
Table 3. Comparative analysis of the studied groups in terms of the coincidence/mismatch of CID and PWL indicators: average ranks, Mann — Whitney criterion (U), error probability (p)

Показатели	№ группы		U	p	№ группы		U	p	№ группы		U	p
	ср. ранг	ср. ранг			ср. ранг	ср. ранг			ср. ранг	ср. ранг		
T_1	9,00	10,36	30,0	0,643	4,80	12,94	9,0	0,010	12,43	18,19	69,0	0,074
T_2	7,40	10,93	22,0	0,229	3,40	13,38	2,0	0,002	13,32	17,41	81,5	0,205
T_3	5,25	10,71	11,0	0,071	2,75	12,44	1,0	0,003	14,14	16,69	93,0	0,430
T_4	4,50	10,93	8,0	0,034	3,25	12,31	3,0	0,006	13,29	17,44	81,0	0,198
E_T	12,20	9,21	24,0	0,308	18,40	8,69	3,0	0,002	19,07	12,38	62,0	0,038
D_T	12,40	9,14	23,0	0,267	18,80	8,56	1,0	0,001	19,14	12,31	61,0	0,034
T_s	6,60	11,21	18,0	0,116	3,00	13,50	0,0	0,001	13,07	17,63	78,0	0,158
T_m	6,10	11,39	15,5	0,071	3,00	13,50	0,0	0,001	13,86	16,94	89,0	0,339
R_1	9,40	10,21	32,0	0,781	17,00	9,13	10,0	0,013	18,79	12,63	66,0	0,056
R_2	11,80	9,36	26,0	0,405	18,60	8,63	2,0	0,002	18,93	12,50	64,0	0,046
R_3	13,25	8,43	13,0	0,111	18,00	8,63	2,0	0,005	18,21	13,13	74,0	0,114
R_4	13,75	8,29	11,0	0,071	17,25	8,81	5,0	0,011	18,29	13,06	73,0	0,105
E_R	9,60	10,14	33,0	0,853	18,20	8,75	4,0	0,003	19,57	11,94	55,0	0,018
D_R	9,80	10,07	34,0	0,926	18,80	8,56	1,0	0,001	19,57	11,94	55,0	0,018
R_s	11,80	9,36	26,0	0,405	18,80	8,56	1,0	0,001	19,14	12,31	61,0	0,034
R_m	12,80	9,00	21,0	0,195	18,80	8,56	1,0	0,001	17,93	13,38	78,0	0,158
D_1	5,40	11,64	12,0	0,033	9,00	11,63	30,0	0,409	19,57	11,94	55,0	0,018
D_2	4,20	12,07	6,0	0,007	5,40	12,75	12,0	0,021	20,14	11,44	47,0	0,007
D_3	3,75	11,14	5,0	0,015	10,50	10,50	32,0	1,000	21,86	9,94	23,0	0,000
D_4	8,25	9,86	23,0	0,595	14,38	9,53	16,5	0,143	19,64	11,88	54,0	0,016
MSD_1	5,50	10,64	12,0	0,089	9,25	9,57	27,0	0,915	20,14	8,86	19,0	0,000
MSD_2	6,00	10,50	14,0	0,137	9,25	9,57	27,0	0,915	19,79	9,21	24,0	0,001
MSD_3	7,00	10,21	18,0	0,288	10,00	9,36	26,0	0,832	18,07	10,93	48,0	0,022
MSD_4	12,00	8,79	18,0	0,288	15,75	7,71	3,0	0,008	20,14	8,86	19,0	0,000
MSD_s	7,00	10,21	18,0	0,288	13,00	8,50	14,0	0,137	20,00	9,00	21,0	0,000
MSD_m	6,25	10,43	15,0	0,167	10,50	9,21	24,0	0,671	20,43	8,57	15,0	0,000

Примечание: цветом выделены значимые различия с уровнем значимости менее 0,05.

Note: significant differences with a significance level lower than 0.05 are marked with colour.

личия по показателям для коэффициентов наклона и смещения: T_{1-4} , E_{T^*} , D_{T^*} , T_s , T_m , R_{1-4} , E_{R^*} , D_{R^*} , R_s , R_m . При этом значения T_{1-4} , T_s , T_m выше в контрольной группе, а значения E_{T^*} , D_{T^*} , R_{1-4} , E_{R^*} , D_{R^*} , R_s , R_m выше в группе 1. В группе ОХШОП коэффициенты наклона ниже, чем в норме; разность максимума и минимума, дисперсия коэффициента наклона и коэффициенты смещения выше, чем в норме. Это указывает на то, что добровольцы группы ОХШОП характеризуются низкой согласованностью ДКИ и ДПВ по сравнению с нормой.

Группа ССДВНС (группа 2) значимо отличается от контрольной группы (группа 3) разностью максимума и минимума и дисперсией коэффициента наклона, а также разностью максимума и минимума и дисперсией коэффициента смещения и его средним значением, все эти значения достоверно выше в группе ССДВНС. Группа ССДВНС имеет значимые различия с контрольной группой по показателям дисперсии точек аппроксимирующей прямой (D) и среднеквадратичного отклонения между ДКИ и ДПВ (MSD_{1-4} , MSD_s , MSD_m). Значения всех этих показателей значимо выше для группы ССДВНС по сравнению с контрольной группой. Это указывает на то, что добровольцы группы ССДВНС характеризуются низкой согласованностью ДКИ и ДПВ по сравнению с нормой.

Две экспериментальные группы (группа ОХШОП и группа ССДВНС) имеют значимые различия по следующим показателям: T_4 , D_{1-3} . Значения коэффициента наклона на последнем этапе стимуляции и дисперсии на трех первых этапах исследования оказались выше для группы ССДВНС. Согласованность ДКИ и ДПВ выше в группе ОХШОП на трех первых этапах исследования, а на последнем этапе согласованность ДКИ и ДПВ становится выше в группе ССДВНС. Следовательно, для различения экспериментальных групп друг от друга имеет значение этап исследования.

Выводы

По итогам проведенного исследования можно говорить о том, что экспериментальные и контрольная группы отличаются степенью согласованности работы сердца и сосудов. Основными показателями согласованности сердечной и сосудистой активности являются коэффициент наклона и коэффициент смещения аппроксимирующей прямой зависимости ДКИ и ДПВ и среднеквадратичное отклонение ДКИ от ДПВ, а дисперсию точек аппроксимирующей прямой зависимости ДКИ и ДПВ можно считать дополнительным показателем различения вертеброгенной и невертеброгенной патологии.

Больше всего длительность срабатывания сердца и сосудов совпадает у добровольцев контрольной группы. У них обнаружена самая высокая степень совпадения ДКИ и ДПВ: коэффициент наклона равен 0,95, коэффициент смещения равен 42, среднеквадратичное отклонение равно 18,5.

Добровольцы с синдромом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы характеризуются уменьшением совпадения длительности срабатывания сердца и сосудов по сравнению с нормой. Эта группа с низкой степенью совпадения ДКИ и ДПВ: коэффициент наклона равен 0,86, коэффициент смещения равен 132, среднеквадратичное отклонение равно 45,98.

Предъявление неприятных звуков приводит к увеличению согласованности работы сердца и сосудов у добровольцев с синдромом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы.

Наименьшее совпадение длительности срабатывания сердца и сосудов обнаружено в группе добровольцев с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. Эта группа характеризуется самой низкой степенью совпадения ДКИ и ДПВ по сравнению с другими группами: коэффициент наклона равен 0,77, коэффициент смещения равен 161, среднеквадратичное отклонение равно 47,25.

Добровольцы с остеохондрозом шейного отдела позвоночника характеризуются снижением совпадения срабатывания сердца и сосудов на четвертом этапе, а у добровольцев с синдромом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы обнаруживается увеличение совпадения активности сердца и сосудов на четвертом этапе исследования.

Заключение

Спецификация моделей (вертеброгенной и невертеброгенной природы) сосудистой патологии путем определения показателей согласованности работы сердца и сосудов позволила выявить их сходства и особенности. Обе патологии характеризуются снижением согласованности сердечной и сосудистой активности по сравнению с нормой. Это выявлено на основе комплекса показате-

телей: коэффициента наклона и коэффициента смещения аппроксимирующей прямой зависимости между ДКИ и ДПВ и среднеквадратичного отклонения ДКИ от ДПВ. Согласованность работы сердца и сосудов при вертеброгенных нарушениях не изменяется под влиянием внешних воздействий. В случае невертеброгенных нарушений наблюдается увеличение согласованности работы сердца и сосудов под воздействием неприятных звуков и зрительно-слуховой стимуляции, осуществляемой на последнем этапе исследования, обладающих мобилизующим действием. Показателем, позволяющим отличить вертеброгенную патологию от невертеброгенной, является дисперсия точек аппроксимирующей прямой зависимости ДКИ и ДПВ, которая в случае невертеброгенных нарушений значимо выше, чем при вертеброгенных нарушениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Акимов Г.А., Филимонов Н.А., Кранов М.Л. и др. Клинические синдромы шейного остеохондроза и его лечение. *Военно-медицинский журнал*. 1987;13–16. [Akimov G.A., Filimonov N.A., Kranov M.L., et al. Klinicheskie sindromy shejnogo osteohondroza i ego lechenie [Clinical syndromes of cervical osteochondrosis and its treatment]. *Voenno-meditsinskij zhurnal [Military Medical Journal]*. 1987;13–16. (In Russian)].
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Д.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных кардиографических систем (метод. реком.). *Вестник аритмологии*. 2001;24:65–87. [Baevskij R.M., Ivanov G.G., Chirejkin D.V., Gavrilushkin A.P., Dovgaleckij P.Ya., Kukushkin Yu.A., et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh kardiograficheskikh sistem (metod. rekom.) [Analysis of heart rate variability using various mapping systems (guidelines)]. *Vestnik aritmologii [Bulletin of Arrhythmology]*. 2001;24:65–87. (In Russian)].
3. *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика* / Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с. [Vegetativnye rasstrojstva: klinika, lechenie, diagnostika [Vegetative disorders: clinic, treatment, diagnosis] Ed. by A.M. Wayne. Moscow: Medical News Agency, 2000. 752 p. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н., Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А., Николаев А.А. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с вегетососудистой дистонией головного мозга. *Биомедицина*. 2018;4:63–71. [Karkischenko N.N., Chajvanov D.B., Chudina Yu.A., Nikolaev A.A. Variabel'nost' serdechnogo ritma u patsientov s vegetososudistoj distoniej golovnogo mozga [Heart rate variability in patients with vegetative vascular dystonia of the brain]. *Journal Biomed*. 2018;4:63–71. (In Russian)].
5. Кильдебекова Р.Н., Гайсина Э.В., Нигматуллин И.М. Влияние мануальной терапии на электрическую деятельность сердца больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника по результатам холтеровского мониторирования. *Вестник аритмологии*. 2002;28:5. [Kil'debekova R.N., Gajsina E.V., Nigmatullin I.M. Vliyanie manual'noj terapii na elektricheskuyu deyatel'nost' serdtsa bol'nyh osteohondrozom shejnogo otdela pozvonochnika po rezul'tatam holterovskogo monitorirovaniya [Influence of manual therapy on the electrical activity of the heart of patients with osteochondrosis of the cervical spine based on the results of Holter monitoring]. *Vestnik aritmologii [Bulletin of Arrhythmology]*. 2002;28:5. (In Russian)].
6. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Український кардіологічний журнал*. 2006;3:68–71. [Kovalenko V.N., Nesukaj E.G., Dmitrichenko E.V.

- Variabel'nost' ritma serdtsa kak pokazatel' funktsii vegetativnoj nervnoj sistemy u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Heart rate variability as an indicator of the function of the autonomic nervous system in patients with cardiovascular diseases]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2006;3:68–71. (In Russian)].
7. Лукачер Г.Я. *Неврологические проявления остеохондроза позвоночника*. М.: Медицина, 1985. 240 с. [Lukacher G.Ya. *Nevrologicheskie proyavleniya osteohondroza pozvonochnika*. [Neurological manifestations of spinal osteochondrosis]. Moscow: Medicine Publ., 1985. 240 p. (In Russian)].
 8. Мошкевич В.С. *Фотоплетизмография*. М.: Медицина, 1970. 154 с. [Moshkevich V.S. *Fotopletizmografiya* [Photoplethysmography]. Moscow: Medicine Publ., 1970. 154 p. (In Russian)].
 9. Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода*. Иваново, 2000. 200 с. [Mihajlov V.M. *Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo primeneniya metoda*. [Heart rate variability. Experience in practical application of the method]. Ivanovo, 2000. 200 p. (In Russian)].
 10. Покалев Г.М. *Нейроциркуляторная дистония*. М., 1997. 76 с. [Pokalev G.M. *Nejrocirkulyatornaya distoniya*. [Neurocirculatory dystonia]. Moscow, 1997. 76 p. (In Russian)].
 11. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Филимонов В.А., Ключева В.Н. Эффективность внутрикостных блокад в лечении спондилогенных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;5:56–60. [Sokov E.L., Kornilova L.E., Filimonov V.A., Klyueva V.N. Effektivnost' vnutrikostnyh blokad v lechenii spondilogenykh rasstrojstv [Effectiveness of intraosseous blockades in the treatment of spondylogenic disorders]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2008;5:56–60. (In Russian)].
 12. Стригина М.И., Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А. Исследования погрешностей данных фотоплетизмограммы для анализа вариабельности сердечного ритма. *Биомедицина*. 2013;4:139–148. [Strigina M.I., Chajvanov D.B., Chudina Yu.A. Issledovaniya pogreshnostej dannyh fotopletizmogrammy dlya analiza variabel'nosti serdechnogo ritma [Studies of errors in photoplethysmogram data for the analysis of heart rate variability]. *Biomedicine*. 2013;4:139–148. (In Russian)].
 13. Попов С.Н., Валеев Н.М., Гарасева Т.С. и др. *Частная патология: Учеб. пособ. для студ. высш. учеб. зав. / Под ред. С.Н. Попова*. М.: Издательский центр «Академия», 2004. 256 с. [Popov S.N., Valeev N.M., Garaseva T.S., et al. *Chastnaya patologiya: Ucheb. posob. dlya stud. vyssh. uchebn. zav.* [Private pathology: textbook for students of higher educational institutions]. Ed. by S.N. Popov. Moscow: Publishing center "Academiya", 2004. 256 p. (In Russian)].
 14. Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А., Николаев А.А. Показатели вариабельности сердечного ритма при остеохондрозе шейного отдела позвоночника. *Вестник психофизиологии*. 2019;2:79–85. [Chajvanov D.B., Chudina Yu.A., Nikolaev A.A. Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma pri osteohondroze shejnogo otdela pozvonochnika. [Indicators of heart rate variability in osteochondrosis of the cervical spine]. *Vestnik psikhofiziologii* [Bulletin of Psychophysiology]. 2019;2:79–85. (In Russian)].
 15. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. *Вариабельность сердечного ритма. В помощь практикующему врачу. Для настоящих врачей*. Харьков, 2010. 131 с. [Yabluchanskij N.I., Martynenko A.V. *Variabel'nost' serdechnogo ritma. V pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. Dlya nastoyashchih vrachej*. [Heart rate variability. To help a medical practitioner. For real doctors]. Kharkov, 2010. 131 p. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Николаев Андрей Андреевич, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»;
e-mail: andrey4182@gmail.com

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

Andrey A. Nikolaev, National Research Center “Kurchatov Institute”;
e-mail: andrey4182@gmail.com

Чудина Юлия Александровна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»;
e-mail: renyxa4@yandex.ru

Yulia A. Chudina, National Research Center “Kurchatov Institute”;
e-mail: renyxa4@yandex.ru

Чайванов Дмитрий Борисович*, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»;
e-mail: chaivanov@yandex.ru

Dmitry B. Chaivanov*, National Research Center “Kurchatov Institute”;
e-mail: chaivanov@yandex.ru

Вартанов Александр Александрович, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»;
e-mail: alexandr84.v@mail.ru

Alexander A. Vartanov, National Research Center “Kurchatov Institute”;
e-mail: alexandr84.v@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА. СВОЙСТВА. РОЛЬ В АДАПТАЦИИ. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ

Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80

Цель данного обзора — обобщение и систематизация данных литературы о свойствах, роли в адаптации и методиках изучения в эксперименте белков теплового шока. Синтез белков теплового шока является универсальным ответом на стресс и играет важную роль в защите клеток от негативных воздействий. Белки теплового шока принимают большое участие в реализации фундаментальных клеточных процессов, и изменение их экспрессии может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения.

