

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

2020 Том 24 № 1

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.
Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: wipocis@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухаммятович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. E-mail: canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия. E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия. E-mail: svgur@mail.ru ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической био-химии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория физиологии рецепции, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, Институт иммунофизиологии, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат Нобелевской премии, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2020 Том 24 № 1

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail*: wipocis@gmail.com *ORCID ID*: orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said M., MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail*: ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail*: canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana V., Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail*: svgur@mail.ru *ORCID ID*: orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail L., MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya M., MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, **Nobel Prize Winner**, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander G., D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey M., D. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly V., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir Kh., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna D., MD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERKELY Bela, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander D., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Reception Physiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

ROSHCHEVSKY Mikhail P., MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeniy S., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana A., MD, Professor, Institute of Immunofisiology, Moscow;

VESELKIN Nikolai P., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год.

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Цели, задачи и тематика журнала

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на обоих языках.

Число публикаций не по теме ограничено.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Электронный адрес: svgur@mail.ru.

Литературный редактор: *К.В. Зенкин*

Компьютерная верстка: *М.В. Рогова*

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3

Тел.: (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198

Тел.: +7 (910) 465-15-37

e-mail: svgur@mail.ru

Подписано в печать 26.02.2020 Выход в свет 23.03.2020. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times, Roboto».

Усл. печ. л. 31,62. Тираж 500 экз. Заказ № 4. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов» (РУДН)

117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,

тел. (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation. Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

The number of off-topic articles is limited.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers and medical university lecturers and teachers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal is included in the “List of periodicals in which it is recommended to publish the main results of master’s and doctoral theses”. The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics.

Contact e-mail: svgur@mail.ru.

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design *M.V. Rogova*

Address of the Editorial Board:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 952-04-41
e-mail: publishing@rudn.ru

Postal Address of the Editorial Board:
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. +7 (495) 434-70-07; e-mail: svgur@mail.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples’ Friendship University of Russia (RUDN University)
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russian Federation

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ХИРУРГИЯ. УРОЛОГИЯ

- Касенова Б.Ж., Нотов И.К., Вердиев Р.В., Волобуев Д.И., Алиев У.М., Еркович А.А., Тулупов А.А., Сатинов А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностической визуализации и методов лечения болезни Пейрони 9

ТРАВМАТОЛОГИЯ

- Момбеков А.О., Карпович Н.И., Доготарь О.А., Дергунов А.В., Загородний Н.В. Анализ состояния когнитивных расстройств у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава легкой степени 26

СТОМАТОЛОГИЯ

- Чхиквадзе Т.В., Роцин Е.М., Бекреев В.В. Сравнительный анализ применения виртуальных и механических артикуляторов в функциональной диагностики..... 38
- Сидоренко В.О., Панин А.М., Цициашвили А.М., Подпорин М.С. Микробный пейзаж дентина удаленных третьих моляров 52
- Богаевская О.Ю., Сохов С.Т. Риски инъекционного обезболивания при стоматологическом лечении..... 61
- Макеев А.В., Топольницкий О.З., Федотов Р.Н. Использование различных видов аутооттрансплантатов при костной пластике расщелины альвеолярного отростка 69

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К., Дуров В.В., Кашина Ю.В., Таценко Е.Г., Пенжоян А.Г., Никитин Р.В., Абушкевич В.Г. Влияние транскраниальной электростимуляции на результаты трактографии фронтальной коры студентов при психоэмоциональном стрессе 75
- Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Канунникова О.М., Пазиненко К.А. Клеточный состав тимуса при лекарственно-обусловленном дефиците магния 85
- Попов К.А., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Денисова Я.Е., Столярова А.Н., Азимов Э.А., Шурыгина Л.А. Состояние системы антиоксидантной защиты печени крыс при ишемии и реперфузии 93

ИММУНОЛОГИЯ

- Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. Значение факторов патогенности в инициации иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori*..... 105

CONTENTS***SURGERY. UROLOGY***

- Kasanova B.G., Notov I.K., Verdiev R.V., Volobuev D.I., Aliev U.M., Mikailova S.E., Erkovich A.A., Tulupov A.A., Satinov A.V.** Current issues of pathogenesis, diagnostic visualization and methods of treatment Peyronie's disease 9

TRAUMATOLOGY

- Mombekov A.O., Karpovich N.I., Dogotar O.A., Dergunov A.V., Zagorodnyi N.B.** Analysis of the vascular abnormalities of the patients with ankle joint mild osteoarthritis 26

DENTISTRY

- Chkhikvadze T.V., Roschin E.M., Bekreev V.V.** Comparative analysis of the application of virtual and mechanical articulators in functional diagnostics..... 38
- Sidorenko V.O., Panin A.M., Tsitsiashvili A.M., Podporin M.S.** Microbial flora of dentin of remote wisdom teeth..... 52
- Bogaevskaya O.Yu., Sokhov S.T.** The risks of injection anesthesia in dentistry..... 61
- Makeev A.V., Topolnitsky O.Z., Fedotov R.N.** The use of various types of autografts in the bone grafting of the alveolar process 69

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

- Kade , A.H. Ahejak-Naguze C.K., Durov V.V., Kashina U.V., Tacenko E.G., Nikitin R.V., Penzhoyan G.A., Abushkevich V.G.** The effect of transcranial electrostimulation on the frontal crust of students during a psychoemotional stress 75
- Chuchkova N.N., Smetanina M.V., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M., Pazinenko K.A.** Cellular structure of thymus in drug-induced deficiency of magnesium 85
- Popov K.A., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Y., Denisova Ya.E., Stolyarova A.N., Azimov E.A., Shurygina L.A.** State of the antioxidant protection system of rat liver in ischemia and reperfusion. 93

IMMUNOLOGY

- Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudajkin A.N., Novikova L.V.** Significance of pathogenicity factors in initiation of immune response in *Helicobacter pylori* infection..... 105

ХИРУРГИЯ. УРОЛОГИЯ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
SURGERY. UROLOGY. REVIEW

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-9-25

Актуальные вопросы патогенеза, диагностической визуализации и методов лечения болезни Пейрони

Б.Ж. Касенова¹, И.К. Нотов², Р.В. Вердиев³, Д.И. Волобуев⁴, У.М. Алиев⁵, С.Э. Микаилова²,
А.А. Еркович², А.А. Тулупов⁴, А.В. Сатинов¹

¹ Урологическое отделение Нижневартовской окружной клинической больницы, Нижневартовск, Российская Федерация

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Центр «МРТ Технологии» Международного томографического центра Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация

⁵ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлены актуальные обзорные данные по эпидемиологии, этиопатогенезу, диагностической визуализации, нехирургическим и хирургическим методам лечения болезни Пейрони (БП). На основании изученной литературы можно сделать выводы об отсутствии единой концепции причин и механизмов возникновения данного заболевания. Рассмотрены отдельные теории этиопатогенеза: анатомическая, аутоиммунная, генная, теория оксидативного стресса, а также роль TGF- β . Для достижения оптимальных результатов лечения необходима ранняя и своевременная диагностика, для чего рекомендуется рутинное проведение всем больным с БП ультразвукового исследования, а также выполнение магнитно-резонансной томографии больным по показаниям; особую роль играют средства количественной оценки деформации. В статье представлена сравнительная характеристика методов диагностической визуализации при БП. Среди нехирургических методов рассмотрены пероральная, инъекционная и ударно-волновая терапия. Пероральная терапия не влияет на размер бляшки и степень искривления полового члена, применяется только в активной фазе заболевания и имеет цель стабилизировать процесс. Ударно-волновая терапия также не влияет на размер бляшки, однако оказывает положительный эффект в отношении выраженности болевого синдрома и эректильной функции. Наибольшей эффективностью отличается инъекционная терапия клостридиальной коллагеназой. В обзоре описаны основные хирургические методики лечения БП: пликационная, графтинг техника с видами трансплантатов и фаллоэндопротезирование; также освещены вопросы реабилитации в послеоперационном периоде. Хирургическое лечение остается золотым стандартом при БП и проводится больным в стабильной фазе, с выраженной деформацией и с рефрактерностью к медикаментозному лечению.

Ключевые слова: Болезнь Пейрони, фибропластическая индукция полового члена, цветовая доплерография полового члена, морфометрия полового члена, фармакотерапия, хирургическое лечение

© Касенова Б.Ж., Нотов И.К., Вердиев Р.В., Волобуев Д.И., Алиев У.М., Микаилова С.Э., Еркович А.А., Тулупов А.А., Сатинов А.В. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Вклад авторов. Касенова Б.Ж.— обзор литературы, написание текста; Нотов И.К.— обзор литературы, написание текста; Вердиев Р.В.— обзор литературы, написание текста; Волобуев Д.И.— сбор и обработка материалов; Алиев У.М.— сбор и обработка материалов; Микаилова С.Э.— обзор литературы, написание текста; Еркович А.А.— утверждение окончательного варианта статьи; Тулупов А.А.— концепция и дизайн исследования; Сатинов А.В.— ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Проведенное исследование имело финансовую поддержку Министерства науки и высшего образования РФ (Грант АААА-А16—116121510090—5).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 15.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Касенова Б.Ж., Нотов И.К., Вердиев Р.В., Волобуев Д.И., Алиев У.М., Микаилова С.Э., Еркович А.А., Тулупов А.А., Сатинов А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностической визуализации и методов лечения болезни Пейрони // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 9—25. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-9-25

Current issues of pathogenesis, diagnostic visualization and methods of treatment Peyronie's disease

**B.G. Kasenova¹, I.K. Notov², R.V. Verdiev³, D.I. Volobuev⁴, U.M. Aliev⁵, S.E. Mikailova²,
A.A. Erkovich², A.A. Tulupov⁴, A.V. Satinov¹**

¹ Urological department of Khanty-mansiysk Autonomous Region-Ugra Nizhnevartovsk clinical hospital, Nizhnevartovsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ The International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of the Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract. This paper presents current survey data on the epidemiology, etiopathogenesis, diagnostic imaging, conservative and surgical methods of the treatment for Peyronie's disease. The review of literature ends with a conclusion that there is no single point of view on causes and mechanisms of this disease. Particular theories of etiopathogenesis were observed: anatomical, autoimmune, genetic, oxidative stress theories and TGF- β impact role. Early diagnosis is necessary to achieve optimal effects of the treatment. Sonography with or without cavernosography are recommended as routine diagnostic visualization methods. Magnetic resonance imaging also could be used according to the indications. Morphometric penile evaluation could be performed with different modern methods; quantitative assessment has a particular role. In addition, comparative characteristics of diagnostic imaging methods were described. Among nonsurgical therapeutic methods, we spotted peroral, injection and shock wave therapy. Peroral therapy does not impact plaque size and penile curvature and should be used only in active phase to stabilize the process. Shock wave therapy does not affect plaque size as well, but has a positive effect on pain syndrome and erectile function. Injection therapy with collagenase clostridium histolyticum is the most effective method among nonsurgical ones. Main surgical techniques such as plication, grafting, penile prosthesis placement and also rehabilitation in postoperative period were observed in this review. Surgery maintains to be golden standard in Peyronie's disease and is performed in patients with stable phase, as well as in patients with severe deformity and with drug-refractory condition.

Key words: Peyronie's disease, fibroplastic induration of the penis, penile color Doppler ultrasonography, penile morphometry, pharmacotherapy, surgical treatment

Author Contributions. Kasanova B.G.— literature review, writing a text; Notov I.K.— literature review, writing a text; Verdiev R.V.— literature review, writing a text; Volobuev D.I.— collection and processing of materials; Aliyev U.M.— collection and processing of materials; Mikailova S.E.— literature review, writing a text; Erkovich A.A.— approval of the final version of the paper; Tulupov A.A.— research concept and design; Satinov A.V.— responsibility for the integrity of all parts of the paper.

Study financing. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Grant AAAA-A16—11612151009090—5).

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 15.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Kasanova B.G., Notov I.K., Verdiev R.V., Volobuev D.I., Aliev U.M., Mikailova S.E., Erkovich A.A., Tulupov A.A., Satinov A.V. Current issues of pathogenesis, diagnostic visualization and methods of treatment Peyronie's disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 Mar; 24 (1): 9—25. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-9-25

Болезнь Пейрони (БП) — это заболевание соединительной ткани, в основе которого лежит фиброзное поражение полового члена с образованием бляшек в белочной оболочке. Данное заболевание впервые было описано в 1743 году французским хирургом Франсуа Пейрони, однако спустя более чем 250 лет фибропластическая индукция полового члена (ПЧ) остается актуальной проблемой, ведь в настоящее время нет единого представления об этиологии, патогенезе и тактике ведения пациентов.

Помимо физических и физиологических проявлений данного заболевания: искривление, укорочение длины ПЧ, болезненная эрекция, невозможность ведения полноценной половой жизни — у пациентов с БП имеют место и психологические расстройства. Все эти аспекты в совокупности значительно снижают уровень качества жизни как мужчины, так и его полового партнера.

Эпидемиология

Встречаемость БП, по данным П.А. Щеплева и соавторов [1], составляет 3—8% по обращаемости и до 25% — по данным аутопсий. Наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, рака простаты, гипогонадизма, злоупотребление алкоголем, курение увеличивают риск развития данного заболевания,

а контрактура Дюпюитриена и вовсе считается ассоциированным коллагенозным заболеванием [2—4].

Этиология и патогенез

В настоящее время нет четкого представления об этиологии и патогенезе данного заболевания однако имеется несколько теорий индукции и прогрессии фибропластической индукции белочной оболочки ПЧ. Не исключено, что патогенез БП имеет полиэтиологический характер.

Анатомическая теория. Данная теория основывается на том, что причиной образования бляшки и, как следствие, всех проявлений данного заболевания, является микротравматизация сосудистого русла белочной оболочки. Вены имеют прямой контакт с фиброзной частью туники, в отличие от артерий, которые покрыты свободной тканью и отграничены от нее. Во время эрекции происходит повторяющаяся травматизация сосудов оболочки, что приводит к возникновению воспалительного процесса. Воспаление в свою очередь приводит к нарушению эластичности волокон и индуцирует процессы превращения фибриногена в фибрин и его отложения. Фибрин — хемоаттрактант, который локально увеличивает количество провоспалительных клеток и медиаторов: нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, фибробластов, цитокинов. Учи-

тывая то, что по артериальным сосудам поступает большое количество провоспалительных агентов, а венозное русло ограничено за счет воспаления, отека и не способно обеспечить адекватный отток, происходит локальное увеличение количества цитокинов, которые обуславливают синтез коллагеновых волокон и внеклеточного матрикса. Все эти факторы приводят к снижению эластичности волокон [5].

Теория оксидативного стресса, аутоиммунная теория, генная теория. Теория фиброгенеза, обусловленного оксидативным стрессом, находит свое место во многих хронических дегенеративных заболеваниях (печени, легких и других), в том числе и при БП. Свободные радикалы вызывают перекисное окисление липидов, повреждение тканей, а также повышенную активность фибробластов, в результате стимулируя процессы фиброгенеза. Оксид азота является мощным свободным радикалом, который участвует в процессах тумесценции, но его избыточная продукция приводит к эндотелиальной дисфункции, недостаточной вазорелаксации [6].

Помимо всего вышеперечисленного имеются данные об аутоиммунном компоненте в патогенезе данного заболевания. Антитела к эластину имеются у каждого человека, однако у пациентов с БП отмечается повышенное количество антител к тропоэластину и анти- α -эластину. Воспалительный процесс индуцирует чрезмерную активность фибробластов и производство эластина [7].

Кроме всего, имеются данные о генетических факторах БП. Повышенная экспрессия TGF- β , генов, отвечающих за продукцию про- и антифиброзных белков, гена MCP-1 (отвечает за белок-хемоаттрактант моноцитов и макрофагов), протоколлагеназы IV (отвечает за разрушение коллагеназы) обуславливают образование бляшки [8].

Роль TGF- β в патогенезе в БП. TGF- β 1 является фактором роста тканей, который относится к надсемейству TGF- β . Воспалительные клетки, такие как тромбоциты, макрофаги, миофибробласты, синтезируют TGF- β 1. Посредством связывания с определенными рецепторами, которые экспрессированы на поверхности клеток, вызывается каскад реакций, индуцирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку и ингибированию коллагена-

зы. Кроме этого, TGF- β 1 способен индуцировать собственную продукцию. Всё это приводит к непрерывному циклу синтеза соединительной ткани, патологическим фиброзным изменениям и образованию бляшек. Миостатин (GDF-8 — фактор роста дифференцировки) является важным членом данного семейства, который также играет роль в патогенезе БП. Данный белок вызывает пролиферацию миофибробластов, индуцируя образование новых бляшек, а также уплотняет бляшку, уже образованную за счет TGF- β 1. Повышенная экспрессия миостатина обнаруживается в большинстве бляшек при данной патологии [9]. Кроме этого, обнаружено, что синтез и высвобождение профибротических факторов, таких как ингибитор активатора плазминогена-2, активные формы кислорода, вместе с TGF- β 1 усиливают фиброгенез бляшки. В стадии стабилизации заболевания в бляшке обнаруживаются остеобласты. Бляшка подвергается кальцификации и окостенению, тем самым становится более плотной [10].

Диагностическая визуализация болезни Пейрони

В диагностике фибропластической индурации полового члена наибольшую роль играют тщательный и подробный сбор анамнеза, а также непосредственный осмотр и пальпация полового члена. В свою очередь, методы диагностической визуализации, такие как ультразвуковое исследование (в том числе цветовая доплерография), рентгенография с применением контрастных методик и магнитно-резонансная томография, также служат инструментами для постановки диагноза БП. Необходимость использования описанных методов обусловлена выбором тактики медикаментозного или хирургического лечения, а также потребностью проведения адекватной дифференциальной диагностики [11]. Обзор включает рассмотрение дополнительных методов, расширяющих возможности диагностического процесса в клинической практике или имеющих исключительно научный интерес.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ полового члена является методом выбора для диагностики болезни Пейрони [11]. Сканирование производится высокочастотными датчиками (10

МГц) вдоль вентральной поверхности полового члена. В-режим УЗИ и УЗ-доплерография позволяют характеризовать конфигурацию бляшек, степень их кальцификации, непальпируемые бляшки и сосудистую сеть полового члена при отсутствии лучевой нагрузки. По УЗИ-характеристикам бляшек возможно прогнозировать вероятность прогрессирования или улучшения при БП [12].