Ключевые слова: белки теплового шока, методические подходы, определение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Максимович Н.Е., Бонь Е.И. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению. *Биомедицина*. 2020;16(2):60–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-60-67>

Поступила 09.01.2020

Принята после доработки 20.01.2020

Опубликована 10.06.2020

HEAT SHOCK PROTEINS. PROPERTIES. ROLE IN ADAPTATION. METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEFINITION

Nataliya Ye. Maksimovich, Elizaveta I. Bon*

Grodno State Medical University
230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo str., 80

The aim of this review article is to generalize and systematize literature data on the properties of heat shock proteins, as well as their role in adaptation processes and experimental methods of their investigation. The synthesis of heat shock proteins is a universal response to stress, which plays an important role in protecting cells from negative external impacts. Heat shock proteins participate in fundamental cellular processes. Altered expression of heat shock proteins can serve as an important diagnostic marker of cellular responses to damage.

Keywords: heat shock proteins, methodological approaches, definition

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

For citation: Maksimovich N.Ye., Bon E.I. Heat Shock Proteins. Properties. Role in Adaptation. Methodological Approaches to Definition. *Journal Biomed*. 2020;16(2):60–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-60-67>

Submitted 09.01.2020

Revised 20.01.2020

Published 10.06.2020

Белки теплового шока (англ. *HSP, Heat shock proteins*) — это класс функционально сходных белков, экспрессия которых возрастает при повышении температуры или при других стресс-воздействиях на клетку.

Большая часть ферментативных систем обладает оптимальной активностью в достаточно узком диапазоне температур, и при отклонении температуры тела даже на небольшую величину их активность может существенно изменяться. Тепловым шоком является реакция клеток и систем на температуру, превышающую нормальные для организма значения. Белки теплового шока являются основными молекулярными маркерами как непосредственно теплового шока, так и практически любого экзогенного стресса [3].

Цель данного обзора — обобщение и систематизация данных литературы о свойствах, роли в адаптации и методиках изучения в эксперименте белков теплового шока.

Синтез белков теплового шока

Повышение экспрессии генов, кодирующих HSP, регулируется на этапе транскрипции. Белки теплового шока синтезируются в различных клетках, во многих внутриклеточных структурах (в цитоплазме, ядре, эндоплазматическом ретикулеуме и митохондриях) у всех многоклеточных организмов при воздействии стрессовых факторов: действии тяжелых металлов, аминокислот, вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях, воспалении, злокачественной трансформации, аутоиммунных реакциях, а также в ответ на ростовые факторы, клеточную дифференцировку и гормональную стимуляцию. Даже в покоящихся клетках до 2% всех белков могут составлять представители этого семейства. Синтез HSP является универсальным неспецифическим ответом клетки на стресс. В некоторых случаях содержание HSP в клетках может достигать 20% всех растворимых цитоплазматических белков [4].

Функции белков теплового шока

Белки теплового шока являются универсальными молекулярными шаперонами (от англ. *chaperon* — сопровождать), т. е. белками, связывающимися с другими молекулами и в таком комплексе выполняющими определенные функции.

Основной функцией HSP считается контроль образования новых белков и формирование их третичной структуры (фолдинг). Связываясь с растущими пептидными цепями на рибосоме, HSP предотвращают их неспецифическую агрегацию, предохраняют от преждевременного протеолитического распада и способствуют правильному и своевременному сворачиванию полипептида в третичную структуру. HSP также связывают измененные белки или белки, третичная структура которых уже сформировалась неправильно, защищая клетку от их воздействия.

При воздействии стрессорных факторов активность HSP резко возрастает. Они интенсивно связываются с денатурированными белками и поддерживают их в состоянии, способном к последующему восстановлению. HSP присутствуют в цитоплазме в комплексе со специальным транскрипционным фактором HSF (от англ. *heat shock factor* — фактор теплового шока). При стрессорном воздействии HSF отделяется от HSP, приобретает ДНК-связывающую активность и накапливается в ядре, где активирует транскрипцию новых шаперонов и подавляет транскрипцию других генов. По окончании стрессорного воздействия освободившиеся HSP связывают HSF и переходят в исходное состояние [26, 29].

Белки теплового шока принимают участие в транспортировке белковых молекул через мембраны митохондрий и ядерную оболочку, в процессинге белков до антигенных пептидов и их связывании с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex — МНС) I класса [5, 12].

Белки теплового шока участвуют в защите клеток от стресс-индуцируемого апоптоза, ингибируя пути его активации и стабилизируя клеточные структуры. Предполагается участие HSP в процессах некроза и очищения организма от некротизированных клеток. Высвобождение внутриклеточных HSP происходит только в случае гибели клетки путем некроза [9].

Взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, HSP предотвращают включение стрессорных программ клетки до наступления стресса. В условиях же его развития — смягчают избыточную стимуляцию данными гормонами. Блокада рецепторов стероидных гормонов уменьшает апоптотический эффект последних, благодаря чему некоторые клетки при стрессе (например, лимфоциты) увеличивают продолжительность жизни. Таким образом, HSP является своеобразным связующим звеном сопряжения стресса на уровне целостного организма и стрессового ответа отдельных клеток. Отсюда их другое название — «стрессовые белки» [10].

HSP осуществляют поддержку нативной конформации белков и сопровождение их

после синтеза в различные отсеки клетки, тем самым предохраняя белки от агрегации и денатурации.

Мигрируя в ядро и связываясь с хроматином и ядрышком, HSP тем самым предохраняют появление мутаций и обеспечивают условия для восстановления повреждений ДНК [17].

Взаимодействуя с микротрубочками и микрофиламентами, HSP стабилизируют цитоскелет, что увеличивает устойчивость клетки к механическому повреждению, денатурации и агрегации белков клетки [15, 16].

Классификация белков теплового шока

Белки теплового шока классифицируют в пять классов: HSP33, HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 и малые белки теплового шока (sHSPs) (табл.).

Выделяют четыре основных семейства HSP:

- 1) малые HSP (HSPs), молекулярная масса которых варьирует от 15 до 30 кДа;
- 2) HSP70 — семейство белков с молекулярной массой около 70 кДа, наиболее широко распространенные;

Таблица. Белки теплового шока в эукариотических клетках

Table. Heat shock proteins in eukaryotic cells

Ориентировочная молекулярная масса, кДа	Эукариотические белки	Функция
10 кДа	Hsp10	Участвуют в формировании перекрестной резистентности, в восстановлении нативной конформации белковых молекул и активности ферментов, в синтезе гликопротеинов. Являются одним из обязательных звеньев неспецифического ответа на повреждение
20–30 кДа	Группа HspB включает 10 представителей, в том числе Hsp27	Шапероны, играют роль в реализации апоптоза и реорганизации микрофиламентов, участвуют в сокращении гладкой мускулатуры
40 кДа	Hsp40	Кофактор Hsp70
60 кДа	Hsp60	Участвует в фолдинге белков после их посттрансляционного транспорта в митохондрию
70 кДа	Группа HspA. Включает Hsp71, Hsp70, Hsp72, Grp78 (BiP)	Принимает участие в сворачивании и разворачивании белков, обеспечивает клетке устойчивость к нагреванию. Предотвращает сворачивание белков в ходе посттрансляционного транспорта в митохондрии
90 кДа	Группа HspC включает Hsp90, Grp94	Обеспечивает поддержание структуры стероидных рецепторов и факторов транскрипции
100 кДа	Hsp104, Hsp110	Обеспечивает устойчивость к повышению температуры

3) HSP90 — группа высокомолекулярных HSP, имеющих молекулярную массу 90 кДа, наиболее изученным является Grp94 (англ. glucose-regulated protein — белок, регулируемый глюкозой) или gp96 (англ. glycoprotein — гликопротеин);

4) высокомолекулярные HSP, представителем которых является gp110. Несмотря на общую задачу белков по обеспечению выживания клетки в условиях стресса, их функции и тканеспецифичность различны как в нормальных условиях, так и при стрессе.

Названия белков теплового шока соответствуют их молекулярным массам, наиболее изученные белки теплового шока — Hsp60, Hsp70 и Hsp90 — относятся к семействам белков с молекулярными массами 60, 70 и 90 кДа, соответственно [20, 21].

sHsp. Повышенный синтез sHsp наблюдается в клетках при скоплении в них неправильно свернутых белков, устойчивых к протеолизу. Белковые агрегаты, или β -амилоидные структуры, образуются при ряде заболеваний: катаракта, цирроз печени, нейродегенеративные заболевания, некоторые виды миопатий и энцефалопатий. sHsp участвуют в формировании перекрестной резистентности и адаптационной стабилизации структур, в восстановлении нативной конформации белковых молекул и активности ферментов, участвуют в синтезе гликопротеинов. Также sHsp взаимодействуют с антиоксидантной системой и системой генерации оксида азота и являются одним из обязательных звеньев неспецифического ответа клетки на повреждение. Оксидативный стресс сопровождается усиленным синтезом sHsp — они активируют или стабилизируют глюкозо-6-фосфат дегидрогеназу, фермент, продуктом которого является НАДН. Повышение уровня НАДНДГ увеличивает активность глутатион-редуктазы, что обеспечивает поддержание нормального уровня вос-

становленного глутатиона, фактора антиоксидантной защиты [11, 22, 28].

Повышенный их синтез может активировать эндонуклеазы и приводить к фрагментации хроматина, протеолизу циклина, что останавливает размножение дефектных клеток. Посредством активации (через протеолиз) белка p53 (белок-супрессор, останавливающий клеточное деление при повреждении ДНК) нередко срабатывает программа апоптоза [11].

Hsp27. Hsp27 локализуется рядом с актиновыми филаментами в сердечных, скелетных и гладких мышцах. Он существует в виде больших олигомеров, которые предположительно обладают шаперон-подобной активностью, и в виде меньших олигомеров, которые закрывают конец микрофиламента и стабилизируют его. Показано, что Hsp27 играет важную роль в реализации апоптоза и реорганизации микрофиламентов при ответе на ростовые факторы или стресс, а также участвует в сокращении гладкой мускулатуры. В ответ на тепловой шок или воздействие цитокинов, факторов роста и пептидных гормонов происходит фосфорилирование Hsp27. Оно обусловлено активацией сигнального пути p38 MAP-киназы с непосредственным участием киназа-активируемого протеина киназы-2 (MAPKAPK-2). Прямым следствием фосфорилирования Hsp27 является снижение олигомеризации и изменение локализации этого белка с актиновыми филаментами [11].

HSP70 является наиболее изученным представителем белков теплового шока и содержит два главных домена: АТФ-связывающий сайт и пептид-связывающую область. АТФ-связывающий сайт ассоциирован со слабой АТФ-азной активностью, является наиболее консервативной областью HSP70. Кроме того, HSP70 имеют высокую степень сродства к гидрофобным пептидам, и это сродство увеличивается после гидролиза АТФ. После взаимодейст-

вия HSP70 с гидрофобными частями белков обретает АТФ-азную активность. Сродство к пептидным лигандам возрастает при гидролизе АТФ до АДФ. АТФ-азная активность HSP70 стимулируется HSP40. После превращения АДФ в АТФ под влиянием шаперона Grp-E f3 происходит высвобождение полипептидов, которые направляются в клеточный аппарат сборки белков. Во время стресса HSP70 взаимодействует с гидрофобной частью белков, которые появляются на поверхности белковой молекулы при повышении температуры. Когда клетка возвращается в нормальное состояние, денатурированные полипептиды собираются заново при помощи шаперонов или подвергаются действию внутриклеточных протеолитических ферментов [2, 8, 10].

Представители семейства HSP70 обладают свойствами фермента, исправляющего неправильно сформировавшиеся белки с помощью энергии АТФ. В клетках млекопитающих транскрипция генов HSP70 возникает очень быстро после стресса, и их матрицы транслируются с более высокой эффективностью. Уровни экспрессии генов HSP70 зависят от типа клеток и возрастают в следующей последовательности: печень → кишечник → селезенка → почка → легкое → сердце → мозг [7, 22].

Hsp70B — это вид Hsp70, являющийся продуктом гена, который лишен интронов. Последовательность гена Hsp70B на 77% идентична гену Hsp70 (идентичность по кодирующей ДНК — 70%). В отличие от Hsp70, Hsp70B' экспрессируется только при тепловом шоке [8, 14, 19].

Hsp100 очень близок по функциям и структуре к Hsp70 [18].

Hsp90 обычно существует в виде димеров и во многом функционально подобен Hsp70. Hsp90 образуют сложный комплекс с несколькими вспомогательными белками — т. н. «кошаперонами». Такой комплекс взаимодействует с рецепторами стероидных гормонов, обеспечивает их эффективное

связывание с рецепторами и последующий перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро. Помимо этого, Hsp90 участвуют в направленном переносе нескольких типов протеинкиназ к участкам их функционирования. В условиях теплового шока высокий уровень Hsp90 необходим для эффективной реактивации денатурированных нагреванием белков [6, 13, 14].

Hsp60 — это молекулярный шаперон, который участвует в фолдинге и сборке митохондриальных белков и облегчает протеолитическую деградацию неправильно свернувшихся или денатурированных белков. Hsp60 зависит от своего кошаперона — Hsp10, который связывается с ними и регулирует его субстрат-связывающую и АТФ-азную активности. Hsp60 кодируется ядерной ДНК и синтезируется в виде большого предшественника, содержащего N-концевую последовательность, необходимую для переноса в митохондрии, а затем расщепляющегося на митохондриальном матриксе до зрелой формы белка. Кроме митохондрий, Hsp60 был выявлен на цитолемме [23].

Методики определения HSP

Перед определением экспрессии HSP необходима его очистка. Для этого используют гомогенаты тканей. Известные традиционные методы очистки Hsp являются многостадийными и включают несколько видов хроматографии: гидрофобную, ионообменную в сочетании с гелей-фильтрацией и абсорбционную на колонке с гидроксилпатитом [24, 25, 27, 30]. Одним из эффективных способов очистки Hsp является тифильная хроматография, которая позволяет получать нативный функционально активный Hsp из тканей различных видов животных с чистотой 97–99%. Высокая чистота Hsp достигается уже на стадии хроматографии на Т-геле, что позволяет рассматривать этот носитель в качестве высокоспецифичного сорбента для очистки Hsp. Полный

цикл очистки включает следующие этапы: гомогенизацию ткани, осветление гомогената центрифугированием, осаждение, тиофильную и ионообменную хроматографии [1].

Впервые синтез HSP был осуществлен с помощью анализа вновь синтезированных белков, включивших радиоактивную аминокислоту-предшественник. Метод заключается в том, что клетки или ткань инкубируются с аминокислотами, меченными изотопами ^{14}C или ^{35}S . Меченые аминокислоты попадают в клетки и включаются далее во вновь синтезирующиеся полипептиды. В этом случае метятся только те белки, синтез которых нужен клетке в период инкубации с меткой; именно в число этих белков попадают HSP. Затем обрабатываемый материал подвергают электрофорезу и экспонируют на рентгеновской пленке, на которой после экспозиции видны зоны, которые соответствуют полипептидам, синтезированным в период мечения.

Кроме методов определения индукции HSP, используются технологии определения количества HSP в клетке. Уровень накопления белка оценивают с помощью иммуноблоттинга, ИФА или теста иммунопреципитации.

Метод иммуноблоттинга (вестерн-блот-анализ) включает в себя электрофоретическое разделение клеточных белков, перенос их на нитроцеллюлозную мембрану, инкубацию последней с антителами, узнающими определенный белок, и со вторыми антителами, связанными с ферментативной или радиоактивной меткой и направленными против первых антител. В зависимости от типа метки блот далее помещают в раствор, содержащий субстрат фермента и хромоген. С помощью иммуноблоттинга

можно выявить пикограммовые количества белка и мельчайшие изменения уровня последнего в клетках под воздействием стрессорного фактора.

Наиболее подходящим для точного количественного анализа уровня HSP является метод ИФА. Существует ряд разновидностей ИФА, но наиболее чувствительным является набор типа «сэндвич», в котором молекулы антигена захватываются антителами, связанными с твердой подложкой, и узнаются другими антителами, направленными к альтернативному эпитопу и конъюгированными с ферментом.

Для определения анти-HSP60-IgG используется метод твердофазного ИФА (Enzyme-linked immynosorbent assay — ELISA). Тест иммунопреципитации можно использовать для определения мощности синтеза HSP и уровня их накопления, но из-за трудоемкости метод используется крайне редко. Для выявления белков, связанных с антигеном, часто применяют комбинацию иммунопреципитации и иммуноблоттинга.

Для определения динамики экспрессии HSP на клеточно-тканевом уровне обычно используются методы иммуноцитот- или гистохимии, а для анализа уровня HSP в клеточной популяции — проточная флуорометрия.

Заключение

Синтез белков теплового шока является универсальным ответом на стресс и играет важную роль в защите клеток от негативных воздействий. Белки теплового шока принимают большое участие в реализации фундаментальных клеточных процессов, и изменение их экспрессии может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Снигирева А.В., Врублевская В.В., Скарга Ю.Ю., Евдокимовская Ю.В., Моренков О.С. Разработка метода очистки белка теплового шока 90 (hsp90) из тканей животных. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;2:67–70. [Snigireva A.V., Vrublevskaya V.V., Skarga Yu.Yu., Evdokimovskaya Yu.V., Morenkov O.S. Razrabotka metoda oчитki belka teplovogo shoka 90 (hsp90) iz tkaney zhivotnykh [Development of a method for purifying heat shock protein 90 (hsp90) from animal tissues]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2013;2:67–70. (In Russian)].
2. Asea A., Rehli M., Kabingu E. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J. Biol. Chem.* 2002;277:15028–15034.
3. Belli F., Testori A., Rivoltini L. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:4169–4180.
4. Berwin B., Hart J.P., Pizzo S.V., Nicchitta C.V. Cutting Edge: CD91-Independent Cross Presentation of GRP94(gp96)-Associated Peptides. *J. Immunol.* 2002;168:4282–4286.
5. Berwin B., Rosser M.F., Brinker K.G., Nicchitta C.V. Transfer of GRP94(gp96)-associated peptides onto endosomal MHC class I molecules. *Traffic.* 2002;3:358–366.
6. Binder R.J., Han D.K., Srivastava P.K. CD91: a receptor for heat shock protein gp96. *Nat. Immunol.* 2000;1:151–158.
7. Binder R.J., Harris M.L., Menoret A., Srivastava P.K. Saturation, competition and specificity in interaction of heat shock proteins (hsp) gp96, hsp90 and hsp70 with CD11b+ cells. *J. Immunol.* 2000;165:2582–2587.
8. Castelli C., Ciupitu A.M., Rini F. Human heat shock protein 70 peptide complexes specifically activate anti-melanoma T cells. *Cancer Res.* 2001;61:222–227.
9. Cho B.K., Palliser D., Guillen E. A proposed mechanism for the induction of cytotoxic T lymphocyte production by heat shock fusion proteins. *Immunity.* 2000;12:263–272.
10. Ciupitu A., Peterson M., O'Donnell C. Immunization with a lymphocytic choriomeningitis virus peptide mixed with heat shock protein 70 results in protective antiviral immunity specific cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1998;187:685–690.
11. Cui Y., Wang M., Yin X., Xu G., Song S., Li M., et al. OsMSR3, a Small Heat Shock Protein, Confers Enhanced Tolerance to Copper Stress in *Arabidopsis thaliana*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;3:20–23.
12. Doody A.D.H., Kovalchin J.T., Mihalyo M.A. Glycoprotein 96 can chaperone both MHC class I- and class II-restricted epitopes for in vivo presentation, but selectively primes CD8⁺ T cell effector function. *J. Immunol.* 2004;172:6087–6091.
13. Fabczak H., Osinka A. Role of the Novel Hsp90 Co-Chaperones in Dynein Arms' Preassembly. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:24–29.
14. Gupta A., Bansal A., Hashimoto-Torii K. HSP70 and HSP90 in neurodegenerative diseases. *Neurosci. Lett.* 2020;18:716–720.
15. Hilf N., Singh-Jasuja H., Schild H. The heat shock protein gp96 links innate and specific immunity. *Int. J. Hyperthermia.* 2002;18:521–533.
16. Levey D.L., Brander C., Srivastava P.K. The potential of heat shock protein-peptide complexes as a therapeutic vaccine. *J. HIV Ther.* 2005;10:56–59.
17. Li Z. Combination of imatinib mesylate with autologous leukocyte-derived heat shock protein and chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:12–17.
18. Manjili M.H., Henderson R., Wang X.Y. Development of a recombinant HSP110-HER-2/neu vaccine using the chaperoning properties of HSP110. *Cancer Res.* 2002;62:1737–1742.
19. Massa C., Guiducci C., Arioli I. Enhanced efficacy of tumor cell vaccines transfected with secreted hsp70. *Cancer Res.* 2004;64:1502–1508.
20. Mazzaferro V., Coppa J., Carabba M. Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:3235–3245.
21. Menoret A., Li Z., Niswonger M.L. An Endoplasmic Reticulum Protein Implicated in Chaperoning Peptides to Major Histocompatibility of Class I is an Aminopeptidase. *J. Biol. Chem.* 2001;276:33313–33318.
22. Min H.J., Choe J.W., Chang M.Y., Kim K.S., Lee S.Y., Mun S.K. The expression and correlation of Hsp 70 and Hsp 27 in serous middle ear effusion fluids of pediatric patients — a preliminary study. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017;101:145–149.
23. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gao S.Y. The effects of icariin on the expression of HIF-1 α , HSP-60 and HSP-70 in PC12 cells suffered from oxygen-glucose deprivation-induced injury. *Pharm. Biol.* 2017;55:848–852.
24. Navaratnam M., Deshpande M.S., Hari-Haran M.J. Heat shock protein-peptide complexes elicit cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses specific for bovine herpesvirus 1. *Vaccine.* 2001;19:1425–1434.
25. Novellino L., Parmiani G., Castelli C. A listing of human tumor antigens: March 2004 update. *Cancer Immunol. Immunother.* 2004;7:78–83.
26. Oh E., Lee B., Choi Y.M. Associations of Heat-Shock Protein Expression with Meat Quality and Sensory Quality Characteristics in Highly Marbled *Longissimus Thoracis* Muscle from Hanwoo Steers

- Categorized by Warner-Bratzler Shear Force Value. *Foods*. 2019;8:12–18.
27. Oki Y. Experience with heat shock protein-peptide complex 96 vaccine therapy in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;109:77–83.
28. Shekhawat S.D., Purohit H.J., Taori G.M., Dagainawala H.F., Kashyap R.S. Evaluation of host Hsp(s) as potential biomarkers for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2016;140:47–51.
29. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 2002;20:395–401.
30. Vogen S., Gidalevitz T., Biswas C. Radicicol-sensitive peptide binding to the N-terminal portion of GRP94. *J. Biol. Chem.* 2002;277:40742–40750.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Максимович Наталия Евгеньевна, д.м.н., проф., УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
e-mail: mne@grsmu.by

Nataliya Ye. Maksimovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Grodno State Medical University;
e-mail: mne@grsmu.by

Бонь Елизавета Игоревна*, к.б.н., УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
e-mail: asphodela@list.ru

Elizaveta I. Bon*, Cand. Sci. (Biol.), Grodno State Medical University;
e-mail: asphodela@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

Ю.И. Сысоев^{1,2,*}, Р.Т. Черняков¹, Р.Д. Идиятуллин¹, К.А. Крошкина¹, В.А. Пьянкова¹,
В.А. Приходько¹, С.В. Оковитый¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Проведен сравнительный анализ зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) здоровых крыс и животных, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ). Травматическое повреждение создавали методом «контролируемого кортикального удара», запись активности коры осуществляли с помощью кортикографических (ЭКоГ) никромовых электродов. Ответы в областях первичной и вторичной двигательной коры, а также в области первичной сенсорной коры над гиппокампом вызывали с помощью фотостимуляции белым светом с частотой 3 Гц на 3-и и 7-е сутки после операции. Анализ ЗВП включал расчет латентности и амплитуды пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также длительности и амплитуды межпиковых интервалов. Показано, что одностороннее травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов у крыс не приводит к статистически значимым изменениям количества пиков ЗВП, однако в области травмы и близлежащих участков коры травмированного полушария у большинства животных отсутствовал пик N1. По сравнению со здоровыми животными у крыс с ЧМТ в области травмы латентность пиков N1 и N3 увеличивалась на 3-и сутки после операции, возвращаясь к показателям здоровой группы к 7-м суткам. Также у травмированных крыс амплитуда пика P2 на 3-й день после операции в отдаленных от места удара участках коры была выше, чем у здоровых животных, а на 7-й день в области травмы — ниже. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод регистрации и анализа ЗВП позволяет локализовать у экспериментальных животных область травматического повреждения, а также проследить за динамикой функционального состояния головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, зрительные вызванные потенциалы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сысоев Ю.И., Черняков Р.Т., Идиятуллин Р.Д., Крошкина К.А., Пьянкова В.А., Приходько В.А., Оковитый С.В. Изменения зрительных вызванных потенциалов у крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Биомедицина*. 2020;16(2):68–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-68-77>

Поступила 01.10.2019

Принята после доработки 21.04.2020

Опубликована 10.06.2020

CHANGES OF VISUALLY EVOKED POTENTIALS IN RATS AFTER BRAIN TRAUMA

Yuriy I. Sysoev^{1,2,*}, Roman T. Chernyakov¹, Ruslan D. Idiyatullin¹, Kseniya A. Kroshkina¹,
Valentina A. Piankova¹, Veronika A. Prikhodko¹, Sergey V. Okovityi¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14, letter "A"

² Saint Petersburg State University
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9

In this study, we compared visually evoked potentials (VEP) in healthy rats and rats following traumatic brain injury. Traumatic brain injury was modelled by the method of controlled cortical impact. The electrical activity of the brain cortex was registered using nichrome electrodes. Responses in primary and secondary motor cortex areas, as well as in the area of primary sensory cortex over the hippocampus, were evoked by 3 Hz white light flashes on the 3rd and 7th day after the operation. The latencies and amplitudes of N1, P2, N2, P3 и N3, as well as the duration and amplitudes of inter-peak intervals, were calculated. It is shown that unilateral traumatic damage of the motor cortex area and underlying regions in rats does not significantly reduce the number of VEP peaks. However, in most of the animals, the N1 component was absent in the area of damage. In comparison with healthy rats, traumatized rats demonstrated an increased latency of N1 and N3 peaks on the 3rd day after the operation followed by their return to normal values on the 7th day. In addition, traumatized rats showed a higher P2 amplitude in regions remote from the traumatized cortex area on the 3rd day; however, the P2 amplitude was lower in the injury area on the 7th day. The obtained results indicate that the registration and analysis of VEP can be used for localizing the traumatized area and to analyse the dynamics of the brain functional state in rats with brain trauma.