При достижении фармакологически индуцированной эрекции фиброзные бляшки визуализируются в виде гиперэхогенных образований с заметной акустической тенью в области белочной оболочки, с утолщением последней. УЗИ крайне чувствительно в отношении выявления кальцинатов, однако для выявления микрокальцинатов требуются более чувствительные датчики и методика пространственного составного сканирования в реальном времени [11]. Немаловажную роль играет возможность установки анатомических взаимоотношений между бляшкой, сосудистыми и нервными структурами. Особое значение имеет цветное доплерографическое исследование полового члена, которое позволяет установить этиологию ЭД, а также выявить субклинические нарушения гемодинамики, которые могут стать причиной послеоперационной ЭД [13].

Кавернозография. Данный метод основывается на введении контрастного вещества в пещеристые тела с последующим выполнением серии рентгенограмм. Данный метод позволяет исключить или подтвердить сосудистую природу ЭД, выявить аномальный венозный отток в месте локализации бляшек при болезни Пейрони [14]. В настоящее время данный метод комбинируется с другими методиками диагностической визуализации ввиду своей высокой лучевой нагрузки и инвазивности. Кавернозография может использоваться при подготовке пациента к оперативному лечению совместно с проведением манометрии для определения давления в пещеристых телах. Данный метод носит название динамической инфузионной кавернозометрии и кавернозографии (ДИКК), однако в современной практике используется редко вследствие риска осложнений и существования методов, не уступающих в своей эффективности [14].

Магнитно-резонансная томография (МРТ).

МРТ не показана в качестве рутинного метода обследования пациентов с нарушением эректильной функции. Однако МРТ позволяет произвести точную анатомическую локализацию и оценку бляшек, особенно на уровне основания ПЧ, что может быть затруднительно при физикальном обследовании или УЗИ вследствие конституциональных особенностей пациента или ЭД [15, 16]. При МРТ бляшки визуализируются в виде локальных или диффузных утолщений белочной оболочки гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ, на T2-ВИ бляшки могут иметь сигнал от гипоинтенсивного до изоинтенсивного. С помощью МРТ возможно определение инвазии бляшек в пещеристые тела или перегородку ПЧ. При МРТ-исследовании с контрастным усилением бляшки могут накапливать контрастирующий агент, что позволяет оценить характер контрастного усиления, который коррелирует со стадией заболевания (активной/воспалительной) [16, 17, 18, 19]. Однако относительно последнего утверждения в настоящее время ведутся дискуссии и единого мнения на этот счет у врачей-радиологов не имеется [20, 21]. Стоит отметить, что на данный момент наиболее целесообразным способом оценки стадии заболевания являются сопоставление данных анамнеза, объективного осмотра в сочетании с рутинными методами диагностической визуализации [12]. МРТ с контрастированием, как и сцинтиграфия (характеристика метода дана ниже), в настоящее время преимущественно используются в научных целях [12]; однако МРТ является перспективным методом, требующим дальнейшего изучения.

МРТ позволяет оценить вовлечение в процесс нервно-сосудистых структур, поражение которых может вносить заметный вклад в развитие ЭД [22]. Некоторыми авторами предлагается использование МРТ в качестве метода контроля ответа на лечение и инструмента планирования оперативного вмешательства [22]. Другим немаловажным достоинством данного метода является возможность проведения дифференциального диагноза между БП и другими причинами фиброзных процессов, эпителиоидной саркомой [20, 23].

Ранее сообщалось, что МРТ слабо чувствительна в обнаружении кальцификации бляшек (особенно микрокальцинатов) [24]. Однако перспективным методом в выявлении кальцифицированных бляшек является специализированный вид МР-последовательностей (изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля, SWI), получаемых на высокопольных аппаратах (3Т) [25]; однако требуется оценка чувствительности и специфичности данного метода по сравнению с УЗИ в выявлении таких изменений. При этом МРТ превосходит УЗИ в качестве метода обнаружения некальцинированных бляшек, что позволяет использовать ее в качестве основного метода в выявлении бляшек на различных стадиях развития [18, 24]. Кроме того, МРТ может рутинно проводиться без медикаментозного стимулирования эрекции, что облегчает использование данного метода в рутинном диагностическом процессе, исключает риски данной процедуры и позволяет преодолевать ограничения, связанные с противопоказаниями к ней [19]. Бесспорным и очевидным превосходством УЗИ над МРТ в диагностике данного заболевания являются экономический и организационный факторы и, по нашему мнению, в настоящее время это единственное его абсолютное преимущество над МРТ.

Таким образом, МРТ имеет все предпосылки для того, чтобы в скором будущем прочно войти в рутинную практику диагностической визуализации пациентов с БП.

Соноэластография. В качестве дополнительных ультразвуковых методов исследования могут использоваться соноэластография в режиме реального времени и соноэластография сдвиговой волны, они позволяют оценить эластические показатели тканей и могут повысить выявляемость непальпируемых, а также не визуализируемых при В-режиме УЗИ бляшек [11].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). МСКТ имеет преимущества перед другими методами в виде высокой чувствительности в выявлении микрокальцинированных бляшек, а также возможности количественной оценки плотностных характеристик бляшек [26]. Тем не менее, из-за несоразмерности получаемой информации и дозы ионизирующего излучения МСКТ не является методом выбора [27].

Сцинтиграфия. Сцинтиграфия с лиофилизированным человеческим IgG, меченным ^{99m}Tc позволяет визуализировать лимфоцитарную инфильтрацию вокруг бляшек, что является возможным свидетельством воспалительного процесса и, как следствие, активной стадии заболевания [12].

Другие методы. Особое место в объективной оценке состояния ПЧ при БП занимает количественное измерение степени деформации ПЧ и смежных показателей, что имеет важное значение в мониторинге прогрессирования заболевания, выборе метода лечения и оценке его эффективности [28]. В качестве «золотого стандарта» для измерения степени деформации ПЧ применяется измерение кривизны ПЧ медицинским работником в условиях медикаментозно-вызванной эрекции с фотодокументацией, что является наиболее точным методом (по сравнению с самостоятельным измерением кривизны пациентом или в условиях вакуумно-индуцированной эрекции) [28]. При этом современный уровень развития технологий предлагает новые и относительно доступные «паравизуализационные» методики оценки различных аспектов степени деформации ПЧ и смежных показателей, поэтому справочная информация о них будет дана в рамках данного обзора. В качестве одной из современных альтернатив вышеописанного «золотого стандарта» было разработано специализированное приложение для смартфонов под названием «University of Washington Peyronie's Examination Network (UWPEN)», оно позволяет пациентам самостоятельно фотографировать ПЧ в домашних условиях, автоматизировано измерять степень его деформации и документировать получаемые результаты; была продемонстрирована клиническая эффективность такого метода [29]. Такой метод может быть полезен в условиях телемедицины и с точки зрения психологических аспектов данной процедуры. Интересным методом является автоматизированное получение 3D-фотографии ПЧ с использованием инфракрасной камеры в сочетании с постпроцессинговой обработкой снимков в программном обеспечении для 3D-моделирования; такой метод дает возможность описания сложного характера деформации ПЧ и точного измерения его объема, однако имеет ограничение в использовании

у пациентов с значительным развитием клетчатки лобковой области; кроме того, данный метод был испробован только на моделях, что требует клинической оценки его эффективности [30].

Таким образом, мы имеем широкую модальность визуализационных диагностических инструментов, позволяющих не только достоверно установить наличие БП и провести дифференциальную

диагностику, но и определить фазу заболевания, уточнить морфологию, структуру, локализацию бляшки и ее взаимоотношение с окружающими структурами, а также наличие и степень ЭД. Однако не все методы широко используются в рутинной практике, их сравнительная характеристика представлена в Таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика методов диагностической визуализации болезни Пейрони

Метод	Применение в практике	Цели исследования и показания
Осмотр с фотодокументацией	Да, рутинный метод	Прямая оценка морфологии ПЧ
УЗИ	Да, рутинный метод	Оценка морфологии, структуры, локализации бляшки и ее взаимоотношения с окружающими структурами, нарушений гемодинамики, прогноза
Кавернозография	Да, редко	Оценка наличия бляшки, этиологии ЭД, аномального венозного оттока
MPT	Да, редко	Оценка морфологии, структуры, локализации бляшки и ее взаимоотношения с окружающими структурами, стадии процесса, эффективности лечения, дифференциальная диагностика, планирование оперативного вмешательства; проведение исследования без медикаментозного стимулирования эрекции
Соноэластография	Да, очень редко	Выявление непальпируемых и не визуализируемых при рутинной УЗИ бляшек; научный интерес
МСКТ	Да, очень редко	Оценка наличия микрокальцинатов
Сцинтиграфия	Нет	Научный интерес; наличие бляшки и активность процесса
Приложение UWPEN	Нет	Самостоятельная автоматическая оценка степени деформации ПЧ и документация результатов пациентом
3D фотография	Нет	Научный интерес; оценка сложного характера деформации ПЧ и точное измерение его объема

Table 1

Comparison of diagnostic imaging methods in Peyronie's disease

Method	Practical application	Study objectives and indications
Inspection with photo documentation	Yes, routine	Direct morphology assessment of penis
US	Yes, routine	Assessment of plaque morphology, structure, localization and its relationship with surrounding structures, hemodynamic disturbances and prognosis
Cavernosography	Yes, rare	Assessment of plaque, ED etiology, abnormal venous outflow

Method	Practical application	Study objectives and indications
MRI	Yes, rare	Evaluation of plaque morphology, structure, localization and its relationship with surrounding structures, process stage, effectiveness of treatment, differential diagnosis, surgical intervention planning; conducting a study without drug-stimulated erection
Sonoelastography	Yes, very rare	Identification of non-palpable and non-visualized plaques during routine ultrasound; scientific interest
CT	Yes, very rare	Microcalcinate assessment
Scintigraphy	No	Scientific interest; plaque presence and process activity
UWPEN App	No	Penis deformation degree independent automatic assessment and documentation of its results by patient
3D Photo	No	Scientific interest; penis complex nature deformation assessment and accurate measurement of its volume

Нехирургические методы лечения

1. Пероральная терапия

Пероральная терапия показана в случае, если наблюдаются определенные условия: активная фаза заболевания, искривление полового члена менее 30 градусов. Если имеется эректильная дисфункция, искривление ПЧ больше 30%, то показано оперативное лечение.

Тамоксифен — селективный модулятор рецепторов эстрогена, применяемый в лечении рака молочной железы, обладает ингибирующим эффектом как на высвобождение TGF фибробластами, так и на TGF-рецепторы. Современные исследования не показали значительных преимуществ в лечение БП тамоксифеном в сравнении с плацебо [31]. Главный эффект Тамоксифена заключается в уменьшении боли, также Тамоксифен в 50% уменьшает искривление ПЧ, способствует умеренному уменьшению размера бляшки.

Витамин Е. Фармакодинамические свойства данного препарата обусловлены антиоксидантным действием и способностью выводить свободные радикалы. Однако в настоящее время использование витамина Е в качестве медикаментозной терапии БП не рекомендуется, ввиду отсутствия влияния на рост бляшки и снятия болевого синдрома [32].

Прокарбазин. Данный препарат относится к группе цитостатиков и иммунодепрессантов.

Исследования показали, что прокарбазин достоверно не влияет на кривизну ПЧ и на рост бляшки, и вместе с тем обладает рядом серьезных побочных эффектов [33].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. Активация оксидом азота посредством ИФДЭ-5 играет роль в улучшении ЭФ, супрессии синтеза коллагена и инициации апоптоза миофибробластов [34]. Рандомизированное клиническое исследование показало, что ударно-волновая терапия в сочетании с тадалафилом в дозировке 5 мг, 1 раз в день улучшает показатели ЭФ, но не имеет значительного воздействия на выраженность деформации ПЧ и размер бляшки [35].

Ингибиторы пролиферации фибробластов — парааминобензоат калия (Potaba). ПАБК повышает активность MAO в тканях, что в свою очередь уменьшает локальный уровень серотонина и, следовательно, фиброгенез. Препарат используется для стабилизации процесса и профилактики увеличения фиброзных бляшек [36].

2. Инъекционная терапия

По сравнению с пероральной терапией инъекционная терапия позволяет достичь адекватной концентрации действующего вещества во внеклеточном пространстве белочной оболочки, пораженной БП. Однако данные об эффективности данной терапии по сравнению с пероральной неоднозначны.

Глюкокортикостероиды. Данная группа препаратов была впервые применена для лечения БП в 50-х годах прошлого столетия с многообещающими результатами, которые были обусловлены угнетением синтеза коллагена и подавлением циклооксигеназы А2 [37]. Несмотря на это, были получены данные о побочных эффектах, таких как усиление фиброза и местная атрофия тканей. Учитывая отсутствие убедительной доказательной базы, глюкокортикостероиды к лечению болезни Пейрони не рекомендуются [38].

Интерферон альфа-2бета (ИФНа-2b). В 1991 году Dupcap и соавт. показали, что ИФН стимулирует фибринолиз посредством угнетения пролиферации фибробластов, уменьшая уровень коллагена в экстрацеллюлярном матриксе и увеличивая содержание коллагеназ в бляшке [39]. Также были опубликованы результаты плацебо контролируемого многоцентрового исследования, в котором приняли участие 117 мужчин с БП, которым дважды в неделю проводились инъекции ИФН в течение 12 недель. В данной группе среднее уменьшение девиации составило 13 градусов по сравнению с 4 градусами в плацебо группе. Купирование болевого синдрома было зафиксировано в 67% случаев в терапевтической группе и в 28% случаев в плацебо группе [40]. В свою очередь Inal и др. показали отсутствие статистической значимости между монотерапией ИФН, пероральным использованием витамином Е и комбинированной терапией [41]. В недавних исследованиях предположено, что ИФНа-2b улучшает гемодинамику, что было подтверждено улучшением ЭФ [42], доказано влияние на размер бляшки. Таким образом, применение ИФН является противоречивым и требует изучения на большей когорте пациентов.

Клостридиальная коллагеназа (КК). Коллагеназа *Clostridium histolyticum* является первым методом лечения, одобренным FDA. КК также зарегистрирована как препарат для лечения контрактуры Дюпюитриена, состояния, имеющего общий патогенез с БП. КК применяется у мужчин со стабильной стадией БП и девиацией от 30 до 90 градусов.

Было обнаружено, что КК селективно воздействуют на коллаген типа I и III, которые играют ве-

дущую роль в развитии болезни Пейрони. Инъекции КК приводят к разрушению коллагена в бляшке при БП [43]. При этом иммунологических или аллергических реакций при применении данного препарата выявлено не было [44].

КК – это первый зарегистрированный препарат для нехирургического лечения БП, способствующий значительному уменьшению эректильной деформации. Однако докладывалось о серьезных побочных эффектах у 1% пациентов в виде разрыва белочной оболочки, а также о менее опасных в виде гематомы, отека и боли в области инъекции [45].

Верапамил. Блокатор кальциевых каналов, верапамил, оказывает тормозящее влияние на рост фиброзной бляшки благодаря активации экстрацеллюлярной коллагеназы. В рандомизированном исследовании Rehman et al. показали значительное уменьшение деформации ПЧ на фоне терапии верапамилом, а также уменьшение болевого синдрома [46]. Напротив, Shirazi et al. доложили об отсутствии достоверной разницы в исследуемой группе по сравнению с плацебо [47].

3. Ударно-волновая терапия

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (УВТ) была впервые описана в лечении Болезни Пейрони в 1996 году. Принцип терапии заключается в направлении ударных волн в область бляшки, вызывая ее повреждение, абсорбцию и увеличение васкуляризации в данном участке ткани [48, 49]. Метаанализ 17 исследований показал, что использование УВТ улучшает сексуальную и эректильную функцию, а также способствует уменьшению боли [50]. Однако этот же метаанализ не выявил данных за уменьшение размера бляшки либо в исправлении искривления. В 2009 году было проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 100 пациентов. В течение 4 недель по отношению к ним применялась УВТ либо использовался выключенный аппарат в качестве плацебо [51]. Как было установлено в ранее опубликованных метаанализах, отмечалось уменьшение боли, улучшение эректильной дисфункции и другие субъективные данные, однако достоверных данных за уменьшение бляшки и степени деформа-

ции не было выявлено [52]. Общеизвестное мнение Международной ассоциации сексуальной медицины в 2010 году и Американской ассоциации урологов носит рекомендательный характер УВТ в качестве купирования болевого синдрома, ассоциированного с болезнью Пейрони, однако опровергает использование данной терапии в лечении искривления полового члена и уменьшения размера бляшки.

Хирургические методы лечения

Хирургическое лечение является золотым стандартом лечения эректильной деформации ПЧ у пациентов со стабильным течением БП и признаками ЭД. Хирургическая коррекция рекомендована при продолжительности заболевания более 12 месяцев и стабильной фазе заболевания более 6 месяцев, а также при отсутствии болевого синдрома. Об успешных результатах хирургического лечения сообщали С.И. Гамидов и соавторы [53]. В исследовании приняли участие 342 больных с БП. Оценка отдаленных результатов продемонстрировала высокую удовлетворенность пациентов после корпоропластики, в то время как негативная оценка в большей степени была обусловлена коморбидной патологией. Это, в свою очередь, диктует необходимость учета факторов риска и сопутствующих заболеваний.

1. Пликационные техники

Пликация белочной оболочки — операции, укорачивающие белочную оболочку. Одной из первых техник пликации была техника по Nesbit. Она была впервые описана Несбитом в 1965 году для лечения врожденных деформаций, называемых хордами: выполняется поперечное иссечение белочной оболочки на выпуклой части ствола ПЧ, приблизительно 1 мм на каждые 10 градусов кривизны. Но только в 1979 году данная техника была использована для лечения БП.