Keywords: traumatic brain injury, visually evoked potentials

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

For citation: Sysoev Yu.I., Chernyakov R.T., Idiyatullin R.D., Kroshkina K.A., Piankova V.A., Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Changes of Visually Evoked Potentials in Rats after Brain Trauma. *Journal Biomed.* 2020;16(2):68–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-68-77>

Submitted 01.10.2019

Revised 21.04.2020

Published 10.06.2020

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения по всему миру [7]. Значительная часть пациентов, перенесших травматическое повреждение головного мозга, имеет стойкую неврологическую симптоматику, проявлениями которой являются психические расстройства, эпилептические припадки, различной степени тяжести двигательные и речевые нарушения [22].

Необходимость поиска новых эффективных нейрореабилитационных подходов обуславливает необходимость разработки

и валидации экспериментальных моделей ЧМТ, способных в достаточной мере воспроизводить реальную клиническую ситуацию. Важной составляющей экспериментальных исследований является использование объективных методов оценки эффективности тестируемых терапевтических мероприятий. В настоящее время на моделях ЧМТ у грызунов для оценки состояния животных наиболее часто используют поведенческие и функциональные тесты («Открытое поле», «Цилиндр» и др.) [21], гистологические [9] и биохимические [19] методы.

Несмотря на достоинства приведенных подходов, в каждом случае имеются свои недостатки. Так, результаты поведенческих и функциональных тестов часто носят субъективный характер, кроме того, многие дополнительные факторы могут мешать адекватной интерпретации полученных данных (например, циркадные ритмы животных, посторонние запахи и др.) [11, 12, 16]. Проведение гистологических и биохимических исследований чаще всего нуждается в дорогостоящем оборудовании и реактивах. Кроме того, в связи с необходимостью взятия биоматериалов (головной мозг, спинномозговая жидкость) невозможно оценить в динамике состояние конкретного животного после ЧМТ. Электрофизиологические методы (электроэнцефалография (ЭЭГ), электрокортикография (ЭКоГ), электромиография (ЭМГ) и др.) также используются в нейрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях на грызунах [14, 17] и более крупных лабораторных животных [6, 8], однако имеют меньшую популярность, во многом в связи с необходимостью хирургической имплантации электродов. Однако несомненным преимуществом данных методов являются объективность полученных данных и, что немаловажно, возможность тестировать животных так часто, как этого требуют задачи исследования.

Метод анализа и регистрации ЗВП используют в клинической практике у пациентов с ЧМТ, в основном для диагностики коматозного состояния [2] или функциональной оценки зрительного анализатора [3]. Кроме того, этот метод позволяет оценивать не только функцию зрения, но и состояние головного мозга в целом [1]. Например, данные анализа ЗВП могут косвенно свидетельствовать о процессе демиелинизации после перенесенной ЧМТ [1]. Также этот метод позволяет уточнять динамику посттравматических последствий перенесенной травмы для определения тактики ведения

больного и проводимого лечения [4]. В связи с этим **целью** настоящего исследования была оценка изменений ЗВП у крыс после ЧМТ.

Материалы и методы

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

Эксперименты выполнены на 16-ти белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область), разделенных на две группы (здоровые и ЧМТ). В обеих экспериментальных группах было по 8 животных.

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм для регистрирующих и референтного электродов, и 0,16 мм — для заземляющего электрода. Изоляцию осуществляли термоусадочной трубкой, длина регистрирующей (неизолированной) части ≈ 1 мм. Все электроды объединяли в гнездо на кабель BLS-8 с шагом 2,54 мм.

Для проведения хирургических манипуляций животных предварительно наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг). После подготовки поверхности черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровотокающих участков) просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов. Далее у крыс интактной группы осуществляли имплантацию ЭКоГ электродов и вкручивание фиксирующих винтов в соответствующие отверстия,

а у животных второй группы предварительно моделировали черепно-мозговую травму. Координаты расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы [18]. Электроды FP1 и FP2 располагали в области вторичной двигательной коры (M2) ($AP=+2,0$, $ML=1,5$, $DV=1,0$), C3 и C4 — первичной двигательной коры (M1) ($AP=-1,0$, $ML=2,0$, $DV=1,0$), а O1 и O2 — первичной соматосенсорной коры (S1), над гиппокампом ($AP=-4,0$, $ML=2,0$, $DV=1,0$) (рис. 1А). Референтный электрод устанавливали в носовую кость, заземляющий — под кожу в области шеи.

ЧМТ моделировали методом контролируемого кортикального удара в соответствии с описанной ранее методикой [15]. Для этого у животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Центр трепанационного отверстия находился на 2,0 мм роstralнее и 1,5 мм медиальнее брегмы. В трепанационное отверстие помещали подвижный стальной поршень диаметром 3 мм с ходом 4 мм, по которому с высоты 10 см ударял скользящий в стальной трубке груз весом 50 г. После этого высверленную пластину возвращали на место, имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе осуществляли с помощью самоотверждаемого полиметакрилатного материала Villacryl S (Zhermack, Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилегающей области.

Тестирование животных осуществляли на 3-и и 7-е сут после травмы. Кортикографическое исследование проводили с помощью 8-канального энцефалографа «Нейрон-Спектр-1» («Нейрософт», Россия). Фотостимуляцию осуществляли с помощью фотостимулятора ФС-1 («Нейрософт», Россия) со светодиодами белого свечения. Частота стимуляции — 3 Гц, длительность стимуляции — 30 с,

длительность стимула — 50 мс. Параметры стимуляции, оптимальные для вызова выраженного ответа коры, были подобраны в ходе подготовительного этапа (валидации методики) данного исследования.

Анализ кривых вызванных потенциалов проводили с помощью программы «Нейрон-Спектр-ДВП.NET» («Нейрософт», Россия). Во всех 6-ти регистрируемых отведениях оценивали латентность и амплитуду пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также рассчитывали длительность и амплитуды межпиковых интервалов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы GraphPad Prism 7.00. Значимость различий определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни.

Результаты исследования

Кривые ЗВП здоровых крыс. При фотостимуляции с частотой 3 Гц у здоровых крыс и на 3-й, и на 7-й день после операции во всех отведениях наблюдали ответы в виде пиков: N1 (≈ 20 мс), P2 (≈ 40 мс), N2 (≈ 60 мс), P3 (≈ 80 мс) и N3 (≈ 110 мс) (рис. 1Б). Стоит отметить, что у отдельных животных в некоторых отведениях мог отсутствовать тот или иной пик (рис. 1Б, табл. 2 и 3).

Травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов не приводило к достоверному изменению количества пиков, однако было видно, что в области травмы и близлежащих отделах коры у группы крыс с ЧМТ пик N1 отсутствовал чаще, чем у здоровых животных (табл. 1).

Изменения параметров ЗВП у крыс после ЧМТ. В результате ЧМТ у крыс на 3-и сут после операции увеличивалась латентность пиков N1 и N3 в области нанесения удара и близлежащих участках (FP1, FP2, C3 и C4) по сравнению со здоровыми животными. Например, в отведениях FP2 и C4 увеличивалась латентность пика N1

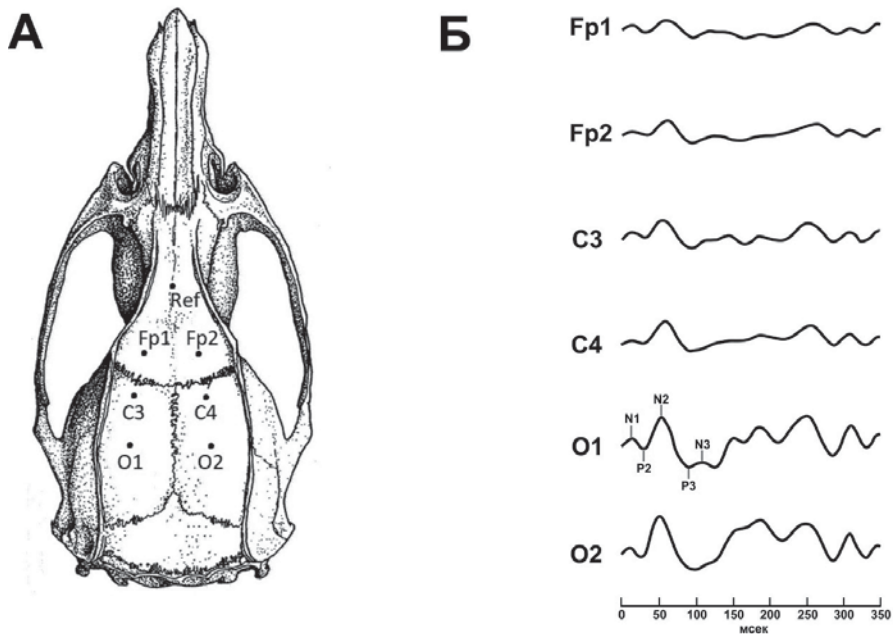


Рис. 1. А — места имплантации ЭКоГ электродов; Б — примеры кривых зрительных потенциалов в отведениях Fp1, Fp2, C3, C4, O1 и O2 у здоровой крысы.

Fig. 1. А — areas of ECoG electrodes implantation; Б — VEP in Fp1, Fp2, C3, C4, O1 and O2 in healthy rat.

Таблица 1. Наличие пиков N1, P2, N2, P3 и N3 ЗВП у здоровых и травмированных крыс на 3-и сут после операции
Table 1. Presence of N1, P2, N2, P3 and N3 waves of VEP in healthy and traumatized rats on the 3rd day after the operation

Отведение/ пик	N1		P2		N2		P3		N3	
	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ
FP1	5/8	2/8	7/8	4/8	6/8	5/8	6/8	8/8	7/8	4/8
FP2	6/8	4/8	6/8	5/8	7/8	4/8	5/8	8/8	7/8	6/8
C3	5/8	2/8	7/8	5/8	7/8	4/8	5/8	7/8	7/8	4/8
C4	6/8	4/8	7/8	5/8	8/8	3/8	6/8	7/8	6/8	6/8
O1	5/8	3/8	6/8	5/8	8/8	4/8	7/8	7/8	6/8	5/8
O2	5/8	4/8	6/8	6/8	7/8	4/8	7/8	6/8	5/8	4/8

Таблица 2. Наличие пиков N1, P2, N2, P3 и N3 ЗВП у здоровых и травмированных крыс на 7-е сут после операции
Table 2. Presence of N1, P2, N2, P3 and N3 waves of VEP in healthy and traumatized rats on the 7th day after the operation

Отведение/ пик	N1		P2		N2		P3		N3	
	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ
FP1	3/8	4/7	5/8	4/7	4/8	4/7	6/8	5/7	7/8	5/7
FP2	5/8	4/7	4/8	2/7	4/8	4/7	6/8	5/7	7/8	5/7
C3	5/8	4/7	5/8	6/7	4/8	6/7	5/8	5/7	7/8	3/7
C4	4/8	2/7	6/8	4/7	3/8	3/7	6/8	6/7	6/8	4/7
O1	6/8	3/7	7/8	3/7	5/8	4/7	7/8	6/7	6/8	3/7
O2	6/8	3/7	7/8	5/7	4/8	5/7	7/8	5/7	5/8	5/7

Примечание: в группе ЧМТ данные представлены по 7-ми крысам ввиду гибели одного из животных в промежуток между 3-м и 7-м днем.

Note: in the group of traumatized animals, the data is presented for 7 rats due to the death of one animal in the period between the 3rd and 7th day.

в 2,2 раза ($p<0,01$ и $p<0,05$, соответственно) (рис. 2). Важно, что в отведениях FP1 и C3 (травмированное полушарие) латентность пика N1 также увеличивалась, однако в указанных областях данный компонент ЗВП был отмечен только у двух крыс, что сделало невозможным определение уровня достоверности отличий от здоровой группы. Также у травмированных крыс, по сравнению с нетравмированными, позже возникал ответ N3 в FP1, FP2 и C3 в среднем на 15,3% ($p<0,05$) (рис. 2). На 7-е сут после травмы латентность пиков N1 и N3 возвращалась к показателям здоровых животных.

У крыс с ЧМТ на 3-и сут после операции наблюдали увеличение амплитуды пика P2 в областях, отдаленных от места удара (C4, O1 и O2), по сравнению с животными без травмы. Так, у травмированной группы амплитуда пика P2 была достоверно выше в отведениях C4 и O1 в 2,78 ($p<0,01$) и 2,6 раза ($p<0,05$) соответственно по сравнению со здоровой группой. На 7-е сут величина данного показателя возвращалась к таковым значениям у животных без ЧМТ в отведениях O1 и O2, однако снижалась в FP1, FP2, C3 и C4: в 6,7 раза в отведении FP1 ($p<0,05$) и в 3,9 раза в C3 ($p<0,05$) (табл. 3, рис. 3).

Длительности и амплитуды межпиковых интервалов статистически значимо не отличались между животными двух групп.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании установлено, что у крыс с ЧМТ динамично изменяется латентность и амплитуда определенных пиков ЗВП при неизменном их количестве.

Увеличение латентности ЗВП традиционно рассматривается как следствие нарушения нейрональной проводимости, наиболее часто вызываемого процессом демиелинизации. Так, пациенты с рассеянным склерозом имеют задержку пика P100 ЗВП, что является характерным электроэнцефалографическим признаком заболевания [13, 20]. В проведенных нами экспериментах наблюдали увеличение латентностей пиков N1 и N3 у крыс только на 3-и сут после травмы, при этом на 7-е сут происходило их восстановление до нормальных значений. Вероятно, эти изменения не связаны с процессом демиелинизации, а вызваны сдавлением зрительного нерва и других проводящих путей в результате посттравматического церебрального отека. Данное предположение подтверждается тем фактом, что церебральный отек у крыс после

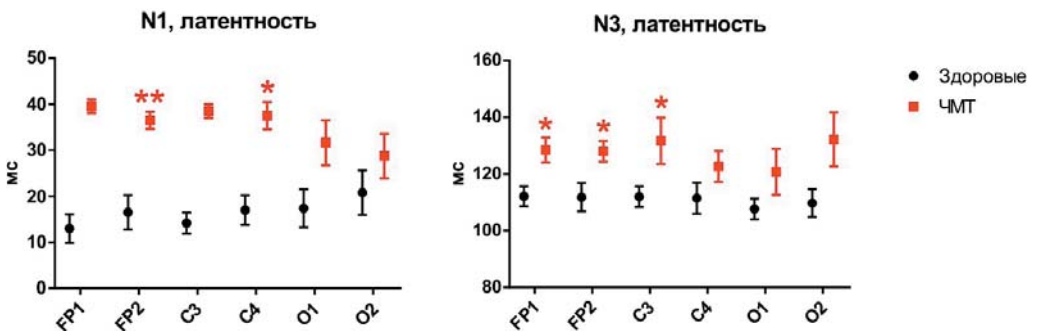


Рис. 2. Латентности пиков N1 и N3 в отведениях FP1, FP2, C3, C4, O1 и O2 у здоровых и травмированных крыс на 3-и сут после операции.

Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ — достоверное отличие по сравнению со здоровой группой по U-критерию Манна — Уитни.

Fig. 2. Latencies of N1 and N3 peaks in FP1, FP2, C3, C4, O1 and O2 in healthy and traumatized rats on the 3rd day after the operation.

Note: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ vs. healthy animals, Mann — Whitney U-test.

Таблица 3. Амплитуда пика P2 в отведениях FP1, FP2, C3, C4, O1 и O2 у здоровых и травмированных крыс на 3-и и на 7-е сут после операции

Table 3. Amplitude of the P2 component in FP1, FP2, C3, C4, O1 and O2 in healthy and traumatized rats on the 3rd and 7th day after the operation

Отведение	3-й день		7-й день	
	здоровые	ЧМТ	здоровые	ЧМТ
FP1	9,44±1,12	10,02±3,04	18,96±4,65	2,82±1,41*
FP2	9,31±1,71	8,79±2,61	19,17±5,97	6,27±0,95
C3	8,92±1,66	10,95±4,17	18,96±6,32	4,87±1,15*
C4	7,24±1,45	20,12±3,64**	19,43±4,71	6,04±1,36
O1	9,72±2,58	25,28±5,49*	24,76±6,15	15,06±0,52
O2	12,75±3,31	23,55±4,34	21,83±8,4	8,33±1,69

Примечание: *— $p<0,05$, **— $p<0,01$ — достоверное отличие по сравнению со здоровой группой по U-критерию Манна — Уитни.

Note: *— $p<0,05$, **— $p<0,01$ vs. healthy animals, Mann — Whitney U-test.

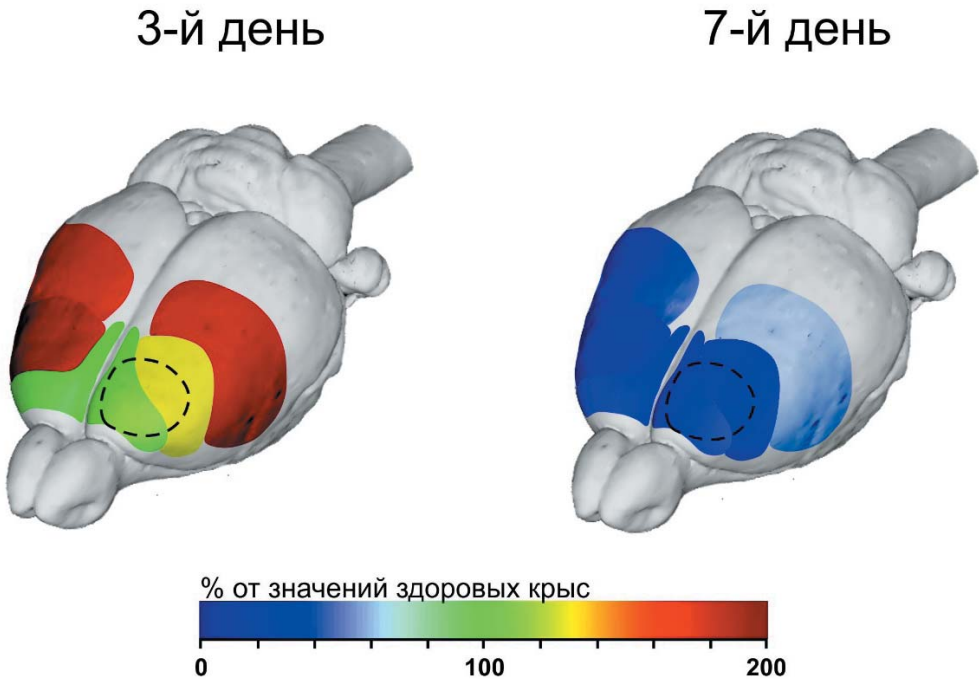


Рис. 3. Амплитуда пика P2 ЗВП в % от показателей здоровых крыс в областях коры M2, M1 и S1. Сравнивались средние показатели амплитуды пика P2 травмированных и здоровых крыс. Область травмы обозначена пунктиром.

Fig. 3. Amplitude of the P2 component in % from that in healthy rats in M2, M1 and S2 brain cortex areas. P2 mean amplitudes in traumatized and healthy rats were compared. The damaged area is indicated by a dotted line.

ЧМТ развивается в первые пару дней, разрешаясь к пятому-седьмому дню [10].

Другим выраженным изменением, полученным в наших экспериментах, было увеличение/уменьшение амплитуды пика P2. Сходные результаты были получены други-

ми авторами в рамках исследования с участием детей в возрасте 7–12 лет с ЧМТ. Изучались зрительные вызванные потенциалы в остром периоде после травмы, а также в отдаленные сроки (3–6 мес. и более 1 года). В 66,3% случаев было диагностиро-

вано сотрясение головного мозга (1-я группа), в 33,7% — ушиб головного мозга легкой степени (2-я группа). У обеих экспериментальных групп было отмечено увеличение латентности пиков P2 и N2 как в острый, так и в хронический период после ЧМТ. Амплитудный анализ волны P2 показал, что в остром периоде возникало достоверное усиление силы ответа на предъявляемый стимул в обеих исследуемых группах. В последующем прослеживалась тенденция к снижению данного показателя. При динамическом сопоставлении полученных данных по количественной характеристике ЗВП было установлено, что после ЧМТ амплитуда волны N1–P2 у больных с сотрясением головного мозга имела тенденцию к выравниванию параметров, а при ушибе головного мозга легкой степени оставалась на высоком уровне. Показатели амплитуды P2 в отдаленном периоде, спустя год после полученной ЧМТ, достоверно снижались в обеих группах по сравнению с данными контрольной группы [1]. Аналогичное увеличение амплитуды пика P2 в острый период наблюдали в другом исследовании с участием детей возрастом 14,31±3,7 года с легкой ЧМТ [4].

Таким образом, выявленные у травмированных крыс изменения имеют сходство с картиной, наблюдаемой у пациентов в клинической практике. В настоящем исследовании мы впервые продемонстрировали, что метод регистрации и анализа ЗВП может быть использован у крыс с ЧМТ для локализации очага поврежде-

ния в острый период после травмы, а также для оценки динамики функционального состояния головного мозга. Однако в связи с тем, что исследование носит пилотный характер, полученные в настоящей работе результаты нельзя с достаточной уверенностью транслировать на большие группы животных. Представленные нами данные могут быть использованы для расчета оптимального размера выборки в дальнейших исследованиях, например методом анализа мощности или другими методами, основанными на предварительных результатах [5].

Выводы

1. Одностороннее травматическое повреждение зоны двигательной коры и нижележащих отделов не приводит к достоверному снижению количества пиков ЗВП, однако в области травмы и близлежащей области коры травмированного полушария у большинства животных отсутствует пик N1.

2. На 3-й день после операции у крыс с ЧМТ в области травмы увеличивается латентность пиков N1 и N3, возвращаясь к показателям здоровой группы к 7-му дню.

3. У травмированных животных по сравнению со здоровыми на 3-й день после операции увеличивается амплитуда пика P2 в отдаленных от области удара участках коры (C4, O1 и O2) в среднем на 140%, а на 7-й день — уменьшается в области травмы (FP1, FP2, C3) и близлежащих участков в среднем на 75%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Герасимова М.М., Карпов С.М. Вызванные зрительные потенциалы мозга при черепно-мозговой травме у детей. *Неврологический вестник*. 2004;36(1–2):12–15. [Gerasimova M.M., Karpov S.M. Vyzvannye zritelnye potentsialy mozga pri cherepno-mozgovoi travme u detei [Evoked potentials in children with traumatic brain injury]. *Nevrologicheskii vestnik [Neurological Bulletin]*. 2004;36(1–2):12–15. (In Russian)].
2. Герит Ж.М. Эндогенные и экзогенные вызванные потенциалы в диагностике ком. *Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии*. 1999;1:90–95. [Gerit Z.M. Endogennye i ekzogennye vyzvannye potentsialy v diagnostike kom [Endogenous and exogenous evoked potentials in coma diagnosis]. *Rossiiskii zhurnal anesteziologii i intensivnoi terapii [Russian Journal of Anesthesiology and Intensive Therapy]*. 1999;1:90–95. (In Russian)].

3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. *Неврология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Gusev E.I., Kononov A.N. *Neurologia Natsionalnoe rukovodstvo [Neurology. National guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. (In Russian)].
4. Исаева Р.Х., Шахбанова З.С. Нейрофизиологическое течение черепно-мозговой травмы у детей. *Успехи современного естествознания*. 2015;4:33–37. [Isaeva R.K., Shakhbanova Z.S. *Neirofiziologicheskoe techenie cherepno-mozgovoi travmy u detei*. [Neurological course of traumatic brain injury in children]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniia [Successes of Modern Natural Sciences]*. 2015;4:33–37. (In Russian)].
5. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных. *Вестник КазНМУ*. 2016;1:489–492. [Islamov R.A. *Metodologiya eksperimenta s ispol'zovaniem laboratornykh zhivotnykh* [The methodology of the experiment using laboratory animals]. *Vestnik KazNMU*. 2016;1:489–492. (In Russian)].
6. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;15(1):12–34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. *Nejrovizualizatsiya effektivov psikoaktivnykh sredstv posredstvom normalizatsii elektrogramm golovnogogo mozga* [Neuroimaging effects of psychoactive drugs through the normalization of brain electrograms]. *Journal Biomed*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)].
7. Лихтерман Л.Б. *Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 488 с. [Likhтерman L.B. *Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie [Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2014. 488 p. (In Russian)].
8. Фокин Ю.В. Сравнительная оценка влияния психоактивных средств на гиппокампальные тета- и гамма-ритмы. *Биомедицина*. 2019;18(3):23–32. [Fokin Yu.V. *Sravnitel'naya ocenka vliyaniya psikoaktivnykh sredstv na gippokampal'nye teta- i gamma-ritmy* [Comparative evaluation of the influence of psychoactive medicines on hippocampal teta and gamma rhythms]. *Journal Biomed*. 2019;18(3):23–32. (In Russian)].
9. Babae A., Eftekhari-Vaghefi S.H., Asadi-Shekaari M., et al. Melatonin treatment reduces astrogliosis and apoptosis in rats with traumatic brain injury. *Iran. J. Basic Med. Sci*. 2015;18(9):867–872.
10. Bareyre F., Wahl F., McIntosh T.K., Stutzmann J.M. Time course of cerebral edema after traumatic brain injury in rats: effects of riluzole and mannitol. *J. Neurotrauma*. 1997;14(11):839–849.
11. Brenes J.C., Rodriguez O., Fornaguera J. Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2008;89(1):85–93.
12. Carobrez A.P., Bertoglio L.J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2005;29:1193–1205.
13. Chirapapaisan N., Laotaweungsawat S., Chuenkongkaew W., et al. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc. Ophthalmol*. 2015;130(1):25–30.
14. Costecalde T., Aksanova T., Torres-Martinez N., et al. A Long-Term BCI Study with ECoG Recordings in Freely Moving Rats. *Neuromodulation*. 2018;21(2):149–159.
15. Dixon C.E., Clifton G.L., Lighthall J.W., et al. Controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J. Neurosci. Methods*. 1991;39(3):253–262.
16. Izidio G.S., Lopes D.M., Spricigo L. Jr., Ramos A. Common variations in the pretest in models of anxiety. *Genes Brain Behav*. 2005;4(7):412–419.
17. Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O., et al. Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries. *J. Neurosci*. 2011;31(25):9264–9278.
18. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th edition. Academic press, 2007. P. 456.
19. Pike B.R., Flint J., Dutta S., et al. Accumulation of non-erythroid alpha II-spectrin and calpain-cleaved alpha II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in rats. *J. Neurochem*. 2001;78(6):1297–306.
20. Steczkowska M., Krocza S., Biedroń A. Visual evoked potential parameters in multiple sclerosis in developmental age. *Przegl. Lek*. 2009;66(11):909–912.
21. Sysoev Y.I., Uzuogbuam B.C., Okovityi S.V. Attenuation of neurological deficit by a novel ethanolamine derivative in rats after brain trauma. *J. Exp. Pharmacol*. 2019;11:53–63.
22. Teasdale G. Disability in head injury patients much greater than expected. *Br. Med. J*. 2000;380:1631–1635.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сысоев Юрий Игоревич*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

e-mail: susoyev92@mail.ru

Черняков Роман Тимофеевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: rom4ik19.06.2001@gmail.com

Идиятуллин Руслан Джамильевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: rusidi100@gmail.com

Крошкина Ксения Алексеевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: kсениja.kroshkina@pharminnotech.com

Пьянкова Валентина Андреевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: pyankova2@mail.ru

Приходько Вероника Александровна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Yuriy I. Sysoev*, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia; Saint Petersburg State University;

e-mail: susoyev92@mail.ru

Roman T. Chernyakov, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: rom4ik19.06.2001@gmail.com

Ruslan D. Idiyatullin, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: rusidi100@gmail.com

Kseniya A. Kroshkina, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: kсениja.kroshkina@pharminnotech.com

Valentina A. Piankova, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: pyankova2@mail.ru

Veronika A. Prikhodko, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ И ГИСТОСТРУКТУРА МЫШЦ БЕДРА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПЕРЕЛОМА БЕДРЕННОЙ КОСТИ СО СРОЧНЫМ ЛИБО ОТСРОЧЕННЫМ ОСТЕОСИНТЕЗОМ БЛОКИРУЮЩИМ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ АНТЕГРАДНЫМ СТЕРЖНЕМ

Г.Н. Филимонова*, Н.И. Антонов, А.А. Еманов

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России
640014, Российская Федерация, Курган, ул. Марии Ульяновой, д. 6

Блокируемый интрамедуллярный остеосинтез является самым распространённым методом при лечении переломов диафиза бедренной кости. Цель работы — выявить особенности гистоструктуры мышц бедра собак при заживлении переломов бедренной кости в условиях остеосинтеза посредством блокирующего интрамедуллярного армирования антеградным металлическим стержнем. Переломы диафиза бедренной кости моделировали у 9-ти беспородных собак и фиксировали интрамедуллярным стержнем: в I группе ($n=4$) остеосинтез начинали непосредственно после повреждения кости, во II группе — через 4 дня после перелома ($n=5$) — отсроченный остеосинтез. Исследовали четырёхглавую и двуглавую мышцы бедра. В I группе животных сращение костных отломков наступало к 42-му дню, в группе II — через 70 дней. Единая костномозговая полость и кортикальный слой в группе I формировались к 70-му дню, в группе II — лишь на 100-й день эксперимента. Гистоструктура *m. quadriceps femoris* в группе I в ходе эксперимента изменялась незначительно, *m. biceps femoris* претерпевала процессы структурной реорганизации на 42-е и 70-е сутки опыта. В группе с отсроченным остеосинтезом изменения наблюдались в обеих мышцах: повышенное разнообразие диаметров волокон, увеличение числа ядер в миоцитах, фибрирование интерстициального пространства и перимизимальных сосудов артериального звена, в *m. biceps femoris* изменения более выражены. Через 3 месяца после операции гистоструктура двух исследованных мышц даже при отсроченном остеосинтезе не имеет существенных различий и стремится к интактной норме. При переломах бедра необходима как можно более ранняя фиксация костных отломков блокирующим антеградным интрамедуллярным стержнем, т. к. костное сращение и формирование полноценной костной ткани происходит на месяц раньше, чем при отсроченном остеосинтезе. Мышцы бедра передней группы травмируются в меньшей степени, чем мышцы задней группы.