В дальнейшем последовало множество модификаций оригинальной классической операции Nesbit. В 1997 году Rehman описал новую технику с частичным удалением поверхностного слоя белочной оболочки вместо традиционного клиновидного иссечения, что уменьшило кровотечение,

повреждение пещеристых тел, улучшило адгезию плицируемых слоев [54]. Техника Yachia включает скальпирование ПЧ, продольное рассечение белочной оболочки на стороне противоположной бляшке, края сопоставляются горизонтально (соответственно принципу Heineke Mikulicz), что приводит к укорочению стороны противоположной бляшке и выпрямлению пениса.

Обе техники Nesbit и Yachia ассоциированы с некоторой потерей тактильной чувствительности и ЭД. Считается, что это может быть связано с повреждением сосудисто-нервного пучка или нарушением целостности пещеристых тел [55]. Другая пликационная техника была популяризирована Gholani и Lue в 2002 году — 16—24-точечный шов. Методика заключается в распределении одиночных узлов натяжения вдоль ствола пениса, это снижает риск разрыва оболочки и обеспечивает уменьшение дискомфорта для пациента, а также снижает частоту рецидивов [56].

Модифицированная пликационная техника Nesbit была представлена П.А. Щеплевым, преимущество которой состоит в дополнительной пликации белочной оболочки в случаях, когда искривление ПЧ идет в нескольких направлениях, но одно из них наиболее выражено. Об успешности применения данного метода сообщали С.Н. Калинина и соавторы, продемонстрировав полную удовлетворенность больными результатами лечения, отсутствие боли и сохранность эректильной функции [57].

2. Графтинг-техники

В наиболее тяжелых случаях (кривизна ПЧ более 60 градусов) графтинг-техники применяются с целью сохранения или восстановления длины ПЧ [58]. При данном методе требуется рассечение бляшки или частичное ее иссечение в точке максимального искривления ПЧ. При натяжении возникает дефект белочной оболочки, который может быть закрыт различными аутологичными или не аутологичными трансплантатами. В сущности, выпрямление достигается посредством растяжения или удлинения вогнутой стороны ПЧ.

Хирургический доступ. Хирургические доступы схожи для всех графтинг техник при БП. Произво-

дится субкоронарный циркулярный разрез с последующим скальпированием до основания ПЧ с целью обнажения ствола. Также для выведения ствола возможен срединный вентральный или дорзальный доступы. Фасция Бука вскрывается билатерально параллельно уретре, производится тщательная диссекция и мобилизация сосудисто-нервного пучка. При наличии деформации в виде песочных часов латеральная диссекция сосудисто-нервного пучка является предпочтительной для лучшей визуализации белочной оболочки. Для того чтобы точно определить место максимального искривления, инициируется искусственная эрекция посредством введения физиологического раствора в пещеристые тела или назначения вазоактивных препаратов. Далее производится рассечение или парциальное иссечение бляшки в точке максимального искривления на вогнутой стороне. Рассечение бляшки может быть выполнено посредством простого поперечного разреза белочной

оболочки. Однако наиболее часто выполняется Н- или двойной Y-образный разрез, особенно у пациентов с деформацией в виде песочных часов [59]. При частичном иссечении бляшки обычно выполняется иссечение части белочной оболочки в форме эллипса в месте максимального искривления, что приводит к раскрытию дефекта в латеральном направлении [60]. Очень важно не повредить подлежащую пещеристую ткань и вено-окклюзивный механизм, т.к. в послеоперационном периоде есть риск развития ЭД. Далее определяется размер выбранного трансплантата, который должен соответствовать размеру дефекта, а затем выполняется фиксация трансплантата непрерывным швом. Если в качестве трансплантата используется коллагеновая губка, то ушивания дефекта не требуется [61]. Искусственная эрекция повторяется для проверки герметичности и надлежащей коррекции эректильной деформации. Фасция Бука и кожа ушивается обычным способом.

Таблица 2

Виды трансплантатов

Аутологичные трансплантаты	Вена
	Кожа
	Влагалищная оболочка
	Белочная оболочка
	Буккальная слизистая
	Слизистая языка
Аллогенные трансплантаты	Fascia lata
	Кожа
	Перикард
	Fascia lata
	Твердая оболочка
Ксенотрансплантаты или синтетические трансплантаты	Амниотическая мембрана
	Бычий перикард
	Подслизистый слой тонкого кишечника свиньи
	Свиная кожа
	Коллагеновая губка

Table 2

Types of grafts

Autologous grafts	Vein
	Skin
	Tunica vaginalis
	Tunica albuginea
	Buccal mucosa
	Tongue mucosa
Allogeneic grafts	Fascia lata
	Skin
	Pericardium
	Fascia lata
	Fibrous tunic
Xenografts or synthetic grafts	Amniotic membrane
	Bovine pericardium
	Pig's small intestine submucosa
	Pig skin
	Collagen sponge

3. Фаллоэндопротезирование

Пациентам с рефрактерной ЭД и/или сложной деформацией показано фаллоэндопротезирование с возможными дополнительными интраоперационными процедурами (ремоделирование, пликация или графтинг) [62].

Реабилитация после хирургического лечения

В послеоперационном периоде пациентам показан половой покой в течение 4—6 недель [62]. На данный момент нет достоверных данных по оптимальному протоколу реабилитации в послеоперационном периоде. Несмотря на ограниченное количество данных, послеоперационная реабилитация рекомендуются с целью профилактики послеоперационной ЭД, усиленное восстановление ЭФ уменьшает риск уменьшения длины ПЧ после операции [63]. Рекомендовано начинать массаж и вытяжение ПЧ на 2—4 неделе после операции с продолжительностью от 4 недель до 3 месяцев. Назначение ингибиторов ФДЭ-5 на ночь снижает риск послеоперационной ЭД, вытягивает половой член и улучшает оксигенацию в области трансплантата [63]. Данную терапию следует назначать на 7—10 день после операции и продолжать в течение как минимум 6 недель. Считается, что использование вакуум-экстендеров снижает риск укорочения ПЧ после операции. Тракционную терапию рекомендовано начинать на 2—3 неделе после операции, проводить ежедневно в течение 2—8 часов на протяжении 8 месяцев [64]. Особый интерес представляет использование ударно-волновой терапии, которая позволяет достоверно улучшить ЭФ, повысить удовлетворенность половым актом и увеличить чувствительность к ингибиторам ФДЭ-5, а также уменьшить проявление болевого синдрома [65]. Схожие результаты отразили в своем исследовании А.Т. Терешин и соавторы, изучая УВТ в отношении ЭД при хроническом простатите [66].

Заключение

На сегодняшний день фибропластическая индурация ПЧ остается актуальной проблемой, так как отсутствует единая концепция понимания этио- и патогенетических механизмов развития данного заболевания. Учитывая все вышеизложенное, основополагающим является ранняя диагностика, потому что лечение в дебюте заболевания улучшает как прогноз, так и качество жизни пациента. Для этих целей рекомендуется проведение УЗИ диагностики каждому пациенту с БП, индивидуально и по показаниям — проведение МРТ. При этом МРТ имеет все предпосылки для того, чтобы в скором будущем прочно войти в рутинную практику диагностической визуализации пациентов с БП. Не стоит забывать о спектре современных методов морфометрической оценки полового члена. Пероральная терапия не влияет на размер бляшки и степень искривления полового члена, применяется только в активной фазе заболевания и имеет цель стабилизировать процесс. Ударно-волновая терапия также не влияет на размер бляшки, однако оказывает положительный эффект в отношении выраженности болевого синдрома и эректильной функции. Инъекционная терапия клостридиальной коллагеназой на данный момент является наиболее эффективным методом нехирургического лечения. Хирургические методы лечения БП показаны пациентам со стабильной фазой, выраженной деформацией, а также в случаях неэффективности консервативной терапии. Ввиду большого спектра видов лечения выбор следует делать персонализировано, исходя из индивидуальных особенностей пациента, данных диагностической визуализации, течения заболевания и желаемого результата, а также сопутствующих заболеваний.

Библиографический список

1. *Щеплев П.А. и др.* Клинические рекомендации. Болезнь Пейрони // Андрология и генитальная хирургия. 2007. № 1. С. 55—58.
2. *Hellstrom W.J. G. et al.* Self-report and clinical response to peyronie's disease treatment: peyronie's disease questionnaire results from 2 large double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies // Urology. 2015. Т. 86. № 2. Р. 291—299.

3. *Mulhall J.P. et al.* Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening // *The Journal of urology*. 2004. T. 171. № 6. Part 1. C. 2350—2353.
4. *Dolmans G.H. et al.* WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease // *The journal of sexual medicine*. 2012. T. 9. № 5. P. 1430—1434.
5. *Lue, T.F.* Peyronie's disease. An anatomically-based hypothesis and beyond / T.F. Lue // *International Journal of Impotence Research*. 2002. № 14. P. 411—13.
6. *Bivalacqua T.J. et al.* Evaluation of nitric oxide synthase and arginase in the induction of a Peyronie'slike condition in the rat // *Journal of andrology*. 2001. T. 22. № 3. P. 497—506.
7. *Stewart S. et al.* Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease // *The Journal of urology*. 1994. T. 152. № 1. C. 105—106.
8. *Balza E. et al.* Transforming growth factor β regulates the levels of different fibronectin isoforms in normal human cultured fibroblasts // *FEBS letters*. 1988. T. 228. № 1. P. 42—44.
9. *Cantini L.P. et al.* Profibrotic role of myostatin in Peyronie's disease // *The journal of sexual medicine*. 2008. T. 5. № 7. C. 1607—1622.
10. *El-Sakka A. I. et al.* The pathophysiology of Peyronie's disease // *Arab journal of urology*. 2013. T. 11. № 3. P. 272—277.
11. *Bertolotto M., Coss M., Neumaier C.E.* US evaluation of patients with Peyronie's disease // *Color Doppler US of the Penis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008. P. 61—69.
12. *Chen J.Y., Hockenberry M.S., Lipshultz L.I.* Objective assessments of Peyronie's disease // *Sexual medicine reviews*. 2018. T. 6. № 3. P. 438—445.
13. *Montorsi F. et al.* Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease // *The Journal of urology*. 2000. T. 163. № 6. P. 1704—1708.
14. *Andresen R., Wegner H.E., Miller K., Banzer D.* Imaging modalities in Peyronie, s disease. An intrapersonal comparison of ultrasound sonography, X-ray in mammography technique, computerized tomography, and nuclear magnetic resonance in 20 patients // *EurUrol* 1998; 34:128—34; discussion 135.
15. *Kalokairinou K. et al.* US imaging in Peyronie's disease // *Journal of clinical imaging science*. 2012. T. 2. P. 22—8.
16. *Hauck E.W. et al.* Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease — a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation // *European urology*. 2003. T. 43. № 3. P. 293—300.
17. *Аляев Ю.Г. и др.* Комбинированная терапия фибропластической индурации полового члена // *Андрология и генит. хирургия*. 2003. № 2. C. 41—42.
18. *Alhammadi A. et al.* The utility of MRI of the penis in the management of Peyronie disease // *European Urology Supplements*. 2018. T. 17. № 2. C. e1311-e1312.
19. *Parker III R.A. et al.* MR imaging of the penis and scrotum // *Radiographics*. 2015. T. 35. № 4. P. 1033—1050.
20. *Pretorius E.S. et al.* MR imaging of the penis // *Radiographics*. 2001. T. 21. № . suppl_1. T. S283-S298.
21. *Bertolotto M. et al.* Painful penile induration: imaging findings and management // *Radiographics*. 2009. T. 29. № 2. T. 477—493.
22. *Tu L.H. et al.* MRI of the penis: indications, anatomy, and pathology // *Current problems in diagnostic radiology*. 2018.
23. *Sirikci A. et al.* Penile epithelioid sarcoma: MR imaging findings // *European radiology*. 1999. T. 9. № 8. T. 1593—1595.
24. *Vossough A., Pretorius E.S., Siegelman E.S., Ramchandani P, Banner MP.* Magnetic resonance imaging of the penis. *Abdom Imaging* 2002. T. 27. P. 640—59.
25. *Wang H.J. et al.* Diagnostic value of high-field MRI for Peyronie's disease // *Zhonghua nan ke xue= National journal of andrology*. 2016. T. 22. № 9. C. 787—791.
26. *Jordan G.H., Angermeier K.W.* Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: Correlation with postoperative results // *J Urol* 1993. T. 150. P. 1138—42.
27. *Chen T.Y., Zahran A.R., Carrier S.* Penile curvature associated with scleroderma // *Urology*. 2001. T. 58. P. 282—6.
28. *Nehra A. et al.* Peyronie's disease: AUA guideline // *The Journal of urology*. 2015. T. 194. № 3. C. 745—753.
29. *Hsi R.S. et al.* Validity and Reliability of a Smartphone Application for the Assessment of Penile Deformity in Peyronie's Disease // *The journal of sexual medicine*. 2013. T. 10. № 7. C. 1867—1873.
30. *Margolin E.J. et al.* Three-dimensional photography for quantitative assessment of penile volume-loss deformities in Peyronie's disease // *The journal of sexual medicine*. 2017. T. 14. № 6. C. 829—833.
31. *Teloken C. et al.* Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease // *The Journal of urology*. 1999. T. 162. № 6. C. 2003—2005.
32. *Safarinejad MR, Hosseini SY and Kolahi AA:* Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2007. T. 178.4 Pt 11398.
33. *Bystrom J.:* Induration penis plastica. Experience of treatment with procarbazine Natulan. *Scand J Urol Nephrol*. 1976. T. 10. P. 121—5.

34. *Hauck E.W. et al.* A critical analysis of nonsurgical treatment of Peyronie's disease // *European Urology*. 2006. Т. 49. № 6. С. 987—997.
35. *Palmieri A. et al.* Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial // *International journal of andrology*. 2012. Т. 35. № 2. С. 190—195.
36. *Weidner W., Hauck E.W., Schnitker J.* For the Peyronie's Disease Study Group of German Urologists, authors. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study // *Eur Urol*. 2005. Vol. 47. P. 530—535.
37. *Ralph D., Gonzalez-Cadavid N., Mirone V., et al.* The management of Peyronie's disease: EVIDENCE-based 2010 guidelines. *J Sex Med* // 2010. V. 7. P. 2359—2374.
38. *Serefoglu E.C., Hellstrom W.J.* Treatment of Peyronie's disease: 2012 update // *Curr Urol Rep*. 2011. V. 12. P. 444—452.
39. *Duncan M.R., Berman B., Nseyo U.O.* Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma // *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1991. Т. 25. № 2. P. 89—94.
40. *Hellstrom W.J. G. et al.* Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon α -2b for minimally invasive treatment for Peyronie's disease // *The Journal of urology*. 2006. Т. 176. № 1. С. 394—398.
41. *Inal T., Tokatli Z., Akand M., Ozdiler E., Yaman O.* Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006. Т. 67. P. 1038—1042.
42. *Kendirci M. et al.* The Impact of Intralesional Interferon α 2b Injection Therapy on Penile Hemodynamics in Men with Peyronie's Disease // *The journal of sexual medicine*. 2005. Т. 2. № 5. С. 709—715.
43. *Gelbard M. et al.* Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies // *The Journal of urology*. 2013. Т. 190. № 1. С. 199—207.
44. *Gelbard M. et al.* Baseline characteristics from an ongoing phase 3 study of collagenase clostridium histolyticum in patients with Peyronie's disease // *The journal of sexual medicine*. 2013. Т. 10. № 11. С. 2822—2831.
45. *Gelbard M., Lipshultz L.I., Tursi J., Smith T., Kaufman G., Levine L.A.* Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum in patients with Peyronie disease // *J Urol* 2012. Т. 187 P. 2268—2274.
46. *Rehman J., Benet A. and Melman A.*: Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study // *Urology* 1998. Т. 51: 4620—5.
47. *Shirazi M., Haghpanah A.R., Badiie M. et al*: Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study // *Int Urol Nephrol*. 2009; 41: 3467—71.
48. *Pendleton C., Wang R.* Peyronie's disease: current therapy // *Transl Androl Urol*. 2013; 2(3): 15—23
49. *Hauck E.W., Mueller U.O., Bschleipfer T., Schmelz H.U., Diemer T., Weidner W.* Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials // *J Urol*. 2004;171(2 pt 1): 740—745.
50. *Nehra A., Alterowitz R., Culkin D.J., et al*; American Urological Association Education and Research, Inc. Peyronie's disease: AUA guideline // *J Urol*. 2015;194(3):745—753.
51. *Palmieri A., Imbimbo C., Longo N., et al.* A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease // *Eur Urol*. 2009; 56(2) : 363—370.
52. *Ralph D., Gonzalez-Cadavid N., Mirone V., et al.* The management of Peyronie's disease: EVIDENCE-based 2010 guidelines // *J Sex Med*. 2010; 7(7) : 2359—2374.
53. *Гамидов С.И. и др.* Отдаленные результаты корпоропластики при болезни Пейрони // *Андрология и генитальная хирургия*. 2018. Т. 19. № 4. С. 39—45.
54. *Rehman J. et al.* Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication) // *The Journal of urology*. 1997. Т. 157. № 4. С. 1288—1291.
55. *Serefoglu E.C., Hellstrom W.J.G.* Treatment of Peyronie's disease: 2012 update // *Current urology reports*. 2011. Т. 12. № . 6. С. 444—452.
56. *Gholami S.S., Lue T.F.* Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients // *The Journal of urology*. 2002. Т. 167. № 5. С. 2066—2069.
57. *Калинина С.Н. и др.* Хирургическое лечение Болезни Пейрони // *Урологические ведомости*. 2018. Т. 8. № 2. С. 22—28.
58. *Ralph D. et al.* The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines // *The journal of sexual medicine*. 2010. Т. 7. № 7. С. 2359—2374.
59. *Egydio P.H., Lucon A.M., Arap S.* A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles // *BJU international*. 2004. Т. 94. № 7. С. 1147—1157.
60. *Chung E. et al.* Evidence-based management guidelines on Peyronie's disease // *The journal of sexual medicine*. 2016. Т. 13. № 6. С. 905—923.

61. *Garaffa G. et al.* Longterm results of reconstructive surgery for Peyronie's disease // *Sexual medicine reviews*. 2015. Т. 3. № 2. С. 113—121.
62. *Chung E. et al.* Fiveyear followup of Peyronie's graft surgery: Outcomes and patient satisfaction // *The journal of sexual medicine*. 2011. Т. 8. № 2. С. 594—600.
63. *Brant W.O. et al.* Surgical Atlas Correction of Peyronie's disease: plaque incision and grafting // *BJU international*. 2006. Т. 97. № 6. С. 1353—1360.
64. *Levine L.A., Burnett A.L.* Standard operating procedures for Peyronie's disease // *The journal of sexual medicine*. 2013. Т. 10. № 1. С. 230—244.
65. *Гамидов С.И. и др.* Новый вид ударно-волновой терапии (линейная) в лечении тяжелых форм эректильной дисфункции (пилотное исследование) // *Фарматека*. 2016. № 3. С. 84—87.
66. *Терешин А.Т., Неделько Д.Е., Лазарев И.Л.* Ударно-волновая терапия в лечении больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2014. № 1.
9. *Cantini L.P. et al.* Profibrotic role of myostatin in Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(7):1607—22.
10. *El-Sakka A.I. et al.* The pathophysiology of Peyronie's disease. *Arab journal of urology*. 2013; 11(3): 272—7.
11. *Bertolotto M., Coss M., Neumaier C.E.* US evaluation of patients with Peyronie's disease. *Color Doppler US of the Penis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008. p 61—69.
12. *Chen J.Y., Hockenberry M.S., Lipshultz L.I.* Objective assessments of Peyronie's disease. *Sexual medicine reviews*. 2018; 6(3):438—45.
13. *Montorsi F. et al.* Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2000;163(6):1704—8.
14. *Andresen R, Wegner HE, Miller K, Banzer D.* Imaging modalities in Peyronie, s disease. An intrapersonal comparison of ultrasound sonography, X-ray in mammography technique, computerized tomography, and nuclear magnetic resonance in 20 patients. *EurUrol* 1998; 34:128—34; discussion 135.
15. *Kalokairinou K. et al.* US imaging in Peyronie's disease. *Journal of clinical imaging science*. 2012; 2:22—8.
16. *Hauck E.W. et al.* Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease — a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. *European urology*. 2003; 43(3):293—300.
17. *Alyaeв Y.G. et al.* Combined therapy of fibroplastic induction of the penis. *Andrology and Genit. surgery*. 2003; 2:41—2.
18. *Alhammadi A. et al.* The utility of MRI of the penis in the management of Peyronie disease. *European Urology Supplements*. 2018; 17(2): e1311-e1312.
19. *Parker III R. A. et al.* MR imaging of the penis and scrotum. *Radiographics*. 2015; 35(4):1033—50.
20. *Pretorius E.S. et al.* MR imaging of the penis. *Radiographics*. 20019; 21. suppl_1: S283-S298.
21. *Bertolotto M. et al.* Painful penile induration: imaging findings and management. *Radiographics*. 2009; 29(2):477—93.
22. *Tu L.H. et al.* MRI of the penis: indications, anatomy, and pathology. *Current problems in diagnostic radiology*. 2018. p.156.
23. *Sirikci A. et al.* Penile epithelioid sarcoma: MR imaging findings. *European radiology*. 1999; 9(8):1593—95.
24. *Vossough A., Pretorius E.S., Siegelman E.S., Ramchandani P., Banner M.P.* Magnetic resonance imaging of the penis. *Abdom Imaging* 2002; 27:640—59.
25. *Wang H.J. et al.* Diagnostic value of high-field MRI for Peyronie's disease. *Zhonghua nan ke xue= National journal of andrology*. 2016; 22(9):787—91.
26. *Jordan G.H., Angermeier K.W.* Preoperative evaluation of

References

1. *Schepelev P.A. et al.* Clinical recommendations peyroni's disease. *Andrology and genital surgery*. 2007; 1 : 55—8.
2. *Hellstrom W.J. G. et al.* Self-report and clinical response to peyronie's disease treatment: peyronie's disease questionnaire results from 2 large double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Urology*. 2015; 86(2) : 291—9.
3. *Mulhall J.P. et al.* Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *The Journal of urology*. 2004; 171(6); 2350—3.
4. *Dolmans G.H. et al.* WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2012; 9(5) : 1430—4.
5. *Lue, T.F.* Peyronie's disease. An anatomically-based hypothesis and beyond / T.F. Lue. *International Journal of Impotence Research*. 2002;14: 411—3.
6. *Bivalacqua T.J. et al.* Evaluation of nitric oxide synthase and arginase in the induction of a Peyronie's-like condition in the rat. *Journal of andrology*. 2001;22(3):497—506.
7. *Stewart S. et al.* Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 1994;152(1):105—6.
8. *Balza E. et al.* Transforming growth factor β regulates the levels of different fibronectin isoforms in normal human cultured fibroblasts. *FEBS letters*. 1988; 228(1):42—4.

- erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: Correlation with postoperative results. *J Urol* 1993; 150:1138—42.
27. Chen T.Y., Zahran A.R., Carrier S. Penile curvature associated with scleroderma. *Urology* 2001; 58:282—6.
 28. Nehra A. et al. Peyronie's disease: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2015; 194(3):745—53.
 29. Hsi R.S. et al. Validity and Reliability of a Smartphone Application for the Assessment of Penile Deformity in Peyronie's Disease. *The journal of sexual medicine*. 2013; 10(7):1867—73.
 30. Margolin E.J. et al. Three-dimensional photography for quantitative assessment of penile volume-loss deformities in Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2017;14(6):829—33.
 31. Teloken C. et al. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 1999; 162(6):2003—5.
 32. Safarinejad M.R., Hosseini S.Y. and Kolahi A.A.: Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2007; 178:4 Pt 11398.
 33. Bystrom J.: Induration penis plastica. Experience of treatment with procarbazine Natulan. *Scand J Urol Nephrol*. 1976; 10: 121—5.
 34. Hauck E.W. et al. A critical analysis of nonsurgical treatment of Peyronie's disease. *European Urology*. 20069; 49(6):987—97.
 35. Palmieri A. et al. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *International journal of andrology*. 2012; 35(2):190—5.
 36. Weidner W., Hauck E.W., Schnitker J. For the Peyronie's Disease Study Group of German Urologists, authors. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol*. 2005; 47:530—5.
 37. Ralph D., Gonzalez-Cadavid N., Mirone V., et al. The management of Peyronie's disease: EVIDENCE-based 2010 guidelines. *J Sex Med*. 2010; 7(7):2359—2374.
 38. Serefoglu E.C., Hellstrom W.J. Treatment of Peyronie's disease: 2012 update. *Curr Urol Rep*. 2011; 12:444—452.
 39. Duncan M.R., Berman B., Nseyo U.O. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1991;25(2):89—94.
 40. Hellstrom W.J. G. et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon α -2b for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2006; 176(1):394—8.
 41. Inal T., Tokatli Z., Akand M., Ozdiler E., Yaman O. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology*. 2006; 67:1038—42.
 42. Kendirci M. et al. The Impact of Intralesional Interferon α 2b Injection Therapy on Penile Hemodynamics in Men with Peyronie's Disease. *The journal of sexual medicine*. 2005; 2(5):709—15.
 43. Gelbard M. et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *The Journal of urology*. 2013; 190(1):199—207.
 44. Gelbard M. et al. Baseline characteristics from an ongoing phase 3 study of collagenase clostridium histolyticum in patients with Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(11):2822—31.
 45. Gelbard M., Lipshultz L.I., Tursi J., Smith T., Kaufman G., Levine L.A. Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum in patients with Peyronie disease. *J Urol*. 2012; 187:2268—2274.
 46. Rehman J., Benet A. and Melman A.: Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology*. 1998; 51: 4620—5.
 47. Shirazi M., Haghpanah A.R., Badiie M. et al: Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41: 3467—71.
 48. Pendleton C., Wang R. Peyronie's disease: current therapy. *Transl Androl Urol*. 2013;2(3):15—23.
 49. Hauck E.W., Mueller U.O., Bschleipfer T., Schmelz H.U., Diemer T., Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials. *J Urol*. 2004; 171(2 pt 1): 740—5.
 50. Nehra A., Alterowitz R., Culkin D.J., et al; American Urological Association Education and Research, Inc. Peyronie's disease: AUA guideline. *J Urol*. 2015; 194(3):745—53.
 51. Palmieri A., Imbimbo C., Longo N., et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol*. 2009; 56(2):363—70.
 52. Ralph D., Gonzalez-Cadavid N., Mirone V., et al. The management of Peyronie's disease: EVIDENCE-based 2010 guidelines. *J Sex Med*. 2010; 7(7):2359—74.
 53. Hamidov S.I. et al. Long-term results of corporoplasty in

- Peyronie's disease. *Andrology and genital surgery*. 2018; 19(4):39—45.
54. *Rehman J. et al.* Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *The Journal of urology*. 1997; 157(4):1288—91.
 55. *Serefoglu E.C., Hellstrom W.J.G.* Treatment of Peyronie's disease: 2012 update. *Current urology reports*. 2011; 12(6):444—52.
 56. *Gholami S.S., Lue T.F.* Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *The Journal of urology*. 2002; 167(5):2066—9.
 57. *Kalinina S.N. et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease. *Urological statements*. 2018; 8(2):22—8. (In Russ.)
 58. *Ralph D. et al.* The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *The journal of sexual medicine*. 2010; 7(7):2359—74.
 59. *Egydio P.H., Lucon A.M., Arap S.* A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU international*. 2004; 94(7):1147—57.
 60. *Chung E. et al.* Evidence-based management guidelines on Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2016; 13(6):905—23.
 61. *Garaffa G. et al.* Long-term results of reconstructive surgery for Peyronie's disease. *Sexual medicine reviews*. 2015; 3(2):113—21.
 62. *Chung E. et al.* Five year follow up of Peyronie's graft surgery: Outcomes and patient satisfaction. *The journal of sexual medicine*. 2011; 8(2):594—600.
 63. *Brant W.O. et al.* Surgical Atlas Correction of Peyronie's disease: plaque incision and grafting. *BJU international*. 2006; 97(6):1353—60.
 64. *Levine L.A., Burnett A.L.* Standard operating procedures for Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2013; 10(1):230—44.
 65. *Gamidov S.I. et al.* A new type of shock wave therapy (linear) in the treatment of severe forms of erectile dysfunction (pilot study). *Farmateka*. 2016; 3;84—97 (In Russ.).
 66. *Tereshin A.T., Nedelko D.E., Lazarev I.L.* Shock wave therapy in the treatment of patients with chronic prostatitis with erectile dysfunction. *Bulletin of new medical technologies*. Electronic edition. 2014. № 1 (In Russ.)

Ответственный за переписку: Вердиев Рафик Видади оглы — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, E-mail: verdievrafik@gmail.com

Касенова Б.Ж. SPIN-код: 2027—0910; ORCID ID: 0000—0003—4673—589X

Волобуев Д.И. SPIN-код: 5420—0283; ORCID ID: 0000—0002—1254—5898

Еркович А.А. SPIN-код: 1718—4268; ORCID ID: 0000—0002—0929—336X

Тулупов А.А. SPIN-код: 6630—8720; ORCID ID: 0000—0002—1277—4113

Corresponding Author: Verdiev Rafik Vidadi ogly — clinical resident of The Department of radiodiagnostics and therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Ostrovityanova str. 1, Moscow.

E-mail: verdievrafik@gmail.com

Verdiev R.V. ORCID ID: 0000—0002—4302—792X

Kasanova B.G. ORCID ID: 0000—0003—4673—589X

Notov I.K. ORCID ID: 0000—0001—6622—4232

Volobuev D.I. ORCID ID: 0000—0002—1254—5898

Aliev U.M. ORCID ID: 0000—0002—5599—0000

Mikhailova S.E. ORCID ID: 0000—0003—0486—5688

Erkovich A.A. ORCID ID: 0000—0002—0929—336X

Tulupov A.A. ORCID ID: 0000—0002—1277—4113



DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-26-37

Analysis of the vascular abnormalities of the patients with ankle joint mild osteoarthritis

A.O. Mombekov¹, N.I. Karpovich¹, O.A. Dogotar¹, A.V. Dergunov², N.B. Zagorodnyi¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint- Petersburg, Russian Federation

Abstract. The vascular factor is one of the leading pathogenesis factors in the formation of ankle joint osteoarthritis. Dystrophic and sclerotic changes in the joint tissues develop as a result of blood flow decrease. These mechanisms understanding will allow to plan treatment and rehabilitation measures, as well as predict and prevent complications. The purpose of the work is to study hemodynamic parameters in the main lower leg arteries of the in patients in follow-up period of mild ankle joint osteoarthritis. Two groups of patients were examined. The first group — 82 patients with mild ankle joint osteoarthritis in the follow-up period (10 years) and the second group — control (healthy) group of 58 people without ankle joint osteoarthritis. Duplex scan of the main lower leg arteries was performed to all the patients. The state of arteries and hemodynamic parameters were evaluated. Excell and STATISTICA 10.0 programs were used for statistical data processing. In patients with follow-up of mild ankle joint osteoarthritis, the diameter of the arteries did not differ from the control group. In patients with mild ankle joint osteoarthritis the thickness of the Intima-media complex in the lower leg arteries and walls pulsation were significantly higher than those in patients of the control group ($p < 0.05$). Analysis of hemodynamic parameters in patients with ankle joint osteoarthritis revealed an increase in the linear velocity of blood flow with a further tendency to normalization and even decrease in the follow-up compared with the control group. Signs of perfusion difficulty that accompanied the development of high blood pressure syndrome in the lower leg arteries were observed in 122 (67.0%) patients, and the signs of perfusion difficulty were bilateral in most of the cases (86.9%). Stenosis, deformation and arteries tortuosity were noted in 22% of patients with ankle joint osteoarthritis. Thus, mild ankle joint osteoarthritis is accompanied by blood flow changes in the form of inadequate perfusion and high-pressure syndrome in the lower leg arteries, which can cause secondary injuries and requires higher attention when selecting treatment and rehabilitation actions.

Key words: ankle joint osteoarthritis, hemodynamic abnormalities, duplex ultrasonography screening, treatment, rehabilitation

Author Contributions. All authors were equally involved in writing the article.

Conflict of Interest Statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any conflict of interest. Received 06.12.2019. Accepted 30.01.2020

For citation: Mombekov A.O., Karpovich N.I., Dogotar O.A., Dergunov A.V., Zagorodnyi N.B. Analysis of the vascular abnormalities of the patients with ankle joint mild osteoarthritis. RUDN Journal of Medicine, 2020 Mar; 24 (1): 26—37. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-26-37

© Mombekov A.O., Karpovich N.I., Dogotar O.A., Dergunov A.V., Zagorodnyi N.B. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Анализ состояния сосудистых нарушений у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава легкой степени

А.О. Момбеков¹, Н.И. Карпович¹, О.А. Доготарь¹, А.В. Дергунов², Н.В. Загородний¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Одним из ведущих факторов патогенеза формирования деформирующего артроза голеностопного сустава (ДАГС) является сосудистый фактор. В результате снижения кровотока развиваются дистрофические и склеротические изменения в суставных тканях. Понимание этих механизмов позволит планировать лечебные и реабилитационные мероприятия, а также прогнозировать и предупреждать осложнения. Цель работы — изучение показателей гемодинамики в магистральных артериях голени у больных в отдаленном периоде ДАГС в легкой степени. Исследованы две группы пациентов. Первая — 82 человека в отдаленном периоде (10 лет) ДАГС легкой степени тяжести и вторая — контрольная (здоровая) группа из 58 человек без ДАГС. Всем пациентам проводилось дуплексное сканирование магистральных артерий голени. Оценивали состояние артерий и гемодинамические показатели. Статистическая обработка данных производилась с использованием программ Excell и STATISTICA 10.0. У пациентов легкой формы ДАГС в отдаленном периоде диаметр артерий не отличался от контрольной группы. Толщина комплекса интима-медиа в артериях голени, а также пульсация стенок была достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Анализ гемодинамических показателей у пациентов с ДАГС выявил повышение линейной скорости кровотока с дальнейшей склонностью к нормализации и даже снижению в отдаленном периоде по сравнению с контрольной группой. Признаки затрудненной перфузии, сопровождавшие развитие синдрома повышенного давления в артериях голени, отмечались у 122 (67,0%) пациентов, при этом в подавляющем большинстве случаев (86,9%) признаки затрудненной перфузии были двухсторонними. У 22% пациентов с ДАГС были отмечены стенозирование, деформация и извитость артерий. Таким образом, ДАГС легкой степени сопровождается изменениями кровотока в виде неадекватной перфузии и синдрома высокого давления в артериях голени, что может служить причиной вторичных повреждений и требует более пристального внимания при подборе лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: деформирующий артроз голеностопного сустава, гемодинамические нарушения, дуплексное сканирование, лечение, реабилитация

Вклад авторов. Все авторы были в равной степени вовлечены в написание статьи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 06.12.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Момбеков А.О., Дергунов А.В., Загородний Н.В., Карпович Н.И., Доготарь О.А., Хиджазин В.Х., Гусайниев Т.Р. Анализ состояния когнитивных расстройств у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава легкой степени // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 1. С. 26—37. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-26-37

The investigations managed in recent decades on the problem of ankle joint osteoarthritis strongly show that vascular factor dominates over the other numerous endogenous and exogenous factors influencing the formation and clinical progression follow-up of this disease [1]. Angiospasm has high importance at the early stage of local vascular pathology development after the traumatic or any other ankle joint damage [2, 3]. Particularly it is defined that infragenicular arteries react on mechanical excitation by unstriated muscles contraction which can be either short or long-termed [4]. Usually these vessels traumatic spasm is bilateral. Large arterial trunks are more affected by this spasm than small arteries. Spasm is mostly apparent in tibial arteries as a result of their tension during the trauma [5].

Vascular spasm of traumatic genesis obligatory influences the joint blood flow speed [6]. This spasm may develop into ischemia with dystrophic and sclerotic processes formation in joint tissue which in many ways defines the particulars of clinical evidence of primary ankle joint osteoarthritis and its delayed follow-up [7, 8]. The investigation of these mechanisms increases the opportunities of complications prognosis and reveals new horizons for treatment and rehabilitation procedures planning.

Goal of the research: investigate the hemodynamic indices in long-term period in lower leg arteries in patients with mild ankle joint osteoarthritis.