Ключевые слова: бедренная кость, перелом, мышцы бедра, блокирующий интрамедуллярный остеосинтез

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Филимонова Г.Н., Антонов Н.И., Еманов А.А. Костеобразование и гистоструктура мышц бедра при моделировании перелома бедренной кости со срочным либо отсроченным остеосинтезом блокирующим интрамедуллярным антеградным стержнем. *Биомедицина*. 2020;16(2):78–88. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-78-88>

Поступила 28.02.2020

Принята после доработки 22.04.2020

Опубликована 10.06.2020

OSTEOGENESIS AND HISTOSTRUCTURE OF FEMORAL MUSCLES WHEN MODELING A FEMORAL FRACTURE WITH IMMEDIATE OR DELAYED OSTEOSYNTHESIS USING AN INTERLOCKING INTRAMEDULLARY ANTEGRADE ROD

Galina N. Filimonova*, Nikolay I. Antonov, Andrey A. Emanov

Russian Scientific Center "Reconstructive Traumatology and Orthopedics"
Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health Care of Russia
640014, Russian Federation, Kurgan, Marii Ulyanovoy str., 6

Interlocked intramedullary osteosynthesis is the most common method for treating femoral shaft fractures. The aim — to reveal specific characteristics of the histostructure of canine femoral muscles when healing femoral fractures under osteosynthesis using interlocking intramedullary reinforcement with an antegrade metal rod. Femoral shaft fractures were modelled in 9 mongrel dogs. The fractures were fixed with an intramedullary rod. In Group I ($n=4$), osteosynthesis was started immediately after bone injury. In Group II ($n=5$), osteosynthesis was started 4 days after fracture (delayed osteosynthesis). *M. biceps femoris* and *M. quadriceps femoris* were studied. In Group I and Group II, bone healing occurred following 42 and 70 days, respectively. A unified bone marrow cavity and cortical layer had been formed by day 70 and day 100 in Group I and Group II, respectively. The histostructure of *M. quadriceps femoris* in Group I remained largely unchanged throughout the experiment, while *M. biceps femoris* underwent the process of structural reorganization on days 42 and 70 of the experiment. The Group of delayed osteosynthesis demonstrated changes in the histostructure of both muscles, including an increased diversity of fibre diameters, an increased number of nuclei in myocytes, fibrosis of the interstitial space and perimysial arterial vessels. These changes were more pronounced in *M. biceps femoris*. Three months after injury, the histostructure of the muscles under study, even in the Group of delayed osteosynthesis, had no significant differences and tended to the intact norm. In femoral fractures, the earliest possible fixation of bone fragments with an interlocking antegrade intramedullary rod is recommended. A complete bone healing in such cases occurs a month earlier than in those with delayed osteosynthesis. The femoral muscles of the anterior group are injured to a lesser extent than those of the posterior group.

Keywords: femur, fracture, femoral muscles, interlocking intramedullary osteosynthesis

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

For citation: Filimonova G.N., Antonov N.I., Emanov A.A. Osteogenesis and Histostructure of Femoral Muscles When Modeling a Femoral Fracture with Immediate or Delayed Osteosynthesis Using an Interlocking Intramedullary Antegrade Rod. *Journal Biomed.* 2020;16(2):78–88. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-78-88>

Submitted 28.02.2020

Revised 22.04.2020

Published 10.06.2020

Введение

Диафизарные переломы бедренной кости являются часто встречаемой разновидностью переломов нижней конечности и занимают второе место среди всех переломов длинных трубчатых костей, составляя 10,4–23,9% [9]. По данным Сергеева С.В. и соавт. [11], на долю этих переломов при-

ходится около 2,5% повреждений скелета и около 20% от переломов бедренной кости, а по данным [8], диафизарные переломы составляли около 40% всех переломов бедра, возникающих в результате прямой и непрямой травмы. В лечении этой патологии особое место принадлежит методу интрамедуллярного остеосинтеза антеград-

ным блокирующим стержнем, в частности, Ситником А.А. в 2007 году была представлена техника выполнения и проанализированы результаты и перспективы лечения данным методом [12]. Дергачев В.В. и соавт. в 2011 году представляют интрамедуллярный блокирующий остеосинтез как современную методику лечения переломов трубчатых костей, анализируют новые проблемы и осложнения [4]. Большой вклад в решение данного вопроса внес Барабаш А.П., в частности, предложен интрамедуллярный стержень нового типа для остеосинтеза переломов бедра [6]. В 2016 году осуществлено доклиническое исследование надежности интрамедуллярных стержней для остеосинтеза у пациентов с оскольчатыми переломами диафиза бедренной кости [3]. Современный и перспективный метод интрамедуллярного остеосинтеза блокируемыми стержнями применяется как при сращении диафизарных переломов, так и при удлинении бедренной кости [1, 2, 7, 17, 20, 21].

Местные факторы (смещение отломков, нарушение внутрикостного кровообращения и повреждения окружающих тканей) являются частой причиной замедленного течения консолидации вообще и нижних конечностей в частности. Установлено, что ранний остеосинтез методом блокируемого интрамедуллярного армирования антеградным стержнем значительно снижает частоту осложнений у пациентов с переломами бедра при политравме [10]. При лечении переломов костей конечности необходимо брать во внимание и мягкие ткани, которые играют решающую роль в выборе тактики лечения [13]. Морфофункциональные характеристики передней и задней групп мышц бедра в разных условиях заживления перелома бедренной кости при блокируемом интрамедуллярном остеосинтезе в доступной литературе не выявлены, что послужило предметом данного исследования.

Цель работы — сравнительный гистоструктурный анализ мышц бедра в условиях срочного и отсроченного остеосинтеза бедренной кости методом блокируемого антеградного интрамедуллярного армирования.

Материалы и методы

Исследование проведено на 9-ти беспородных собаках обоих полов в возрасте от 1 до 1,5 лет, массой тела $16 \pm 1,1$ кг, длиной бедренной кости $18 \pm 0,8$ см, содержащихся в стандартных условиях вивария. До начала исследования было получено одобрение локального этического комитета. Все манипуляции на животных, их содержание и выведение из опыта проводили согласно Приказу Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животным моделировали поперечный перелом диафиза бедренной кости и производили интрамедуллярный блокируемый остеосинтез. Для фиксации отломков бедренной кости сразу после остеотомии в I группе ($n=4$) и через четверо суток во II группе ($n=5$) после скелетного вытяжения использовали блокирующие интрамедуллярные стержни (I-Loc система, BioMedtrix, США) (рис. 2А, В).

Рентгенографию выполняли до операции, после моделирования перелома, а также на 14, 28, 35, 42, 56, 70, 85 и 100-е сут после остеосинтеза. Морфологические исследования были выполнены в I группе через 35–42 ($n=2$) и 70 ($n=2$) сут фиксации бедра; во II группе — через 70 ($n=3$) и 100 ($n=2$) сут. Для гистологических исследований иссекали фрагменты четырехглавой мышцы бедра (*m. quadriceps femoris*) и двуглавой мышцы бедра (*m. biceps femoris*) с опытной и контралатеральной конечностей, фиксировали в смеси равных объемов 2% глутарового и 2% параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4), постфиксировали в 1% р-ре тетраоксида осмия

с дальнейшей дегидратацией, пропитывали в эпоксидных смолах, полимеризовали. Изготавливали полутонкие срезы, используя ультратом Nova (LKB, Швеция), окрашивали по М. Ontell. Часть материала подвергали стандартной гистологической проводке с заливкой в парафин, изготавливали срезы, используя Gistorange microtome LKB Bromma-2218 (Швеция), окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван Гизону. Препараты исследовали посредством микроскопа AxioScore A1 в комплекте с цифровой камерой AxioCam ICc 5 и программным обеспечением Zen blue (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany).

Результаты исследования

На рентгенограммах, выполненных перед выполнением остеосинтеза в обеих группах, наблюдали смещение отломков (рис. 1). Во II группе смещение отломков бедренной кости по длине было значительней, чем в I группе. Также на рентгенограммах определяли увеличение плотности тени мышц бедра во II группе (рис. 1B).

У собак I группы опорная функция оперированной конечности восстанавливалась в период от 3-х до 7-ми сут, во II группе — к 10–14-м сут после остеосинтеза. Диапазон движений в смежных суставах у собак I группы был в пределах нормы, в группе II составлял 100–110 градусов в течение 2–3-х недель после операции. Рентгенография на всех сроках исследований выявляла динамику восстановления в обеих группах, но в группе II после отсроченного остеосинтеза регенерация была несколько замедленная. Рентгенографически к 70-м сут эксперимента в I группе выявлены признаки формирования однородных кортикальных слоёв, по плотности и диаметру приближавшихся к материнской кости (рис. 2A). В группе II к этому сроку линия перелома ещё была чётко видна, хотя на отломках

компактизировались периостальные наслоения, определяли формирование единых кортикальных слоёв, что свидетельствовало о консолидации перелома. Плотность кортикального слоя даже на 100-е сут фиксации была неоднородной и прослеживалась нивелированная линия перелома (рис. 2B).

При интрамедуллярном блокирующем остеосинтезе значительной разницы показателей функции тазовых конечностей между животными обеих групп не наблюдали. Восстановление опорной и двигательной функций оперированной тазовой конечности определяли в сроки от 3-х до 14-ти сут. Тонус задней группы мышц бедра опытной конечности у собак обеих групп в течение 2-х недель был сниженным, визуально признаков атрофии мышц тазовой конечности у животных не наблюдали. Двигательная

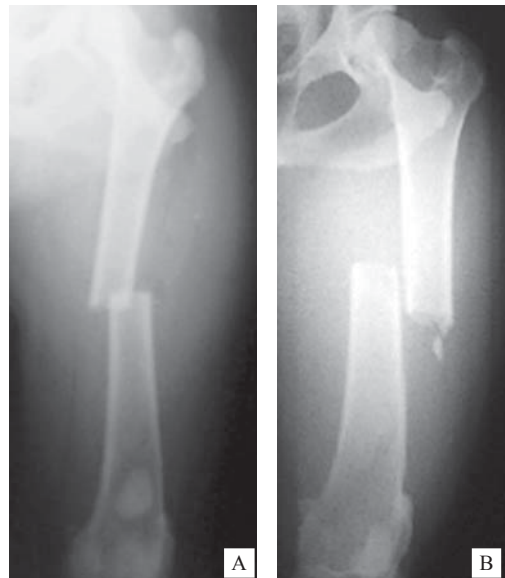


Рис. 1. Моделирование поперечного перелома бедренной кости: А — состояние костных отломков и мышц перед срочной репозицией; В — состояние костных отломков и мышц при отсроченной репозиции.

Fig. 1. Modelling of a femoral transverse fracture: A — the condition of bone fragments and muscles under immediate reposition; B — the condition of bone fragments and muscles under delayed reposition.

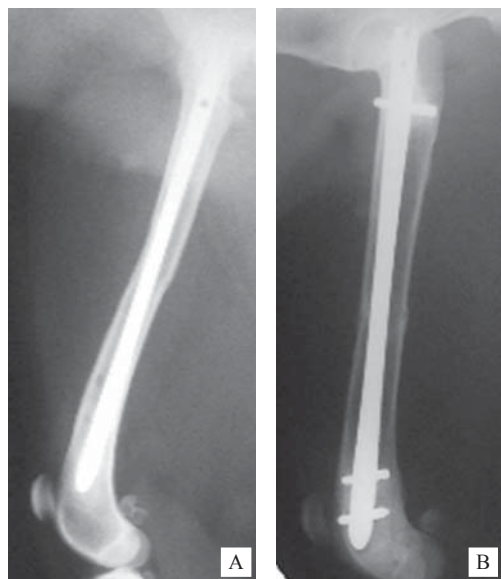


Рис. 2. Результаты блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза: А — на 70-е сут при срочной репозиции; В — на 100-е сут в группе отсроченного остеосинтеза.

Fig. 2. Results of interlocked intramedullary osteosynthesis: A — day 70 under immediate reposition; B — day 100 in the Group of delayed osteosynthesis.

и опорная функции были хорошо выражены в обеих группах через 3 недели фиксации.

Четырёхглавая мышца бедра является мощным разгибателем голени в коленном суставе, мышца передней группы бедра — это наиболее крупная и сильная мышца тела. Двуглавая мышца — мышца бедра задней группы. В результате гистологического исследования мышечной ткани латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра и двуглавой мышцы бедра при срочной и отсроченной репозиции костных отломков бедренной кости были выявлены различия как между двумя мышцами, так и между одноименными мышцами в двух сравниваемых группах.

На 35–42-е сут опыта в группе со срочным остеосинтезом *m. quadriceps femoris* отличалась единообразием диаметров мышечных волокон, большинство которых имели полигональные профили, что ха-

рактерно для интактных мышц (рис. 3А). В то же время в некоторых полях зрения отмечали стертость полигональности профилей и незначительным увеличением объёма эндомизимальных прослоек (рис. 3В). В перимизии сосуды артериального типа характеризовались нормальной толщиной своих оболочек, гладкомышечные клетки (ГМК) *t. media* циркулярно ориентированы (рис. 3С). Гистологическая картина *m. biceps femoris* носила признаки структурной адаптации мышечной ткани к создавшимся экспериментальным условиям как повышенное разнообразие диаметров и профилей мышечных волокон от ангулярных мелких до гипертрофированных округлых, число ядер в волокнах и интерстиции было заметно больше по сравнению с *m. quadriceps* (рис. 3D). Также наблюдались контрактурно измененные волокна и «спиральные» (рис. 3Е), в перимизии сосуды артериального звена имели признаки фиброза адвентициальной оболочки (рис. 3F).