Materials and methods

The study included two groups of patients. The first group — 182 patients at the age of 29—65 y.o. in long-term period with mild ankle joint osteoarthritis (follow-up 10 years) and the second group — control (healthy) group — 58 people without ankle joint osteoarthritis.

To make comparative assessment of lower leg arteries the duplex ultrasonography screening of lower leg arteries was performed for all the patients both with mild ankle joint osteoarthritis in long-term period and in healthy group. The examination was done by standard method of three dimensions scanning using linear (frequency 7MHz) and sectoral (frequency 2.5MHz) sensors of ultrasound system [9].

For the investigation of lower leg arteries state by duplex ultrasonography screening in standard method

was evaluated the following parameters: vascular permeability, presence, size and structure intravascular changes, arteries diameter (during systole and diastole with calculation of pulsation rate according to the formula D_{syst} / D_{diast}), arteria pulsatility index (PI), Intima-Media-Reflex (IMR), their diameter and peak systolic velocity (V_{ps}) [10, 11]. In all quantitative parameters their average value measured in pair segments of contralateral vessels was analyzed.

The path of lower leg artery was evaluated (deformation presence or absence, visual appearance, arc, C-shaped tortuosity, S-shaped tortuosity, loop-shaped tortuosity), vessel lumen condition to exclude stenosis-occlusive lesion in presence of atheromatous plaque (determining the degree of stenosis by area) [11].

The degree of vessel stenosis was calculated taking into account the area of the vessel and atheromatous plaque area, using the computer of US-scanner according to the formula $A(\%) = [(A1-A2)/A1] \times 100\%$, where $A1$ — is the greater area and $A2$ — is the smaller area. Moreover, we took into account the changes and conditionally separated the following models of arteries transformation: no changes, with less than 50% stenosis, with path deformation, coexistent affection (stenosis less than 50% and vascular tortuosity). The cases with stenosis of one or more arteries more than 50% were not included.

The scan was performed in patients in supine position. The sensor was placed on the posterior surface of low leg muscles for visualization. The examination was performed using different modes — pulsed Doppler mode (PW-mode), color Doppler coding (CD-mode) and two-dimensional gray-scale sonography (B-mode). In B-mode on both sides were measured: the diameter of the leg artery at its lower third, the intima-media complex thickness in the region of its maximum visual thickening [9].

Excell and STATISTICA 10.0 programs were used for statistical data processing.

Results

To determine the norm in all control group patients, the diameters of the anterior and posterior tibial arteries of the lower leg were measured, which amounted to $5,77 \pm 0,47$ mm и $4,91 \pm 0,34$ mm respectively.

The magnitude of vascular wall pulsation of the in the vessels of the lower leg was equal to $1,33\pm 0,13$ mm.

Quantitative (linear) parameters of blood flow in the lower leg arteries were: for the anterior tibial artery- $67,85\pm 22,1$ sm/s; for the posterior tibial artery — $53,19\pm 17,6$ sm/s.

The ripple index in these arteries ranged from — $2,33\pm 0,6$. Vps in the control group for the anterior tibial artery was $72,5\pm 15,8$ sm/s, and Vps for the posterior tibial artery $61,9\pm 14,2$ sm/s.

When studying with the duplex scanning method in patients in the long-term period of mild ankle joint osteoarthritis, the diameter of the arteries did not differ in absolute values from the diameter of the vessels in the control group and corresponded to the anterior tibial artery — $5,67\pm 0,34$ mm, to the posterior tibial artery — $4,88\pm 0,48$ mm. The thickness of the IMR in lower leg arteries was significantly greater than in control group patients ($p<0,05$) and rated $1,07\pm 0,21$ mm. The wall

ripple also exceeded the corresponding values in the control group and amounted to $1,39\pm 0,22$ mm ($p<0,05$).

The blood flow in the lower leg arteries linearly did not significantly differ from that in the control group ($p>0,05$). In terms of absolute values, Vps in the anterior tibial artery was slightly lower than in the control group and amounted to 64.41 ± 12.43 cm/s, in the posterior tibial artery it was slightly higher and was equal to $57,41\pm 13,5$ cm/s. PI, which allows us to evaluate the magnitude of peripheral resistance, corresponded to 2.28 ± 0.33 and was unreliably higher than in control group patients.

The overwhelming majority of patients in the control group (32 patients — 94.2%) had no intravascular changes and leg arteries disorders (Table 1). Of all the control group patients, only one (2.9%) had a posterior tibial artery deformity the type of S-shaped tortuosity, which, according to the scan, was hemodynamically insignificant.

The frequency of deformations, stenosis and tibial arteries combined lesions in patients in the follow-up period of mild ankle joint osteoarthritis

Table 1

Indexes	Mild ankle joint osteoarthritis (n=182)	Control group (n=58)	p
No changes	142 (78,0%)	32 (94,2%)	<0,05
Stenosis	6 (3,3%)	1 (2,9%)	>0,05
Deformation and tortuosity	34 (18,7%)	1 (2,9%)	<0,05

Stenosis was revealed in 6 (3,3%) patients with mild ankle joint osteoarthritis, in 34 (18,7%) — deformation and tortuosity were present. Moreover, in 6 of them S-shaped tortuosity of both tibial arteries path of was observed, which was to 3.3% in the group.

The analysis of hemodynamic parameters in patients with a mild ankle joint osteoarthritis, compared with those in the control group, showed an increase in linear velocity of blood flow with a further tendency to normalization and even decrease in the long-term period (Table 2).

Hemodynamic parameters in patients with mild ankle joint osteoarthritis at different follow-up periods in comparison with the control group

Table 2

Hemodynamic Indexes	Patient groups		Control group (n=58)	P
	Patients with mild ankle joint osteoarthritis (n=182)			
	Follow-up period	Acute period		
Linear velocity of blood flow systolic	$76,01\pm 12,91$	$94,35\pm 12,70$	$77,03\pm 11,23$	P >0,05
Linear velocity of blood flow average	$46,81\pm 7,71$	$61,22\pm 7,79$	$48,56\pm 6,53$	P >0,05
Linear velocity of blood flow diastolic	$33,42\pm 7,24$	$45,16\pm 7,74$	$35,19\pm 8,29$	P >0,05
PI	$0,82\pm 0,11$	$0,79\pm 0,12$	$0,74\pm 0,21$	P <0,05

Signs of perfusion difficulty accompanying the development of high blood pressure syndrome in the lower leg arteries were observed in 122 (67.0%) patients, while in the vast majority of cases (106 out of 122 cases, 86.9%), the signs of difficult perfusion were bilateral.

The main hemodynamic parameters in the low leg arteries in different periods of mild ankle joint osteoarthritis are shown in the table 3.

Table 3

The main hemodynamic parameters in patients with a mild ankle joint osteoarthritis at different observation times

Hemodynamic Indexes in low leg arteries	patients with a mild ankle joint osteoarthritis (n=182)	
	Follow-up period	Acute period
Increased linear velocity of blood flow	52 (28,6%)	136 (75,6%)
Normal linear velocity of blood flow	26 (14,3%)	38 (20,0%)
Decreased linear velocity of blood flow	104 (57,1%)	8 (4,4%)
Increased PI	54 (29,7%)	-
Normal PI	128 (70,3%)	148 (81,3%)
Decreased PI	0 (0%)	-
Blood flow asymmetry	124 (68,1%)	142 (78,1%)

At the time of the examination in the long-term period, in patients with a mild ankle joint osteoarthritis the following blood circulation indices in the lower leg arteries were revealed: in 52 (28.6%), a moderate increase in the average linear velocity of blood flow; 26 (14.3%) had linear velocity of blood flow within normal parameters; in 104 (57.1%) — linear velocity of blood flow was reduced. Moreover, the asymmetry of linear velocity of blood flow did not go beyond the norm in 128 (68.1%) patients.

PI was determined within normal limits in 24 (13.2%) patients, in the remaining 158 (86.8%), it significantly exceeded the PI of control group. In all patients with the syndrome of vegetovascular dystonia domination in anamnesis, a significant increase in linear velocity of blood flow in the lower leg arteries was detected, mainly due to diastolic speed. In this group of patients, PI was moderately increased in 54 (29.7%) patients, in 128 (70.5%) — it was within normal limits. PI increase indicated the possible development of the syndrome of high pressure in the lower leg arteries in patients.

Hemodynamic parameters in the acute period of mild ankle joint osteoarthritis were obtained by analyzing the primary documentation. The analysis of the examined patient's primary documentation showed the increase in linear velocity of blood flow in 136 (75.6%), and a decrease in 8 (4.4%) patients during the

acute period of ankle joint osteoarthritis. Normal linear velocity of blood flow indicators was determined in 38 (20.0%) cases. Linear velocity of blood flow asymmetry was observed in 142 (78.1%) patients, and normal PI was observed in 148 (81.3%) patients.

Discussion

Large arteries are known to perform two main functions in the human body. On the one hand, they are an anatomical substrate for ensuring adequate blood flow in various areas of the human body, on the other hand, the continuous pressure gradient between arteries and veins is formed as a result of their discrete work (Nichols W.W. et al., 1998). Both of these functions are interconnected and determine each other.

The state of IMR (thickness, echogenicity, degree of differentiation into layers) is the main ultrasound indicator that allows to indirectly assess the presence of structural changes in the vascular wall [12]. In most patients in the long-term period of ankle joint osteoarthritis, a relatively equal increase in the echogenicity of the IMR of the lower leg vessels was observed with a complete or partial loss of its differentiation into layers. Revealed changes can be considered as signs of elastofibrosis and arteriosclerosis [10, 13]. Actually, we measured IMR thickness to make an objective assessment of the degree of its structural

changes [11]. Along with the lower leg vessels walls structural changes, their diameters also change, which was observed in our patients. This phenomenon occurrence, apparently, is of a compensatory nature and is aimed at preventing of blood flow volume level decrease. The degree of compensatory dilatation depends both on the way of clinical disease course and on the other factors such as the disease duration and severity [6, 14, 15]. The increased influence of each of them leads to an augmentation in the compensatory dilatation degree, which is consistent with the results of comparisons obtained for the IMR thickness [8].

Thus, according to medical records, a moderate increase in the linear blood flow velocity in the lower leg arteries was noted, with a further tendency towards its normalization, and even decrease, in the majority of patients with mild ankle joint osteoarthritis in the acute period. At the same time, PI changes were directed towards its increase, which indicated the possible development of the increased pressure syndrome in the leg arteries of the patients [10, 11, 16]. The outlined trends were fully confirmed by examination of patients in the long-term period of ankle joint osteoarthritis.

Conclusions

1. With a mild ankle joint osteoarthritis, hemodynamic changes are observed in the form of inadequate perfusion and impaired vascular autoregulation, which can cause secondary damage.
2. Due to difficult perfusion, mild ankle joint osteoarthritis develops high pressure syndrome in the lower leg arteries. The linear velocity of blood flow increase tends to normalize and further decrease, and the PI, on the contrary, tends to increase in the long term.
3. Changes in the lower third of the lower leg arteries by the type of deformity, tortuosity and stenosis in the long-term period of mild ankle joint osteoarthritis are 22%, which indicates the requirement to pay more attention in therapeutic and rehabilitation measures selection for this category of patients, due to underestimation of their general condition.

Исследования, проведенные в последние десятилетия по проблеме деформирующего артроза голеностопного сустава (ДАГС), все более убеждают в том, что среди многочисленных эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на формирование и клиническое течение последствий этого заболевания, доминирует сосудистый фактор [1]. При травматическом или любом другом повреждении голеностопного сустава большое значение в формировании местной васкулярной патологии на ранних стадиях его развития придается вазоспазму [2, 3]. В частности, установлено, что артерии голени реагируют на механическое раздражение сокращением гладкой мускулатуры, которое может быть как кратковременным, так и более продолжительным [4]. Травматический спазм этих сосудов обычно билатеральный. Особенно этому спазму подвергаются крупные артериальные стволы. В меньшей мере это относится к мелким артериям. Спазм преимущественно выражен в берцовых артериях, как реакция на травму и вследствие их натяжения при ней [5].

Спазм сосудов травматического генеза неизбежно сказывается на скорости кровотока в суставе [6]. Он может перерасти в ишемию с формированием дистрофических и склеротических процессов в тканях сустава, что во многом определяет особенности клинических проявлений, как начальных проявлений ДАГС, так и его последствий в отдаленном периоде [7, 8]. Изучение этих механизмов расширяет возможности при прогнозировании осложнений и открывает новые возможности для планирования лечебных и реабилитационных мероприятий.

Цель исследования — изучение показателей гемодинамики в магистральных артериях голени у больных в отдаленном периоде ДАГС в легкой степени.

Материалы и методы

В исследование были включены две группы пациентов. Первая — 182 человека в возрасте от 29 до 65 лет в отдаленном периоде (10 лет) ДАГС легкой степени тяжести и вторая — контрольная (здоровая) группа из 58 человек без ДАГС. Исследование проводилось на базе ФГБВОУ ВПО «Военно-Медицинская академия им С.М. Кирова» и было одобрено

этическим комитетом данного учреждения. У всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных и на участие в исследовании.

Всем пациентам с легкой степенью ДАГС в остром и отдаленном периодах после травмы проводилось дуплексное сканирование магистральных артерий голени. Для сравнительной оценки данное исследование также использовали и в контрольной здоровой группе (по общепринятой методике путем сканирования в трех плоскостях с использованием линейного (частота 7 МГц) и секторного (частота 2,5 МГц) датчиков ультразвуковой системы Acuson 128XP/10 (США)) [9].

В артериях голени оценивали такие параметры: проходимость сосудов, наличие, размеры и структуру внутрисосудистых изменений; диаметр артерий (в систолу и диастолу с расчетом величины пульсации по формуле D_{syst} / D_{diast}), индекс пульсации артерии (PI), толщину комплекса интима-медиа (КИМ), их диаметр и пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}) [10, 11]. Среднее значение, измеренное в парных сегментах контралатеральных сосудов, во всех количественных параметрах подвергалось анализу его.

Для исключения стенозо-окклюзирующего поражения, при наличии атеросклеротической бляшки оценивалось состояние просвета сосудов (с определением степени стеноза по площади), а также ход артерий голени (наличие или отсутствие деформаций, их вид — изгиб, S-образная извитость, S-образная извитость, извитость по типу петли) [11].

С учетом выявленных изменений условно выделялись следующие модели перестройки артерий: без изменений, со стенозами менее 50%, с деформациями хода и сочетанным поражением (стеноз менее 50% и извитость сосуда). При этом случаи со стенозами просвета одной из артерий более 50% не учитывали.

Согласно протоколу обследования сканирование проводили в положении лежа на спине. Датчик ультразвуковой системы для обеспечения оптимальной визуализации располагали по задней поверхности мышц голени. Исследование осуществлялось с использованием различных режимов сканирования —

импульсного доплеровского режима (PW-режим), цветового доплеровского кодирования (CD-режим) и режима двумерной серо-шкальной эхографии (B-режим). В B-режиме с обеих сторон измерялись: диаметр артерии голени — на уровне ее нижней трети, толщина КИМ в области ее максимального визуального утолщения [9].

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладных программ Excel и STATISTICA 10.0. Отличия считали статистически значимыми при значениях достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе проводились исследования магистральных артерий голени у всех пациентов контрольной группы. Были определены диаметры передней и задней большеберцовых артерий голени, составивших соответственно $5,77 \pm 0,47$ мм и $4,91 \pm 0,34$ мм, а также величина пульсации сосудистой стенки в сосудах голени, которая равнялась $1,33 \pm 0,13$ мм.

Значения количественных (линейных) параметров кровотока в магистральных артериях голени составили: для передней большеберцовой артерии — $67,85 \pm 22,1$ см/с; для задней большеберцовой артерии — $53,19 \pm 17,6$ см/с.

V_{ps} в контрольной группе для передней большеберцовой артерии составил $72,5 \pm 15,8$ см/с, а V_{ps} для задней большеберцовой артерии — $61,9 \pm 14,2$ см/с. Индекс пульсации в артериях у данной категории обследованных колебался в пределах — $2,33 \pm 0,6$.

При исследовании методом дуплексного сканирования у пациентов в отдаленном периоде легкой формы ДАГС диаметр артерий по абсолютным значениям не отличался от диаметра сосудов в контрольной группе и составлял для передней большеберцовой артерии — $5,67 \pm 0,34$ мм, для задней большеберцовой артерии — $4,88 \pm 0,48$ мм. Толщина КИМ в артериях голени была достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы, ($p < 0,05$) и составила $1,07 \pm 0,21$ мм. Пульсация стенок также превышала соответствующие значения в контрольной группе и составляла $1,39 \pm 0,22$ мм ($p < 0,05$).

У пациентов с легкой степенью ДАГС кровотоков в артериях голени по линейным параметрам досто-

верно не отличался от такового в группе контроля ($p>0,05$). По абсолютным значениям V_{ps} в передней большеберцовой артерии была несколько ниже, чем в контрольной группе, и составила $64,41\pm 12,43$ см/с, в задней большеберцовой артерии — несколько выше и равнялась $57,41\pm 13,5$ см/с. PI, позволяющий судить о величине периферического сопротивления, соответствовал $2,28\pm 0,33$ и недостоверно был выше, чем у пациентов контрольной группы.

Преобладающее большинство контрольной группы (32 человека — 94,2%) не имело никаких внутрисосудистых изменений и нарушений хода артерий голени (Таб. 1). Из всех пациентов контрольной группы лишь у одного (2,9%) встретилась деформация хода задней большеберцовой артерии по типу S-образной извитости, однако по данным сканирования она была гемодинамически незначима.

Частота деформаций, стенозов и сочетанных поражений большеберцовых артерий у больных в отдаленном периоде легкой стадии ДАГС

Таблица 1

Показатели	Легкая стадия ДАГС (n= 182)	Контрольная группа (n=58)	p
Без изменений	142 (78,0%)	32 (94,2%)	<0,05
Стенозирование	6 (3,3%)	1 (2,9%)	>0,05
Деформация и извитость	34 (18,7%)	1 (2,9%)	<0,05

У 6 (3,3%) пациентов легкой степени ДАГС было выявлено стенозирование, у 34 (18,7%) — деформация и извитость. Причем у 6 из них наблюдалась S-образная извитость хода обеих большеберцовых артерий, что составило 3,3% по группе.