На 70-й день фиксации гистоструктура *m. quadriceps femoris* в двух опытных группах существенно различалась. В I группе наблюдались единообразные полигональные профили волокон, немногочисленные инактивированные ядра, легкий фиброз эндо- и перимизия (рис. 4А), повышенное количество внутримышечных ядер было отмечено в 14% миоцитов (рис. 4В). Артерии перимизия имели открытые просветы, оболочки без признаков фиброзирования (рис. 4С). В группе с отсроченной репозицией костных фрагментов отмечались разнообразные поля зрения: в одних профили и диаметры волокон были единообразны (рис. 4D), в других наблюдалась очень высокая вариативность диаметров волокон, увеличение количества перицитов и ядер мышечных волокон (рис. 4Е). Были характерны волокна с центрально расположенными ядрами, очень мелкие миоциты с ангулярными профилями. В перимизии крупные сосудистые пучки имели признаки адвентициального фиброза,

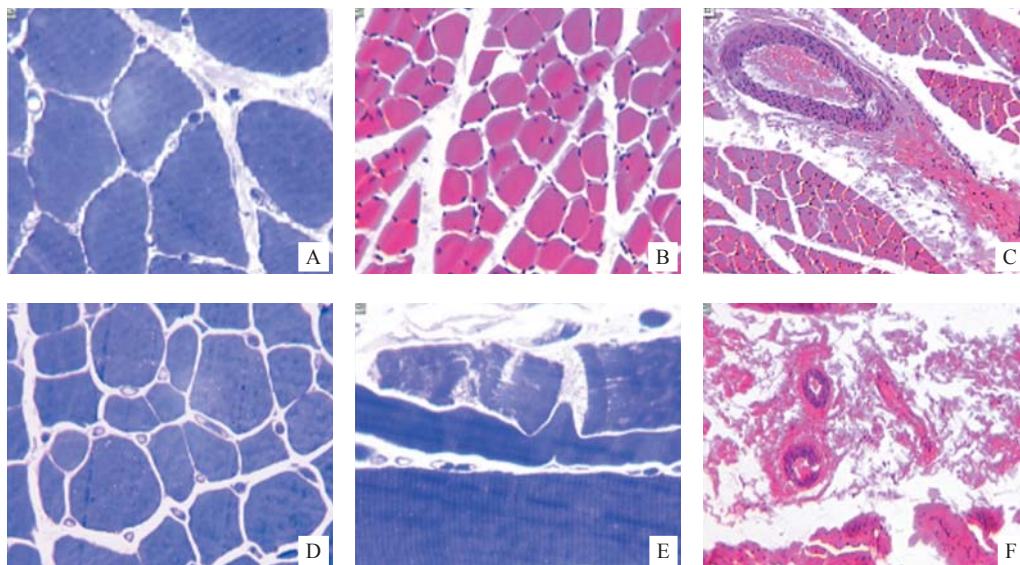


Рис. 3. Густоструктура *m. quadriceps femoris* (верхняя строка) и *m. biceps femoris* (внизу) на 35–42-й день фиксации в I группе: А — единообразные профили волокон, ув. $\times 500$; В — утрата полигональности отдельными волокнами, ув. $\times 200$; С — сосуды артериального звена без признаков фиброза, ув. $\times 79$; D — вариабельность диаметров мышечных волокон, многочисленные микрососуды, ув. $\times 500$; E — контрактура мышечного волокна, ув. $\times 200$; F — адвентициальный фиброз сосудов в перимизии, ув. $\times 200$. Окраска: парафиновых срезов (B, C, F) гематоксилином-эозином, полутонких (A, D, E) — по M. Ontell.

Fig. 3. Histostructure of *M. quadriceps femoris* (top line) and *M. biceps femoris* (below) on the day 35–42 of fixation in Group I: A — uniform profiles of fibers, magn. $\times 500$; B — polygonality loss by single fibers, magn. $\times 200$; C — arterial vessels without signs of fibrosis, magn. $\times 79$; D — variability of muscle fiber diameters, multiple microvessels, magn. $\times 500$; E — muscle fiber contracture, magn. $\times 200$; F — adventitial fibrosis of perimysium vessels, magn. $\times 200$. Paraffin sections (B, C, F) are stained with hematoxylin-eosin; half thin sections (A, D, E) are stained according to M. Ontell.

сосуды артериального русла отличались разрыхлением средней оболочки и некоторой дезориентацией ГМК (рис. 4F).

Морфологическая картина *m. biceps femoris* на 70-е сут фиксации в I группе отличалась высокой вариативностью диаметров мышечных волокон, полигональность их профилей фактически отсутствовала (рис. 5A). В интерстициальных пространствах отмечались инактивированные фибробласты (рис. 5B), некоторые сосуды имели облитерированные просветы и сильный фиброз средней оболочки (рис. 5C). При отсроченном остеосинтезе наблюдались более единообразные профили миоцитов по сравнению с I группой, но при этом диаметры волокон были существенно увеличены, вероятно, ввиду

гипертрофии, а также отмечалось множество активированных ядер как в волокнах, так и в интерстициальном пространстве (рис. 5D). В прослойках эндомизия отмечались лаброциты как признак воспаления (рис. 5E), также наблюдались ядра с признаками апоптоза (рис. 5F).

Через 100 дней фиксации для обеих исследованных мышц бедра была присуща картина, близкая к интактной норме, как полигональные профили волокон, минимальные эндомизимальные прослойки, встречались волокна, замещённые адипоцитами, в *m. biceps femoris* адипоциты визуализировались чаще. В перимизии сосуды артериального звена имели, как правило, открытые просветы, оболочки без признаков фиброза.

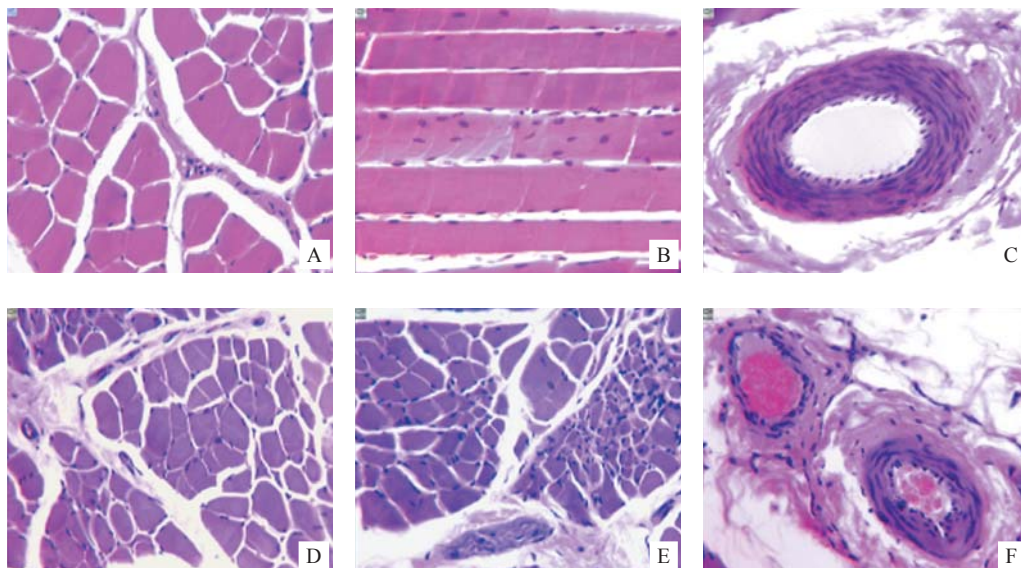


Рис. 4. Гистоструктура *m. quadriceps femoris* на 70-й день фиксации в I группе (верхняя строка) и во II группе (внизу): A — единообразные профили волокон; B — из семи волокон одно с признаками активизации; C — артерия в перимизии нормального строения, ГМК циркулярно ориентированы; D — инактивированный фрагмент; E — активация миоцитарного и паравасального компонентов в некоторых пучках мышцы; F — сосудистый пучок перимизия с признаками адвентициального фиброза, дезориентация ГМК в *t. media*. Фрагменты парафиновых срезов, окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 200$.

Fig. 4. Histostructure of *M. quadriceps femoris* on day 70 in Group I (top line) and in Group II (below): A — uniform profiles of fibers; B — out of 7 fibers, 1 has activation signs; C — perimysial artery of normal structure, SMC are circularly oriented; D — inactivated fragment; E — activation of myocytic and paravascular components in some muscle bundles; F — perimysial vascular bundle with adventitial fibrosis signs, disorientation of smooth muscle cells in *t. media*. Fragments of paraffin sections, hematoxylin-eosin staining, magn. $\times 200$.

Обсуждение результатов

Проанализирована функция четырёхглавой мышцы после перелома бедренной кости у пациентов младше 17-ти лет [19]. При тестировании с изокINETическим динамометром Субех-II пациенты имели постоянный дефицит силы четырёхглавой мышцы сломанной конечности. Величина максимального смещения перелома была единственным фактором, который был значимым для прогнозирования слабости мышцы. Субклинический дефицит силы мышцы связывают с повреждением костными отломками и не рекомендуют переход от традиционных методов лечения, которые включают в себя использование вытяжения [19]. В исследовании по удли-

нению бедра сравнивали диапазон движений в колене и мышечную силу четырёхглавой мышцы и подколенного сухожилия [15]. Большинство переменных не влияло на диапазон движений в колене или силу мышцы, также более высокий возраст не был ограничивающим фактором для удлинения бедра. Пациенты с врожденными аномалиями были наиболее проблематичны с точки зрения сгибания колена. Показано положительное влияние анаболических стероидов, витамина D и кальция на мышечную массу, минеральную плотность кости и клиническую функцию после перелома бедра [18].

Предложен алгоритм лечения переломов бедренной кости у детей, показано преи-

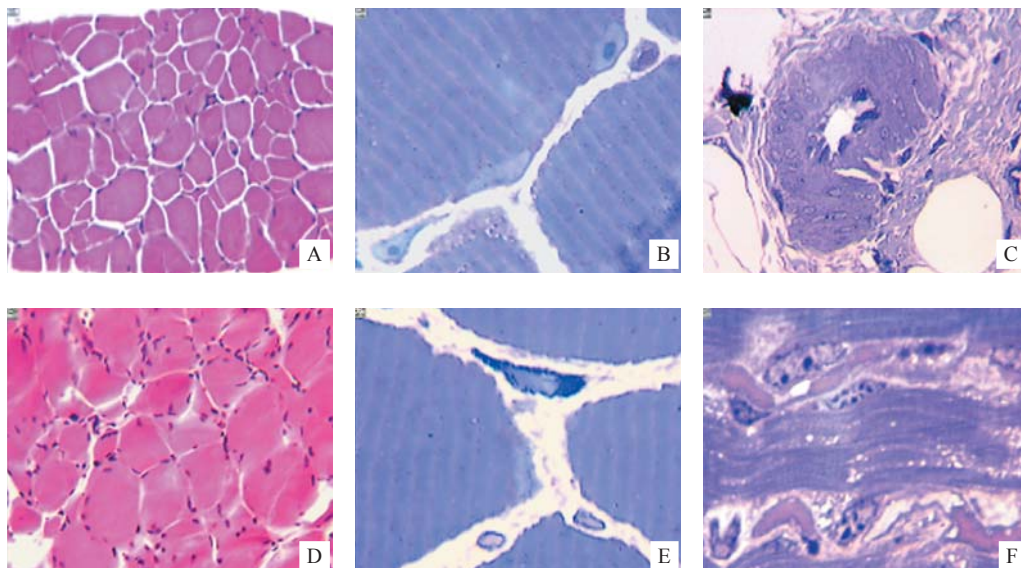


Рис. 5. Гистоструктура *m. biceps femoris* к 70-му дню фиксации в I группе (верхняя строка) и в группе II (нижняя строка): А — признаки структурной реорганизации, ув. $\times 79$; В — инактивированный фибробласт в эндомизии; С — облитерация просвета и фиброз средней оболочки сосуда в перимизии; D — гипертрофированные миоциты, ув. $\times 200$; E — тучная клетка в эндомизии; F — ядра с признаками апоптоза. Окраска: парафиновых срезов (A, D) гематоксилином-эозином, полутонких срезов (D, C, E, F) — по М. Ontell, ув. $\times 1250$.

Fig. 5. Histostucture of *M. biceps femoris* on day 70 in Group I (top line) and in Group II (below): A — signs of structural reorganization, magn. $\times 79$; B — an inactivated fibroblast in endomysium; C — lumen obliteration and fibrosis of the middle layer of the vessel in perimysium; D — hypertrophied myocytes, magn. $\times 200$; E — a mast cell in endomysium; F — nuclei with apoptosis signs. Paraffin sections (A, D) are stained with hematoxylin-eosin; half thin sections (D, C, E, F) are stained according to M. Ontell, magn. $\times 1250$.

мущество внешней фиксации [22] и значительное преимущество внутрикостного титанового стержня по сравнению с тракционной и тазобедренной гипсовой повязкой [24]. У пациентов, подверженных блокирующему интрамедуллярному остеосинтезу бедренной кости, использовали ультразвуковое исследование высокого разрешения в реальном времени для оценки четырёхглавой мышцы бедра и измерения ее атрофии [16]. Установлено, что атрофия мышц приводит к изменению мышечной структуры, поражается вся мышечная ткань четырёхглавой мышцы, что согласуется с данными нашего исследования. К 35–42-му дню фиксации в группе со срочным остеосинтезом бедренной кости четырёх-

главая мышца изменялась, но имела более сохранную гистоструктуру, в мышце бедра задней группы наблюдались многочисленные признаки структурной реорганизации, такие, как сглаживание полигональности профилей волокон и увеличение вариативности их диаметров, фиброзирование соединительнотканых прослоек и оболочек сосудов артериального звена. Через 70 дней фиксации гистоструктура как *m. quadriceps*, так и *m. biceps femoris* в двух опытных группах существенно различалась, в мышце задней группы эти различия были более выражены. При отсроченном остеосинтезе имели место многочисленные признаки дегенеративно-дистрофических и репаративных процессов мышечной ткани обеих

мышц. К 100-му дню фиксации исследованные мышцы обеих групп морфологически наименее отличалась от интактных мышц.