у пациентов, перенесших легкую стадию ДАГС, по сравнению с показателями в контрольной группе было выявлено повышение ЛСК с дальнейшей тенденцией к нормализации и даже снижению в отдаленном периоде (Таб. 2).

При анализе гемодинамических показателей

Показатели гемодинамики у больных с легкой стадией ДАГС в различные сроки катамнестического наблюдения в сравнении с контрольной группой

Таблица 2

Показатели гемодинамики	Группы пациентов		Контрольная группа (n=58)	P
	Пациенты с легкой стадией ДАГС osteoarthritis (n=182)			
	Отдаленный Период	Острый Период		
ЛСК систолическая	76,01±12,91	94,35±12,70	77,03±11,23	P >0,05
ЛСК средняя	46,81±7,71	61,22±7,79	48,56±6,53	P >0,05
ЛСК диастолическая	33,42±7,24	45,16±7,74	35,19±8,29	P >0,05
PI	0,82±0,11	0,79±0,12	0,74±0,21	P <0,05

Признаки затрудненной перфузии, сопровождавшие развитие синдрома повышенного давления в артериях голени, отмечались у 122 (67,0%) пациентов, при этом в подавляющем большинстве случаев (106 из 122 наблюдений — 86,9%) признаки

затрудненной перфузии были двухсторонними.

Основные гемодинамические показатели в артериях голени в разные периоды ДАГС легкой степени приведены в таблице 3.

Основные гемодинамические показатели у пациентов с легкой степенью ДАГС в различные сроки наблюдения.

Показатели гемодинамики в артериях голени	Пациенты с легкой ДАГС (n=182)	
	Отдаленный период	Острый период
Увеличенная ЛСК	52 (28,6%)	136 (75,6%)
Нормальная ЛСК	26 (14,3%)	38 (20,0%)
Сниженная ЛСК	104 (57,1%)	8 (4,4%)
Увеличенный PI	54 (29,7%)	-
Нормальный PI	128 (70,3%)	148 (81,3%)
Сниженный PI	0 (0%)	-
Асимметрия кровотока	124 (68,1%)	142 (78,1%)

У пациентов с легкой стадией ДАГС на момент обследования в отдаленном периоде были выявлены следующие показатели кровообращения в артериях голени: у 52 (28,6%) — умеренное увеличение средней линейной скорости кровотока (ЛСК); у 26 (14,3%) — ЛСК в пределах нормальных параметров; у 104 (57,1%) — ЛСК была снижена. При этом асимметрия ЛСК не выходила за пределы нормы у 128 (68,1%) пациентов.

PI определялся в пределах нормы у 24 (13,2%) пациентов, у остальных 158 (86,8%) — достоверно превышал показатели контрольной группы. У всех больных, в клинической картине заболевания которых преобладал синдром вегетососудистой дистонии, было обнаружено достоверное повышение ЛСК в артериях голени, преимущественно за счет диастолической скорости. В этой группе больных PI был умеренно повышен у 54 (29,7%) больных, у 128 (70,5%) — в пределах нормы. Увеличение пульсационного индекса свидетельствовало о возможном развитии у больных синдрома повышенного давления в артериях голени.

Гемодинамические показатели в остром периоде легкой степени ДАГС получены путем анализа первичной документации. У обследованных больных при анализе первичной документации острого периода ДАГС увеличение ЛСК наблюдалось у 136 (75,6%), а снижение — у 8 (4,4%) пациентов. Сохранение показателей ЛСК в пределах нормы определялось в 38 (20,0%) наблюдениях. Асимметрия ЛСК отмечалась у 142 (78,1%) больных, а PI в пределах нормы — у 148 (81,3%) пациентов.

Обсуждение

Как известно, крупные артерии выполняют в организме человека две основные функции. С одной стороны, они являются анатомическим субстратом для обеспечения адекватного кровотока в различных областях человеческого тела, с другой стороны, именно благодаря им в результате дискретной работы происходит формирование непрерывного градиента давления между артериями и венами (Nichols W.W. et al., 1998). Обе эти функции взаимосвязаны и детерминируют друг друга.

Основным ультразвуковым показателем, позволяющим косвенно оценить наличие структурной перестройки сосудистой стенки, является состояние КИМ (толщина, эхогенность, степень дифференцировки на слои) [12]. У большинства больных в отдаленном периоде ДАГС отмечалось относительно равномерное повышение эхогенности КИМ сосудов голени с полной или частичной утратой его дифференцировки на слои. Выявляемые изменения могут расцениваться как отображение эластофиброза и артериосклероза [10, 13]. Собственно, для объективной оценки степени структурных изменений КИМ проводят измерение его толщины [11]. Одновременно со структурной перестройкой стенок сосудов голени происходит изменение их диаметров, что и наблюдалось у наших пациентов. Возникновение данного феномена, по-видимому, носит компенсаторный характер и направлено на предотвращение снижения уровня объемного кровотока. Степень компенсаторной дилатации зависит как от варианта

клинического течения заболевания, так и от ряда других факторов — продолжительности и степени тяжести заболевания [6, 14, 15]. Усиление влияния каждого из них ведет к увеличению степени компенсаторной дилатации, что согласуется с результатами сопоставлений, полученных для толщины КИМ. Учитывая, что вышеперечисленные изменения наблюдаются у пациентов с легкой степенью ДАГС, не стоит недооценивать их общее состояние при выстраивании тактики лечения и реабилитации [8].

В ходе проведенного исследования в остром периоде с легкой стадией ДАГС было выявлено умеренное повышение линейной скорости кровотока в магистральных артериях голени у большинства пациентов, в дальнейшем наблюдалась нормализация ЛСК и даже ее снижение. В то же время выявлена тенденция к увеличению пульсационного индекса, что свидетельствовало о возможном развитии у данной категории пациентов синдрома повышенного давления в артериях голени, что согласуется с мнением других авторов [10, 11, 16]. Намеченные изменения при обследовании больных в отдаленном периоде ДАГС также нашли свое подтверждение.

Выводы

1. При легкой степени ДАГС наблюдаются изменения гемодинамики в виде неадекватной перфузии и нарушения васкулярной ауторегуляции, что может служить причиной вторичных повреждений.

2. Вследствие затрудненной перфузии при ДАГС легкой степени развивается синдром высокого давления в артериях голени. Увеличение линейной скорости кровотока имеет тенденцию к нормализации и дальнейшему снижению, а индекс пульсации, наоборот, — к увеличению в отдаленном периоде.

3. Изменения артерий нижней трети голени по типу деформаций, извитости и стенозов в отдаленном периоде легкой степени ДАГС составляет 22%, что свидетельствует о необходимости у этой категории пациентов более пристального внимания при подборе лечебных и реабилитационных мероприятий, ввиду недооценки их общего состояния.

Библиографический список

1. Боровикова Т.А., Мякотных В.С. Современное состояние проблемы атеросклероза (обзор) // Успехи геронтологии (СПб). 2000. № 4. С. 112—117.
2. Крупаткин А.И. Функциональные исследования периферического кровообращения и микроциркуляции тканей в травматологии и ортопедии: возможности и перспективы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2000. № 1. С. 66—69.
3. Barg A., Pagenstert G.I., Hügler T., Gloyer M., Wiewiorski M., Henninger H.B., Valderrabano V. Ankle Osteoarthritis: Etiology, Diagnostics, and Classification. *Foot Ankle Clin.* Sep 2013. 18 (3). 411—26.
4. Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. Хирургия стопы. Изд. 2-е, пере-раб. и доп. М.: Медицина, 2002. 328 с.
5. Ардашев И.П., Афонин Е.А., Власова И.В., Воронкин Р.Г., Казанин К.С. Диагностика сосудистых нарушений при переломах костей стопы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 17. 1. С. 159—162.
6. Писарев В.В., Львов С.Е., Васин И.В., Тихомолова Э. В. Регионарная гемодинамика при различных видах оперативного лечения диафизарных переломов костей голени // Травматология и ортопедия России. 2012. № 1. С. 36—42
7. Ewalefo S.O., Dombrowski M., Hirase T., Rocha J.L., Weaver M. Kline A. at all. Management of Posttraumatic Ankle Arthritis: Literature Review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* Dec 2018 11 (4), 546—557.
8. Ударцев Е.Ю., Чанцев А.В., Распопова Е.А. Дифференцированный патогенетический подход к выбору средств реабилитации больных с посттравматическим остеоартрозом коленного и голеностопного суставов // Травматология и ортопедия России. 2009. № 3. С. 20—27.
9. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. 336 с.
10. Шевцов В.И., Бунов В.С. Первичные изменения гемодинамики при туннелизации диафиза кости // Ангиология и сосудистая хирургия. 2005. Т. 11. № 1. С. 14—18.
11. Vlachopoulos Charalambos, O'Rourke Michael, Wilmer W. Nichols. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. — 6-th ed. London. Arnold. 2011. 768 p.
12. Rogoznikova K.A. Остеоартроз. Как сохранить подвижность суставов. СПб., 2006. 248 с.
13. Paterson K.L., Gates G. Clinical Assessment and Management of Foot and Ankle Osteoarthritis: A Review of Current Evidence and Focus on Pharmacological Treatment. *Drugs Aging.* Mar 2019. 36 (3), 203—211.
14. Поворозник В.В. Остеоартроз: современные принципы лечения // Здоровье Украины. 2003. № 11. С. 45—48.

15. Perrot S., Menkes Ch.J. Non-pharmacological approaches to pain in osteoarthritis // *Drugs*. 1996. V. 52. Suppl. 3. P. 2126.
16. Lee J.H. et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study // *J. Neurosurg*. 2001. Vol. 95. № 2. P. 222—232.
7. Ewalefo S.O., Dombrowski M., Hirase T., Rocha J.L., Weaver M. Kline A. at all. Management of Posttraumatic Ankle Arthritis: Literature Review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. Dec 2018;11(4);546—57.
8. Udartsev E.Yu., Chantsev A.V., Raspopova E.A. A differentiated pathogenetic approach to the selection of rehabilitation means for patients with post-traumatic knee and ankle joints osteoarthritis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2009;3: 20—7.
9. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. *Ultrasound angiology*. M.: Real time. 2003. 336 p.
10. Shevtsov V.I., Bunov B.C Primary hemodynamic changes during tunnel diaphysis tunneling. *Angiology and Vascular Surgery*. 2005;11(1):14—8.
11. Vlachopoulos Charalambos, O'Rourke Michael, Wilmer W. Nichols. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. — 6-th ed. London. Arnold. 2011. 768 p.
12. Rogoznikova K.A. Osteoarthritis. How to maintain joint mobility. SPb. 2006. 248 c.
13. Paterson K.L., Gates G. Clinical Assessment and Management of Foot and Ankle Osteoarthritis: A Review of Current Evidence and Focus on Pharmacological Treatment. *Drugs Aging*. Mar 2019;36(3):203—11.
14. Povoroznyuk V.V. Osteoarthritis: modern principles of treatment. *Health of Ukraine*.2003;(11):45—8.
15. Perrot S., Menkes Ch.J. Non-pharmacological approaches to pain in osteoarthritis. *Drugs*. 1996; 52. Suppl. 3. P. 2126.
16. Lee J.H. et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J. Neurosurg*. 2001; 95(2):222—32.

References

1. Borovikova T.A., Myakotnyh V.S. The current state of the problem of atherosclerosis (review). *Advances in gerontology (St. Petersburg)*. 2000;(4):112—7.
2. Krupatkin A.I. Functional studies of peripheral blood circulation and tissue microcirculation in traumatology and orthopedics: opportunities and prospects. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. N.N. Priorova. 2000;(1):66—9.
3. Barg A., Pagenstert G.I, Hügler T., Gloyer M., Wiewiorski M., Henninger H.B., Valderrabano V. Ankle Osteoarthritis: Etiology, Diagnostics, and Classification. *Foot Ankle Clin*. Sep 2013;18(3):411—26.
4. Cherkess-Zade D.I., Kamenev Yu.F. *Foot surgery*. Ed. 2nd, re-slave. and add. M.: Medicine, 2002. 328 p.
5. Ardashev I.P., Afonin E.A., Vlasova I.V., Voronkin R.G., Kazanin K.S. Diagnosis of vascular disorders in foot bones fractures. *Bulletin of new medical technologies*. 2010; 17(1):159—62.
6. Pisarev V.V., Lvov S.E., Vasin I.V., Tikhomolova E.V. Regional hemodynamics in various types of surgical treatment of diaphyseal fractures of the lower leg bones. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;1:36—42.

Correspondence Author. Karpovich Nikolai Ivanovich — PhD, Associate Professor of Medical Sciences, Department of Traumatology, Orthopedics and Arthrology, Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Str.Mikluho-Maklaya 21, b. 3

E-mail: galen7@yandex.ru

Mombekov A.O.— ORCID ID: 0000—0002—0207—6063

Karpovich N.I.— ORCID ID: 0000—0002—5656—1005

Dogotar O.A.— ORCID ID:0000—0002—2349—8740

Dergunov A.V.— ORCID ID: 0000—0002—0781—9890

Zagorodniy N.V.— ORCID ID:0000—0002—6736—9772

Ответственный за переписку. Карпович Николай Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии ортопедии и артрологии ФНМО МИ РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, к. 3.

E-mail: galen7@yandex.ru

Момбеков А.О. SPIN-код: 6267—6404; ORCID ID: 0000—0002—0207—6063

Карпович Н.И. SPIN-код: 4516—5567; ORCID ID: 0000—0002—5656—1005

Доготарь О.А. SPIN-код: 2268—8747; ORCID ID:0000—0002—2349—8740

Дергунов А.В. SPIN-код: 7763—6868; ORCID ID: 0000—0002—0781—9890

Загородний Н.В. SPIN-код: 6889—8166; ORCID ID:0000—0002—6736—9772



СТОМАТОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
DENTISTRY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–38–51

Comparative analysis of the application of virtual and mechanical articulators in functional diagnostics

T.V. Chkhikvadze, E.M. Roschin, V.V. Bekreev

RUDN University, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

Abstract. The paper presents the results of examination of patients with articulation disorders of the lower jaw caused by internal pathology of the TMJ. The purpose of the presented work: to study the effectiveness of the use of mechanical and virtual articulators in the functional diagnosis of patients with internal TMJ disorders. All patients underwent comprehensive clinical and instrumental examination including cone-beam computed tomography (CT) and axiographic examination (optical axiograph Dentograf Prosystom, Russia). CBCT was used to assess the state of the TMJ and determine the individual ratio of jaw and joint models. When axiography was recorded and analyzed articular trajectories of the lower jaw. In the first group of patients dynamic occlusion was evaluated using a mechanical articulator, in the second group a virtual articulator was used. It was revealed that the use of mechanical articulators in functional diagnostics to assess dynamic occlusion is limited and does not allow to obtain individualized patient data, their efficiency was 75%. The use of virtual articulators allows to evaluate the dynamic occlusion during opening and closing of the mouth, protrusion and laterotrusion, as well as the continuous movement of the lower jaw with the registration of all possible dental contacts. Due to the combination of CT data of the patient's head and virtual models, the highest accuracy of placing models in the virtual articulator in accordance with the individual characteristics of patients was achieved.

Key words: the violation of articulation, temporomandibular joint, mechanical articulator, virtual articulator, dynamic occlusion, individual jaw relationship

Author Contributions. Chkhikvadze T.V.: participation in the development of the concept and structure of the study, analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Roshchin E.M.: development of the concept and structure of the study, analysis and interpretation of data; Bekreev V.V.: development of the concept and structure of the study, approval of the final version of the article submitted to the press.

Funding information. The work was carried out without sponsorship.

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

Received 12.12.2019. Accepted 30.01.2020

For citation: Chkhikvadze T.V., Roschin E.M., Bekreev V.V. Comparative analysis of the application of virtual and mechanical articulators in functional diagnostics. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 38–51. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–38–51

© Chkhikvadze T.V., Roschin E.M., Bekreev V.V. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Сравнительный анализ применения виртуальных и механических артикуляторов в функциональной диагностике

Т.В. Чхиквадзе, Е.М. Роцин, В.В. Бекреев

Российский университет дружбы народов,
Медицинский институт, Москва, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлены результаты обследования пациентов с нарушениями артикуляции нижней челюсти, вызванных внутренней патологией ВНЧС. Цель представленной работы – изучить эффективность применения механических и виртуальных артикуляторов в функциональной диагностике пациентов с внутренними нарушениями ВНЧС. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование, включавшее конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) и аксиографическое исследование (оптический аксиограф Dentograf Prosystom, Россия). КЛКТ использовалось для оценки состояния ВНЧС и определения индивидуального соотношения моделей челюстей и суставов. При аксиографии регистрировали и анализировали суставные траектории движения нижней челюсти. В I группе пациентов динамическая окклюзия оценивалась с использованием механического артикулятора, во II группе применяли виртуальный артикулятор. Выявлено, что применение механических артикуляторов в функциональной диагностике для оценки динамической окклюзии ограничено и не позволяет получить индивидуализированные данные пациента, их эффективность составила 75%. Использование виртуальных артикуляторов позволяет оценить динамическую окклюзию при открывании-закрывании рта, протрузии и латеротрузии, а также непрерывном движении нижней челюсти с регистрацией всех возможных зубных контактов. Благодаря совмещению данных КТ головы пациента и виртуальных моделей была достигнута максимально высокая точность размещения моделей в виртуальном артикуляторе в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов.

Ключевые слова: нарушениями артикуляции, ВНЧС, механический артикулятор, виртуальный артикулятор, динамическая окклюзия, индивидуальное соотношение челюстей

Вклад авторов. Чхиквадзе Тина Владимировна: участие в разработке концепции и структуры исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Роцин Евгений Михайлович: разработка концепции и структуры исследования, анализ и интерпретация данных; Бекреев Валерий Валентинович: разработка концепции и структуры исследования, одобрение окончательной версии статьи, сдаваемой в печать.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 12.12.2019. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Чхиквадзе Т.В., Роцин Е.М., Бекреев В.В. Сравнительный анализ применения виртуальных и механических артикуляторов в функциональной диагностике // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 38—51. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-38-51

Introduction

With the introduction of modern technologies into dental practice, the role of functional diagnostics at various diseases of the dental system has increased significantly [1; 2]. The development of high-precision instrumental research methods allows to identify

pathological changes at early stages of their formation [3; 4]. Currently, the diagnosis of oral cavity diseases involves a complex, comprehensive, specialized examination involving the use of high-tech equipment [5; 6; 7]. Part of the research was carried out with the direct participation of a group of patients, another part—

on models of the dental system with the utilization of articulators and computer technology [8; 9].