Известно, что для интактных мышц характерны полигональные единообразные профили мышечных волокон, немногочисленные мелкие ядра в состоянии покоя, минимальные соединительнотканые прослойки. В условиях distractionного остеосинтеза в мышцах увеличивается число микрососудов, активируются миоцеллиты, ввиду чего возрастает число внутримышечных ядер, при этом в мышцах наблюдаются признаки постнатального онтогенеза [14]. Утрачивание полигональности профилей волокон в той или иной степени, увеличение вариативности их диаметров является показателем пластической реорганизации мышечной ткани, вовлечения её в дегенеративно-дистрофические процессы с последующей репаративной либо непрерывной физиологической регенерацией по типу реституции с полным

восстановлением ткани либо субституции с атрофией (дистрофией) нейрогенного, ангиогенного характера вследствие ишемии или ввиду микротравм костными отломками.

Заключение

Таким образом, при переломах бедра необходима наиболее ранняя репозиция костных отломков, т. к. костное сращение и формирование полноценной костной ткани происходит на месяц раньше, чем при отсроченном остеосинтезе. Мышцы бедра передней группы травмируются в меньшей степени, чем мышцы задней группы. При срочном остеосинтезе четырёхглавая мышца бедра остается фактически интактной в ходе эксперимента. При отсроченной репозиции костных отломков гистоструктура обеих мышц имеет признаки структурной реорганизации. Через 3 мес. фиксации даже при отсроченном остеосинтезе морфология исследованных мышц стремится к интактной норме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Азизов М.Ж., Дурсунов А.М., Абдулхаков Н.Т., Саидиахматханов С.С. Блокирующий интрамедуллярный остеосинтез при диафизарных переломах длинных костей. *Вестник экстренной медицины*. 2011;(4):38–42. [Azizov M.Zh., Dursunov A.M., Abdulkhakov N.T., Saidiakmatkhanov S.S. Blokiruyushchiy intramedullarnyy osteosintez pri diafizarnykh perelomakh dlinnykh kostey [Interlocking intramedullary osteosynthesis for shaft fractures of long bones]. *Vestnik ekstremnoy meditsiny [Herald of Emergency Medicine]*. 2011;(4):38–42. (In Russian)].
2. Антониади Ю.В., Черницын Д.Н., Жиряков Д.Л., Мукменов М.М., Журавлев А.А., Зверев Ф.Н. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез в лечении переломов костей нижней конечности в условиях городской больницы. В кн.: *Мат-лы Всеросс. научно-практ. конф. «Илизаровские чтения»*. Курган, 2010. С. 30–31. [Antoniadi Yu.V., Chernitsin D.N., Zhiryakov D.L., Mukmenov M.M., Zhuravlev A.A., Zverev F.N. Zakrytyy intramedullarnyy osteosintez v lechenii perelomov kostey nizhney konechnosti v usloviyakh gorodskoy bolnitsy [Closed intramedullary osteosynthesis in the treatment of fractures of the lower limb bones in a city hospital]. In: *Mat-ly Vseross. nauchno-prakt. konf. "Ilyazarovskie chteniya"* [Materials of All-Russian Scientific-Practical Conference "Ilyazarov Readings"]. Kurgan, 2010. P. 30–31. (In Russian)].
3. Барабаш А.П., Барабаш А.Ю., Зуев П.П. Доклиническое исследование надежности интрамедуллярных стержней для остеосинтеза у пациентов с оскольчатыми переломами диафиза бедренной кости человека. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2016;18(1):42–49. [Barabash A.P., Barabash A.Yu., Zuev P.P. Doklinicheskoe issledovanie nadezhnosti intramedullarnykh stержней dlya osteosinteza u pacientov s oskolchatymi perelomami diafiza bedrennoy kosti cheloveka [Preclinical study of the reliability of intramedullary rods for osteosynthesis in patients with human comminuted femoral shaft fractures]. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii [Herald of Dagestan State Medical Academy]*. 2016;18(1):42–49. (In Russian)].
4. Дергачев В.В., Александров А.Н., Ванхальский С.Б., Онацкий Ю.В., Котенко Р.С., Колесников А.М. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез — современная методика, новые сложности, осложнения. *Травма*. 2011;12(4):20–23. [Dergachev V.V., Aleksandrov A.N., Vankhalskiy S.B., Onatskiy Yu.V., Kotenko R.S., Kolesnikov A.M. Intramedullarnyy blokiruyushchiy osteosintez — sovremennaya metoda

- dika, novye slozhnosti, oslozhneniya [Intramedullary interlocking osteosynthesis — modern technique, new difficulties, complications]. *Trauma*. 2011;12(4):20–23. (In Russian)].
5. Еманов А.А., Горбач Е.Н., Антонов Н.И., Мартель И.И. Особенности остеогенеза при лечении диафизарных переломов бедренной кости в зависимости от тяжести травмы (экспериментальное исследование). *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2013;19(3):72–77. [Emanov A.A., Gorbach E.N., Antonov N.I., Martel I.I. Osobennosti osteogeneza pri lechenii diafizarnykh perelomov bedrennoy kosti v zavisimosti ot tyazhesti travmy (eksperimental'noe issledovanie) [Osteogenesis characteristics in the treatment of femoral shaft fractures depending on injury severity (An experimental study)]. *Actual Problems of Veterinary Biology*. 2013;19(3):72–77. (In Russian)].
 6. Иванов Д.В., Барабаш А.П., Барабаш А.Ю. Интрамедуллярный стержень нового типа для остеосинтеза диафизарных переломов бедра. *Российский журнал биомеханики*. 2015;(1):1005–1012. [Ivanov D.V., Barabash A.P., Barabash A.Yu. Intramedullary stержen novogo tipa dlya osteosinteza diafizarnykh perelomov bedra [An intramedullary rod of new type for osteosynthesis of femoral shaft fractures]. *Russian Journal of Biomechanics*. 2015;(1):1005–1012. (In Russian)].
 7. Коваленко А.Н., Моисеев Ю.И. Внедрение интрамедуллярного остеосинтеза с блокированием в практику травматологического отделения. Проблемы и решения. В кн.: *Мат-лы Всеросс. научно-практ. конф. «Илизаровские чтения»*. Курган, 2010. С. 173–174. [Kovalenko A.N., Moiseev Yu.I. Vnedrenie intramedullarnogo osteosinteza s blokirovaniem v praktiku travmatologicheskogo otdeleniya. Problemy i resheniya [Introduction of intramedullary osteosynthesis with interlocking into the trauma unit practice. Problems and solutions]. In the book: *Mat-ly Vseross. nauchno-prakt. konf. "Ilizarovskie chteniya"* [Materials of All-Russian Scientific-Practical Conference "Ilizarov Readings"]. Kurgan, 2010. P. 173–174. (In Russian)].
 8. Котельников Г.П., Мирошниченко В.Ф. *Закрытые травмы конечностей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 496 с. [Kotelnikov G.P., Miroshnichenko V.F. *Zakrytye travmy konechnostey* [Closed injuries of the limbs]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. 496 p. (In Russian)].
 9. Котельников Г.П., Миронов С.П. *Травматология: нац. рук-во*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 776 с. [Kotelnikov G.P., Mironov S.P. *Travmatologiya: nats. ruk-vo* [Traumatology: national guide]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2018. 776 p. (In Russian)].
 10. Плотников И.А. Бондаренко А.В. Осложнения интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза диафизарных переломов бедра у пациентов с политравмой. *Политравма*. 2012;(1):15–20. [Plotnikov I.A., Bondarenko A.V. Oslozhneniya intramedullyarnogo blokiruемого osteosinteza diafizarnykh perelomov bedra u patsientov s politravмой [Complications of intramedullary interlocked osteosynthesis of femoral shaft fractures in patients with polytrauma]. *Polytrauma*. 2012;(1):15–20. (In Russian)].
 11. Сергеев С.В., Аль-Баред А.Я.С. Интрамедуллярный остеосинтез диафизарных переломов бедренной кости. *Медицина критических состояний*. 2012;(2):7–20. [Sergeev S.V., Al-Bareda A.Ya.S. Intramedullyarnyy osteosintez diafizarnykh perelomov bedrennoy kosti [Intramedullary osteosynthesis of femoral shaft fractures]. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy* [Medicine of Critical States]. 2012;(2):7–20. (In Russian)].
 12. Ситник А.А. Интрамедуллярный блокируемый остеосинтез длинных трубчатых костей. Общая техника выполнения, результаты и перспективы. *Российский медицинский журнал*. 2007;(4):22–25. [Sitnik A.A. Intramedullyarnyy blokiruemyy osteosintez dlinnykh trubchatykh kostey. Obschaya tekhnika vypolneniya, rezul'taty i perspektivy [Intramedullary interlocked osteosynthesis of long tubular bones. General technique of performance, results and prospects]. *Russian Medical Journal*. 2007;(4):22–25. (In Russian)].
 13. Ситник А.А., Волотовский П.А., Белецкий А.В. Восстановление мягких тканей при открытых переломах голени. *Медицинские новости*. 2016;(11):37–41. [Sitnik A.A., Volotovskiy P.A., Beletskiy A.V. Vosstanovlenie myagkikh tkaney pri otkrytykh perelomakh goleni [Soft tissue recovery in open fractures of the leg]. *Meditsinskie novosti* [Medical News]. 2016;(11):37–41. (In Russian)].
 14. Шевцов В.И., Филимонова Г.Н. Передняя большеберцовая мышца собак на этапах постнатального и дистракционного морфогенеза. *Гений ортопедии*. 2008;(1):74–80. [Shevtsov V.I., Filimonova G.N. Perednyaya bolshebertsovaya myshtsa sobak na etapakh postnatalnogo i distraktsionnogo morfogeneza [Canine anterior tibial muscle at the stages of postnatal and distraction morphogenesis]. *Genius of Orthopaedics*. 2008;(1):74–80. (In Russian)].
 15. Bhav A., Shabtai L., Woelber E., Apelyan A., Paley D., Herzenberg J.E. Muscle strength and knee range of motion after femoral lengthening. *Acta Orthop*. 2017;88(2):179–184. DOI: 10.1080/17453674.2016.1262678.
 16. Bleakney R., Maffulli N. Ultrasound changes to intramuscular architecture of the quadriceps following intramedullary nailing. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2002;42(1):120–125.
 17. Burghardt R.D., Herzenberg J.E., Specht S.C., Paley D. Mechanical failure of the Intramedullary Skeletal Kinetic Distractor in limb lengthening. *J. Bone Joint Surg. Br*. 2011;93(5):639–643. DOI: 10.1302/0301-620X.93B5.25986.
 18. Hedström M., Sjöberg K., Brosjö E., Åström K., Sjöberg H., Dalén N. Positive effects of anabolic steroids, vitamin D and calcium on muscle mass, bone

- mineral density and clinical function after a hip fracture. A randomised study of 63 women. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2002;84(4):497–503.
19. Hennrikus W.L., Kasser J.R., Rand F., Millis M.B., Richards K.M. The function of the quadriceps muscle after a fracture of the femur in patients who are less than seventeen years old. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1993;75(4):508–513.
 20. Pires R.E.S., Fernandes H.J.A., Belloti J.C., Balbachovsky D., Faloppa F., Reis F.B. Como são tratadas as fraturas diafisárias fechadas do femur no Brasil? Estudo transversal [How are closed femoral diaphyseal fractures treated in Brazil? A cross-sectional study]. *Acta Orthop. Bras.* 2006;14(3):165–169. (In Portuguese).
 21. Ricci W.M., Gallagher B., Haidukewych G.J. Intramedullary nailing of femoral shaft fractures: current concepts. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2009;17(5):296–305.
 22. Sanzarelli I., Calamoneri E., D'Andrea L., Rosa M.A. Algorithm for the management of femoral shaft fractures in children. *Musculoskelet. Surg.* 2014;98(1):53–60. DOI: 10.1007/s12306-013-0299-3.
 23. Shalaby H., Simpson H. Femoral lengthening using the intramedullary skeletal kinetic distractor. In: *5th Meeting of the A.S.A.M.I. International* (St. Petersburg, 2008): Program and abstract book. Kurgan, 2008. P. 338–340.
 24. Shemshaki H.R., Mousavi H., Salehi G., Eshaghi M.A. Titanium elastic nailing versus hip spica cast in treatment of femoral-shaft fractures in children. *J. Orthop. Traumatol.* 2011;12(1):45–48. DOI: 10.1007/s10195-011-0128-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Филимонова Галина Николаевна*, к.б.н., ФГБУ «Российский научный центр “Восстановительная травматология и ортопедия” им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России;
e-mail: galnik.kurgan@yandex.ru

Антонов Николай Иванович, к.б.н., ФГБУ «Российский научный центр “Восстановительная травматология и ортопедия” им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России;
e-mail: aniv-niko@mail.ru

Еманов Андрей Александрович, к.в.н., ФГБУ «Российский научный центр “Восстановительная травматология и ортопедия” им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России;
e-mail: a_eman@list.ru

Galina N. Filimonova*, Cand. Sci. (Biol.), Russian Scientific Center “Reconstructive Traumatology and Orthopedics” Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: galnik.kurgan@yandex.ru

Nikolay I. Antonov, Cand. Sci. (Biol.), Russian Scientific Center “Reconstructive Traumatology and Orthopedics” Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: aniv-niko@mail.ru

Andrey A. Emanov, Cand. Sci. (Vet.), Russian Scientific Center “Reconstructive Traumatology and Orthopedics” Named after Academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: a_eman@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лабораторкорм

*Более десяти лет коллектив нашей организации обеспечивает высококачественным **комбикормом для лабораторных животных** научные медицинские и учебные учреждения России.*

Реализуем:

- ✓ Оборудование для вивариев (клетки-стеллажи и др.);
- ✓ Подстилочный материал из древесной стружки;
- ✓ Зерно: пшеница, овес, ячмень,
- ✓ Премиксы.

НАШИ КОРМА
полнорационные,
сбалансированные по
аминокислотному составу,
минералам и витаминам

Доставка в любой регион России



Наш адрес: Москва, 2-й Вязовский проезд, д. 16, стр. 10

ООО «Лабораторкорм»

Телефоны: (495) 972-99-72, 972-16-87, 220-01-23

www.laboratorkorm.ru

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУН НЦБМТ ФМБА России)**

Целями деятельности НЦБМТ ФМБА России являются проведение фундаментальных и прикладных научных исследований (в том числе клинических) в области биомедицинских технологий, биобезопасности, нанотехнологий, фармакологии, токсикологии, биологического и альтернативного моделирования, направленных на сохранение и укрепление здоровья человека, развитие здравоохранения и медицинской науки.