The role of functional diagnostics in dental practice increases significantly in the presence of a combined lesion of teeth, temporomandibular joint (TMJ) with mandible dysarthias and involvement of masticatory muscles in the process [10; 11]. Timely functional diagnostics in such cases make it possible not only to identify the causes and nature of the disease, but also to develop an optimal treatment plan and assess its effectiveness.

Currently, when conducting a functional study of the dental system, the following methods are used: panoramic shot; orthopantomogram; computed tomography [12; 13; 14], which enables to get 3D images of the jaws; magnetic resonance imaging (MRI), which makes it possible to assess the state of soft tissues and TMJ [15, 16]; electronic axiography, providing the means of registration of articular trajectories and mandible movement trajectories [17; 18]; creation of dentition models of both jaws using articulators [19; 20]; electromyography, in which the analysis of bioelectric activity and symmetry of the masticatory muscles is carried out [21; 22]; ultrasound examination of the TMJ, visualizing its anatomical state [23].

When conducting functional diagnostics, the assessment of patient occlusion [11; 24] is of particular interest. It is conventionally accepted to differentiate dynamic and static occlusion. Dynamic occlusion is the interaction between the teeth when both jaws move [24]. It is generally accepted that with an optimal, “physiological” state of the dental system, an immediate opening or loss of contact between the teeth occurs at the mandible movement out of the usual occlusion. The occurrence of any changes, undesirable occlusal contacts, especially located close to the TMJ, leads to discoordination of the masticatory muscles, the position of the joint and its structures, the teeth, as well as their increased abrasion [24—26]. Studying of occlusion using articulatory foil or paper provides limited information [27]. Dynamic occlusion can be most effectively assessed using individually adjusted articulators [20].

The assessment of dynamic occlusion is of particular importance during: orthopedic treatment, as with prosthetics it is usually necessary to fully restore the masticatory function; orthodontic correction, given that its goal is to normalize occlusal relationships; during maxillofacial operations — for assessment of the TMJ functional state and to draw up a treatment plan; in implantology, it is imperative to take into account the distribution of masticatory load when planning the number, location, size and shape of dental implants; in periodontics, as excessive load on the teeth leads to periodontal disease; restoration therapy, due to the fact that it is necessary to control static and dynamic occlusal relationships [26; 28].

The purpose of this work

To assess the effectiveness of using mechanical and virtual articulators during functional diagnostics in patients with TMJ disorders.

Materials and methods

We examined 47 patients with mandible dysarthia due to internal pathology of the TMJ, of which 40 were women and 7 were men. The age of patients ranged from 23 to 39 years. Patients complained of pain in the TMJ (34 out of 47 examined; 72.3%), headaches (19 patients; 40.4%), difficulty in opening the mouth (38 patients; 80.9%). In a clinical examination, articular noises during palpation and mandible movements were found in all patients, an increased limitation in opening the mouth was noted in 45 of 47 patients (95.7%).

All patients underwent cone beam computed tomography (CBCT) for the diagnosis of TMJ. CBCT was also used to individually correlate jaw and joint models.

All patients underwent an axiographic study using an optical axiograph (Dentograf Prosystem, Russia) with registration and analysis of mandible articular trajectories.

In group I, in all 23 patients (48.9%), dynamic occlusion was assessed using a mechanical articulator (Fig. 1).



Fig. 1 Mechanical articulator Artex CR (Girschbach)

After the two-layer silicone impressions were removed, the models were gypsum plated using a mechanical facial arc, the movement of the mandible in the mechanical articulator was reproduced using its articular mechanisms. The articulator (articular mechanisms and programmable table) was adjusted

according to individual data obtained during optical axiography.

In 24 patients (51.1%) of group II, dynamic occlusion was studied using a virtual articulator with virtual models (Fig. 2).

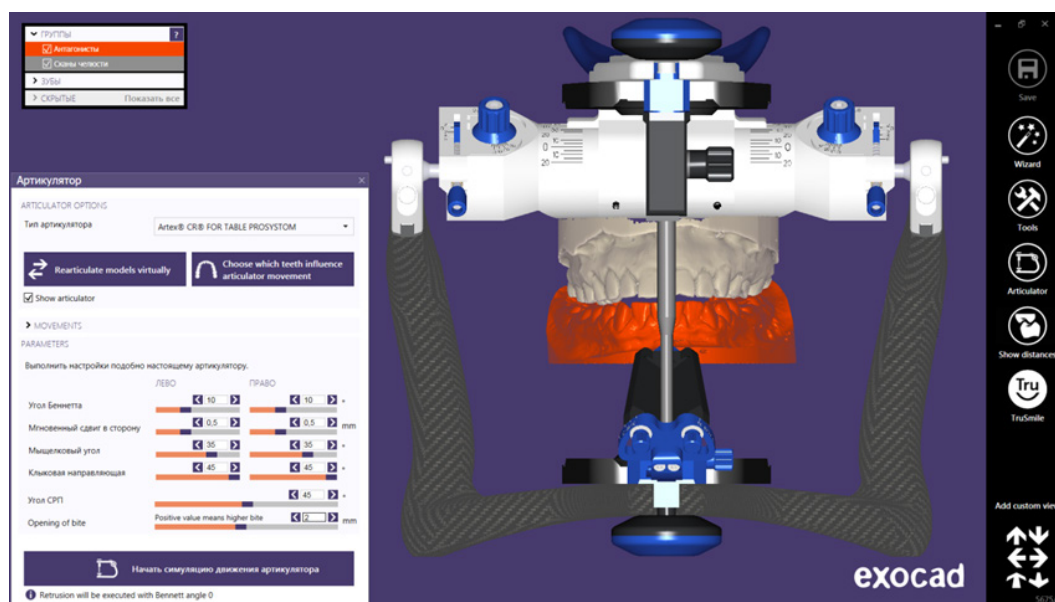


Fig. 2 Artex virtual articulator in EXOCAD

After removing two-layer silicone impressions and casting the gypsum models, optical scanning of the jaws gypsum models was carried out in the ZIRKONZAHN software. With the help of the electronic front arc and the results of CBCT, the models were placed in the space of the virtual articulator, which made it possible to reproduce in the three-dimensional space of software environment the position of the virtual dentition relative to the hinge axis and the incisal stop. To take into account all the individual parameters during gypsum casting, an additional CT module (Prosystom) was applicable in the virtual articulator, which allowed measuring the individual distance from the maxillary incisors to the TMJ joint heads for subsequent transfer to the articulator. In this case, three main reference points were used: an interdental point in the area of the cutting edge of the maxillary central teeth and a point in the area of the articular heads of the right and left TMJ. With account of the data obtained, CT models were exported to a virtual articulator.

After that, individual trajectories that had been previously recorded using the axiograph were loaded into the program.

Results

In the 47 patients examined by us, the distribution by gender was as follows: women — 40 (85.1%), men — 7 (14.9%), the sex ratio was 5.7: 1. The age of patients ranged from 23 to 39 years. During the survey, 34 patients (72.3%) complained of pain in the TMJ area, 19 (40.4%) had frequent headaches, 38 patients (80.9%) noted difficulty and discomfort when opening their mouths. Of all the patients examined, 44 (93.6%) drew attention to a click or extraneous noise in the form of crepitus at mandible movements; 3 patients (6.4%) did not feel pathological noises detected during clinical examination (palpation of the TMJ area).

All patients underwent a comparative analysis of dynamic occlusion, in which the mandible movement on the teeth (closing-opening; lateral movements; moving forward with returning to the initial position) was studied. In a mechanical articulator, gypsum models of the jaws of 23 patients (48.9%) were studied, in a virtual articulator — those of 24 patients (51.1%).

In group I patients the Artex FaceBow facial arch

(Girrbach) and the Artex CR (Girrbach) mechanical articulator were used. All patients of group I underwent a clinical examination of the mandible articulation using Bausch 20 micron carbon paper and occlusal wax plates OKKLUSAL INDIKATOR WACHS SAM. In all patients of group I there was analyzed jaw closing in the usual bite and the protrusive and laterotrusive mandible movement.

When conducting clinical and laboratory studies using a mechanical articulator in patients of group I, their effectiveness in protrusive and laterotrusive mandible movements was of 75%.

With the mandible moving forward, there is no contact with the masticating teeth. Normally, the entire load is distributed between the temporomandibular joints and the front teeth: the main load falls on the structures of the joint, and a small load falls on the incisors.

With lateral mandible movements (laterotrusion), there is no correspondence in movements in the oral cavity and on gypsum models, since there are differences in the structure of the joint mechanisms of the patient and the mechanical articulator.

The mechanical articulator has a fixed structure of articular mechanisms that does not allow individualization of functional diagnostic data for each clinical case.

In group II patients, the electronic facial arc of the Dentograf axiograph (Prosystom) and the Artex virtual articulator in the EXOCAD program were used. A specific feature of the virtual articulator is the utilization of any patients TMJ articular trajectories, registered earlier during axiographic examinations, to accurately reproduce the TMJ function of the patient.

In group II patients, mandible protrusive and laterotrusive movements were reproduced in a virtual articulator. In clinical and laboratory studies using a virtual articulator for protrusive and laterotrusive movements, the employment of a virtual articulator was effective in 90% of cases, where the virtual model of the mandible repeated all the movements as in a patient.

Discussion

It is a general knowledge that the analysis of occlusion is carried out, either directly in the patient's oral cavity, or on its models made of super gypsum.

To simulate the movement of the jaws, special devices called articulators are used. The articulator hinge is a mechanical model of a joint. It approximately repeats the spatial orientation of the patient's TMJ, which makes it possible to reproduce the physiological movements of the joint in almost full volume, both in amplitude and in the direction of displacement [29].

Mechanical articulators are employed to reproduce the individual features of dynamic occlusion, in particular, the mandible trajectory along the contact surface of the maxillary dentition. However, the mandible movements do not coincide with the physiological movements as in the patient in every clinical case, which is due to the fixed (unchanged) structure of the articular mechanisms, i.e. they cannot be individualized for each clinical case. This increases the error in the diagnosis of patients with articulation disorders associated with TMJ dysfunctions.

According to V. Khvatova, the incorrect setting of the mechanical articulator in 95% of cases is the cause of all errors in its application [24].

When using a mechanical front arc, errors in the manufacture of models for the articulator occur quite often. Such errors are due to the fact that when casting gypsum models in a mechanical articulator, the reference is its upper frame. However, the distance from the articular mechanisms to the models does not always coincide with the individual patient data. The shift of the models upwards or downwards from the upper edge of the frame leads to the inaccuracy of these functional test data, since the distance between the model and the articular mechanism of the articulator changes [4]. This is of particular importance both for the diagnosis of internal TMJ disorders and the manufacture of therapeutic occlusal splints in these patients, as well as for prosthetics. Of great importance is the fact that mechanical facial arches are usually fixed on the patient, with account of the skin reference points of the Camper or Frankfort planes. Skin and bone reference points have divergences, which also increases the measurement error.

Technological features of work with mechanical articulators significantly affect the accuracy of reproducing the mandible movements at dynamic occlusion [25]. The main reasons for their occurrence include: the presence of gaps at fixing registration

prints on a working gypsum model; gypsum expansion; deformation of casts.

The importance of anatomical features of the dentition should be taken into consideration: individual deviations in the structure of chewing muscles; resilience and elasticity of TMJ certain structures; the state of periodontal tissues, individual tooth mobility; the mandible deflection amplitude at functional loads, specific for each patient [20]. The full set of all these factors cannot be taken into account when using mechanical articulators in functional diagnostics.

The use of virtual articulators minimizes errors caused by the anatomical features of the dental system and technological reasons [30].

A special CT module (Prosystom) allows combining virtual models of the jaws and the trajectories of their movements obtained in the axiographic study with visualization in a virtual articulator for functional assessment of articulation disorders.

The utilization of a virtual articulator in the functional diagnosis of dynamic occlusion enables to perform movements that accurately simulate the real movements of the mandible. When using virtual articulator, movements of the mandible can be carried out using articular mechanisms or reproduced along the trajectories previously recorded during axiography. In this case, the upper jaw is fixed in accordance with the anatomical features of the skull, and the mandible can move relative to the maxilla. Fixation of the upper jaw in a virtual articulator makes it possible to stimulate a mandible movement in the real time mode.

The employment of mechanical articulators in functional diagnostics for assessing dynamic occlusion is limited. The effectiveness of their use in the study was 75%. The application of mechanical articulators in assessing the dynamic occlusion because of the peculiarities of the articulator technical structure does not allow obtaining individualized patient data.

Dynamic occlusion in a virtual articulator in functional diagnostics can be assessed in several aspects: mouth opening — closing, protrusion, retrusion, laterotrusion to the right and left.

In a virtual articulator, it is possible to reproduce the continuous movement of the mandible with registration of all possible dental contacts of both jaws.

By combining the patient's head CT data and virtual models, the highest accuracy of placing the models in the virtual articulator in accordance with the individual characteristics of the patients was achieved.

Введение

С внедрением современных технологий в стоматологическую практику роль функциональной диагностики при различных заболеваниях зубочелюстной системы значительно возросла [1; 2]. Развитие высокоточных инструментальных методов исследования позволяет выявлять патологические изменения на ранних стадиях их формирования [3; 4]. В настоящее время диагностика заболеваний полости рта предполагает проведение сложного, комплексного специализированного обследования с использованием высокотехнологичного оборудования [5–7]. Часть исследований проводится с непосредственным участием больного, часть — на моделях зубочелюстной системы с использованием артикуляторов и компьютерных технологий [8; 9].

Роль функциональной диагностики в стоматологической практике значительно возрастает при наличии сочетанного поражения зубов, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) с нарушениями артикуляции нижней челюсти, вовлечении в процесс жевательной мускулатуры [10; 11]. Своевременно проведенная функциональная диагностика в таких случаях позволяет не только выявить причины и характер заболевания, но и выработать оптимальный план лечения и оценить его эффективность.

В настоящее время при проведении функционального исследования зубочелюстной системы используются такие методы, как панорамный снимок; ортопантограмма; компьютерная томография, позволяющая получить 3D-изображения челюстей [12–14]; магнитно-резонансная томография (МРТ), дающая возможность оценить состояние мягких тканей и ВНЧС [15, 16]; электронная аксиография, применение которой позволяет зарегистрировать суставные траектории и движения нижней челюсти [17; 18]; создание моделей зубного ряда обеих челюстей с помощью артикуляторов [19; 20]; электромиография, при которой проводится анализ

биоэлектрической активности и симметричности работы жевательных мышц [21; 22]; ультразвуковое исследование ВНЧС, визуализирующее его анатомическое состояние [23].

При проведении функциональной диагностики особый интерес представляет оценка окклюзии пациента [11; 24]. Условно принято разделять динамическую и статическую окклюзию. Динамическая окклюзия — это взаимодействие между зубами при движении челюстей [24]. Принято считать, что при оптимальном, «физиологическом» состоянии зубочелюстной системы происходит немедленное размыкание или потеря контактов между зубами при движении нижней челюсти из «привычной» окклюзии. Появление любых изменений, нежелательных окклюзионных контактов, особенно расположенных вблизи ВНЧС, приводят к нарушению согласованной работы жевательных мышц, положения сустава и его структур, зубов, а также к их повышенной стираемости [24–26]. Изучение окклюзии с использованием артикуляционной фольги или бумаги позволяет получить ограниченную информацию [27]. Наиболее эффективно оценить динамическую окклюзию удастся при применении индивидуально настроенных артикуляторов [20].

Особое значение оценка динамической окклюзии приобретает при проведении: ортопедического лечения, так как при протезировании обычно необходимо восстановить полноценную жевательную функцию; ортодонтической коррекции, учитывая, что ее целью является нормализация окклюзионных взаимоотношений; при проведении челюстно-лицевых операций — для оценки функционального состояния ВНЧС и составления плана лечения; в имплантологии обязательно учитывать распределение жевательной нагрузки при планировании количества, локализации, размера и формы зубных имплантатов; пародонтологии, так как чрезмерная нагрузка на зубы приводит к заболеваниям пародонта; реставрационной терапии, в связи с тем, что обязательно необходим контроль статических и динамических окклюзионных взаимоотношений [26; 28].

Цель работы

Оценить эффективность использования механического и виртуального артикуляторов при проведении функциональной диагностики у пациентов с заболеваниями ВНЧС.

Материалы и методы

Нами было обследовано 47 пациентов с нарушениями артикуляции нижней челюсти, обусловленными внутренней патологией ВНЧС, из них 40 женщин и 7 мужчин. Возраст больных варьировал от 23 до 39 лет. Пациенты предъявляли жалобы на боли в области ВНЧС (34 из 47 обследованных; 72,3%), головные боли (19 пациентов; 40,4%), затруднение при открывании рта (38 больных; 80,9%). При клиническом обследовании суставные шумы при паль-

пации или движениях нижней челюсти определялись у всех пациентов, снижение степени открывания рта отмечено у 45 из 47 больных (95,7%).

Всем пациентам проводили конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) для диагностики патологии ВНЧС. Также КЛКТ использовалось для определения индивидуального соотношения моделей челюстей и суставов.

Всем пациентам проводилось аксиографическое исследование с использованием оптического аксиографа (Dentograf Prosystom, Россия) с регистрацией и анализом суставных траекторий движений нижней челюсти.

В I группе у всех 23 пациентов (48,9%) динамическая окклюзия оценивалась с использованием механического артикулятора (рис. 1).



Рис 1 Механический артикулятор Artex CR (Girrbach)

После снятия двухслойных силиконовых оттисков проводилась гипсовка моделей с применением механической лицевой дуги, движения нижней челюсти в механическом артикуляторе воспроизводились с помощью его суставных механизмов. Артикулятор (суставные механизмы и программируемый столик) настраивался по индивидуальным данным, полученным при проведении оптической аксиографии.

У 24 пациентов (51,1%) II группы динамическую окклюзию изучали с использованием виртуального артикулятора с виртуальными моделями (рис. 2).

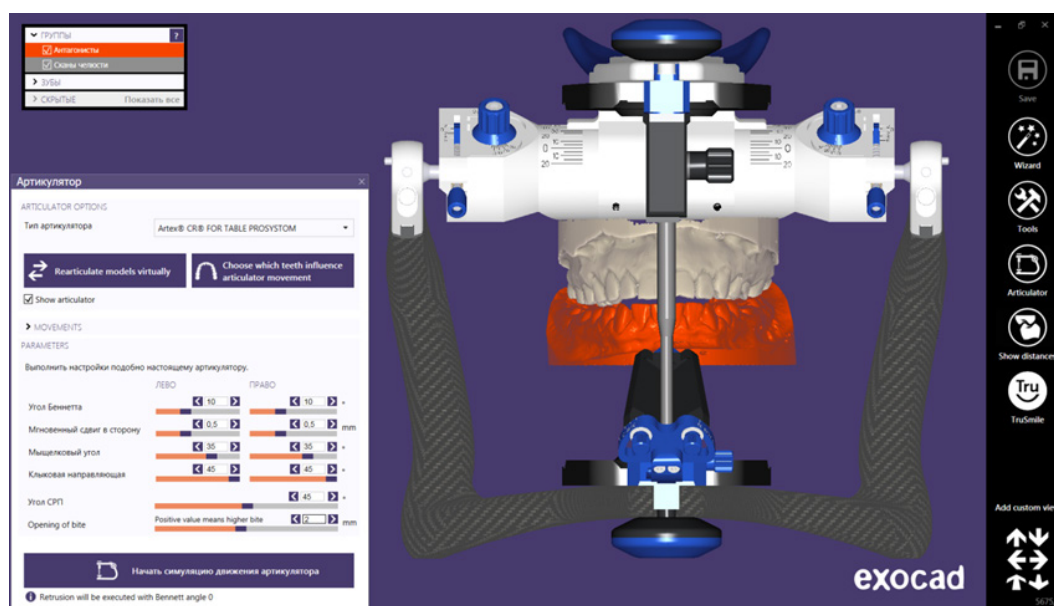


Рис 2 Виртуальный артикулятор Artex в программе exocad

После снятия двухслойных силиконовых оттисков и отливки гипсовых моделей проводилось оптическое сканирование гипсовых моделей челюстей в программном обеспечении ZIRKONZAHN. С помощью электронной лицевой дуги и использованием результатов КЛКТ модели размещались в пространстве виртуального артикулятора, что позволяло воспроизвести в программной среде в трехмерном пространстве положение виртуального зубного ряда относительно шарнирной оси и режцового упора. Для учета всех индивидуальных параметров при гипсовке в виртуальном артикуляторе был использован дополнительный модуль КТ (Prosystom), позволяющий измерить индивидуальное расстояние от режцов верхней челюсти до суставных головок ВНЧС для последующего переноса в артикулятор. При этом использовались три основных ориентира: межрезцовая точка в области режущего края центральных зубов верхней челюсти и точки в области суставных головок правого и левого суставов. С учетом полученных данных КТ виртуальные модели экспортировали в виртуальный артикулятор.

После этого в программу подгружались индивидуальные траектории, которые ранее были зарегистрированы с использованием аксиографа.

Результаты исследования

У 47 обследованных нами пациентов распределение по полу было следующим: женщин — 40 (85,1%), мужчин — 7 (14,9%), соотношение по полу составило 5,7: 1. Возраст больных варьировал от 23 до 39 лет. При опросе 34 пациента (72,3%) жаловались на боли в области ВНЧС, 19 (40,4%) имели частые головные боли, 38 больных (80,9%) отмечали затруднение и дискомфорт при открывании рта. Из 47 обследованных пациентов 44 (93,6%) жаловались на щелчок или посторонний шум в виде крепитации при движениях нижней челюсти; 3 больных (6,4%) не ощущали патологических шумов, выявленных при клиническом обследовании (при пальпации и аускультации области ВНЧС).

У всех больных проводился сравнительный анализ динамической окклюзии, при этом изучали как, нижняя челюсть двигается по зубам (смыкание-размыкание; боковые движения; выдвигание вперед с возвратом в исходное положение). В механическом артикуляторе были исследованы гипсовые модели челюстей 23 пациентов (48,9%), в виртуальном артикуляторе — 24 больных (51,1%).

В I группе пациентов использовалась лицевая дуга Artex FaceBow (Girrbach) и механический артикулятор Artex CR (Girrbach). Всем пациентам

I группы проводилось клиническое исследование артикуляции нижней челюсти с помощью копировальной бумаги Bausch 20 мкр и пластинки окклюзионного воска OKKLUSAL INDIKATOR WACHS SAM. Всем пациентам I группы проводился анализ смыкания челюстей в привычном прикусе и анализ движения нижней челюсти при протрузии и латеротрузии.

При проведении клинических и лабораторных исследований с применением механического артикулятора у пациентов I группы эффективность его использования при протрузионных и латеротрузионных движениях нижней челюсти составила 75%. При протрузии нижней челюсти осуществляется ее выдвигание вперед, в таком случае не происходит контакта с жевательными зубами. В норме вся нагрузка распределяется между височно-нижнечелюстными суставами и фронтальными зубами: основная нагрузка падает на структуры сустава, и относительно небольшая нагрузка приходится на резцы.

При боковых движениях нижней челюсти (латеротрузии) не происходит соответствия в ее движениях в полости рта и на гипсовых моделях, так как есть различия в строении суставных механизмов пациента и механического артикулятора.

Механический артикулятор имеет фиксируемое строение суставных механизмов, не позволяющее индивидуализировать данные функциональной диагностики для каждого клинического случая.

Во II группе пациентов была использована электронная лицевая дуга аксиографа Dentograf (Prosystom) и виртуальный артикулятор Artex в программе Exocad. Особенностью виртуального артикулятора является использование любых ранее зарегистрированных при аксиографическом исследовании суставных траекторий ВНЧС пациентов для того, чтобы точно воспроизвести функцию сустава данного больного. Во II группе пациентов воспроизводили протрузионные и латеротрузионные движения нижней челюсти в виртуальном артикуляторе. При клинических и лабораторных исследованиях с использованием виртуального артикулятора при протрузионных и латеротрузионных движениях эффективность его применения виртуального артику-

лятора составила 90%. В данном случае виртуальная модель нижней челюсти точно воспроизводила все индивидуальные движения пациента.

Обсуждение

Анализ окклюзии проводится, как известно, либо непосредственно в полости рта пациента, либо на ее моделях, изготавливаемых из супергипса. Для имитации движения на моделях челюстей используются специальные приборы — артикуляторы. Шарнир артикулятора является механической моделью сустава. Он приблизительно повторяет пространственную ориентацию ВНЧС пациента, что дает возможность воспроизвести физиологические движения сустава практически в полном объеме, как по амплитуде, так и по направлению смещения [29].

Механические артикуляторы используются для воспроизведения индивидуальных особенностей динамической окклюзии, в частности, траектории движения нижней челюсти по поверхности контактов зубного ряда верхней челюсти. Однако воспроизводимые движения нижней челюсти не во всех клинических случаях совпадают с физиологическими индивидуальными движениями пациента, что обусловлено фиксированным (неизменяемым) строением суставных механизмов артикулятора, т. е. их невозможно индивидуализировать для каждого клинического случая. Это повышает погрешность при проведении диагностики у пациентов с нарушениями артикуляции, связанными с дисфункциями ВНЧС.

По данным В. Хватовой, неправильная настройка механического артикулятора в 95% случаев является причиной всех ошибок при их применении [24].

При использовании механической лицевой дуги ошибки при изготовлении моделей для артикулятора возникают достаточно часто. Подобные погрешности связаны с тем, что при гипсовании моделей в механическом артикуляторе ориентиром является его верхняя рама. Однако расстояние от суставных механизмов до моделей не всегда совпадает с индивидуальными данными пациентов. Смещение моделей вверх или вниз от верхнего края рамы приводит к недостоверности данных функциональных проб, так как изменяется расстояние между моделью и суставным механизмом

артикулятора [4]. Это имеет особое значение как для диагностики внутренних нарушений ВНЧС, так и изготовления лечебных окклюзионных кап у этих пациентов, а также при протезировании. Большое значение имеет тот факт, что механические лицевые дуги обычно фиксируются на пациенте с учетом кожных ориентиров камперовской или франкфуртской плоскостей. Кожные и костные ориентиры имеют расхождения, что также повышает погрешность в измерениях.

Технологические особенности работы с механическими артикуляторами существенно влияют на точность воспроизведения движений нижней челюсти при динамической окклюзии [25]. К основным причинам их возникновения относятся: наличие зазоров при фиксации регистрационных оттисков на рабочей гипсовой модели; расширение гипса; деформация слепков.

Нельзя недооценивать и анатомические особенности зубочелюстной системы: индивидуальные отклонения в строении жевательной мускулатуры; упругость и эластичность некоторых структур ВНЧС; состояние тканей парадонта, индивидуальная подвижность зубов; амплитуда прогиба нижней челюсти при функциональных нагрузках, характерная для каждого пациента [20]. Совокупность всех этих факторов невозможно учитывать при использовании механических артикуляторов в функциональной диагностике.

Использование виртуальных артикуляторов позволяет свести к минимуму погрешности, обусловленные анатомическими особенностями зубочелюстной системы и причинами технологического характера [30].

Специальный модуль КТ (Prosystom) позволяет совместить виртуальные модели челюстей и траектории их движения, полученные при аксиографическом исследовании, с визуализацией в виртуальном артикуляторе для функциональной оценки нарушений артикуляции.

Применение виртуального артикулятора при функциональной диагностике динамической окклюзии позволяет выполнять движения, точно имитирующие реальные движения нижней челюсти. При использовании виртуального артикулятора есть воз-

можность выбора: движения нижней челюсти можно осуществлять с помощью суставных механизмов или воспроизводить их по ранее зарегистрированным при аксиографии траекториям. При этом верхняя челюсть зафиксирована в соответствии с анатомическими особенностями черепа, выявленными при КЛКТ, а нижняя челюсть может двигаться относительно верхней челюсти. Фиксация верхней челюсти в виртуальном артикуляторе позволяет осуществлять имитационное моделирование движений нижней челюсти в режиме реального времени.

Применение механических артикуляторов в функциональной диагностике для оценки динамической окклюзии ограничено. Эффективность их использования в проведенном исследовании составила 75%. Применение механических артикуляторов при оценке динамической окклюзии в силу особенностей технического устройства артикулятора не позволяет получить индивидуализированные данные пациентов.

Динамическую окклюзию в виртуальном артикуляторе при функциональной диагностике возможно оценить в нескольких направлениях: открывание–закрывание рта, протрузия, ретрузия, латеротрузия вправо и влево.

В виртуальном артикуляторе возможно воспроизвести непрерывное движение нижней челюсти с регистрацией всех возможных зубных контактов обеих челюстей.

Благодаря совмещению данных КТ головы пациента и виртуальных моделей была достигнута максимально высокая точность размещения моделей в виртуальном артикуляторе в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов.

References

1. Ohrbach R., Dworkin S.F. The evolution of TMD diagnosis past, present, future. *Journal of Dental Research*. 2016;5(10):1093—1101.
2. Guluyev A.V. Methods for diagnosing TMJ diseases. *Medical Sciences*. 2017; 2:14—18.
3. Gazhva S.I., Zyzov D.M., Bolotnova T.V., Senina-Volzhskaya I.V., Demin Y.D., Astvatsatryan L.E., Kotunova N.A., Timofeeva E.I. Comparison of additional methods for diagnosing dysfunction of

- the temporomandibular joint. *Medical Sciences*. 2017;55(1):98—101.
4. Becker Villamil M., Garcia E. Virtual articulator–aid simulator at diagnosis, pre-Surgical planning and monitoring of bucomaxilofacial treatment. *50th Hawaii International Conference on System Sciences* 2017. P. 3506—3515.
 5. Prafulla Tumati. Diagnostic tests for temporomandibular disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*. 2016;3:81—6.
 6. Silin A.V., Itskovich I.E., Butova A.V. Magnetic resonance imaging in a comprehensive examination of the masticatory muscles and monitoring the results of treatment of muscular-articular dysfunction of the temporomandibular joints. *Orthodontics*. 2018;3:18—24.
 7. Dorogin V.E. An interdisciplinary approach to the diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients with temporomandibular joint dysfunction. *Modern problems of science and education*. 2017;4:5—11.
 8. Antonnik M.M. Possibilities and prospects of modern computerized systems for the diagnosis and treatment of occlusal disorders. *Digital Dentistry*. 2014;9:2—8.
 9. Luthra R.P., Gupta R., Kumar N., Mehta S., Sirohi R. Virtual articulators in prosthetic dentistry. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(4):117—121.
 10. Khorev O. Yu., Mayboroda Yu.N. Occlusive interference and neuromuscular dysfunction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;4(6):161—7.
 11. De Kanter R.J. A. M., Battistuzzi P.G. F. C. M., Truin G.-J. Temporomandibular disorders: “occlusion” matters! *Pain Research and Management*. 2018, Article ID8746858. 13 P.
 12. Ferreira L.A., Grossmanne E., Januzzih E., Quiroz de Paula M.V, Pires Carvalho A.C. Diagnosis of temporomandibular joint disorders: indication of imaging exams. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(3):341—52.
 13. Butova A.V., Itskovich, Silin A.V., Sinitsina T.M., Maletsky E. Yu., Kakheli M.A. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of masticatory muscle pathology in muscular-articular dysfunction of the temporomandibular joints. *Bulletin of the North-West State Medical University. I.I. Mechnikov*. 2016;8(3):13—8.
 14. Suenaga S., Nagayama K., Nagasawa T., Indo H., Majim H.J. The usefulness of diagnostic imaging for the assessment of pain symptoms in temporomandibular disorders. *Japanese Dental Science Review*. 2016;52:93—106.
 15. Costantinides F., Parisi S., Tonni I., Bodin Ch., Vettori E., Perinetti Giuseppe, Di Lenarda R. Reliability of kinesiography vs magnetic resonance in internal derangement of TMJ diagnosis. *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice*. <http://www.tandfonline.com/loi/ycra20>.
 16. Schnabla D., Rottlerb A.-K., Schuppb W., Boisser W., Grunert I. CBCT and MRT imaging inpatients clinically diagnosed with temporomandibular joint arthralgia. *Heliyon* 4 (2018) e00641.doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e0064. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
 17. S ó j k a A . , H u b e k J . , K a c z m a r e k E . , Hędzelek W. Ascertaining of temporomandibular disorders (TMD) with clinical and instrumental methods in the group of young adults. *Journal of Medical Science*. 2015;84:20—6.
 18. Arutyunov S.D., Brutyan L.A., Antonik M.M., Lobanova E.E. Features of correlation of electromyographic and axiographic studies in patients with increased erasure of hard tissues of teeth. *Russian Dental Journal*. 2017;21(5):244—7.
 19. Kumar Koralakunte P.R., Aljanakh M. The role of virtual articulator in prosthetic and restorative dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(7):25—8.
 20. Valencia Jairo L.R., Tamayo-Muñoz M. C., Ruiz-Rubiano C., Ramos L., Ayala R., Solaberrieta E. Evaluación de un articulador virtual para la identificación de interferencias en movimientos mandibulares excéntricos. *XXXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomedica. Bilbao*. 2017. P. 327—330.
 21. Nishi S.E., Basri R., Khursheed Alam M. Uses of electromyography in dentistry: An overview with meta-analysis. *J Dent*. 2016;10(3):419—25.
 22. Kwang-Ho Choia, O Sang Kwona, Ui Min Jernga, So Min Lee, Lak-Hyung Kimb, Jeeyoun Jun. Development of electromyographic indicators for the diagnosis of temporomandibular disorders: a protocol for an assessor-blinded cross-sectional study. *Jun. Integr Med. Res*. 2017;6:97—104.
 23. Klatkiewicz T., Gawriolek K., Radzikowska M.P., Czajka-Jakubowska A. Ultrasonography in the diagnosis of temporomandibular disorders: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2018;24:812—7.
 24. Khvatova V.A. *Clinical gnatology*. M.: Medicine. 2005. 296 P.
 25. Haralur S.B. Digital evaluation of functional occlusion parameters and their association with temperomandibular disorder. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(8):1772—5.
 26. Gözler S. JVA, mastication and digital occlusal analysis in diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72528>. P. 128—159.
 27. Mitin N.E., Nabatchikova L.P., Vasilyeva T.A. Analysis of modern methods for evaluating and recording tooth occlusion at the stage of dental treatment

- Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlova.* 2015;3:134—9.
28. Patel N., Alani A. Clinical issues in occlusion—Part II. *Singapore Dental Journal.* 2015;36:2—11.
 29. Padmaja B.I., Madan B, Himabindu G, Manasa C. Virtual articulators in dentistry. *International Journal of Medical and Applied Sciences.* 2015;4(2): 109—14.
 30. Úry E., Fornai C., Weber G.W. Accuracy of transferring analog dental casts to a virtual articulator. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.12.019>
- ### Библиографический список
1. *Ohrbach R., Dworkin S.F.* The evolution of TMD diagnosis past, present, future // *Journal of Dental Research.* 2016. v. 95. № 10. P. 1093—1101.
 2. Гулуев А.В. Методы диагностики заболеваний ВНЧС // *Medical Sciences.* 2017. № 2. С. 14—18.
 3. Гажва С.И., Зызов Д.М., Болотнова Т.В., Сенина-Волжская И.В., Демин Я.Д., Аствацатрян Л.Э., Котунова Н.А., Тимофеева Е.И. Сравнение дополнительных методов диагностики дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // *Медицинские науки.* 2017. Т. 55. № 1, 98—101.
 4. *Becker Villamil M., Garcia E.* Virtual articulator – aid simulator at diagnosis, pre-Surgical planning and monitoring of bucomaxillofacial treatment // 50th Hawaii International Conference on System Sciences 2017. P. 3506—3515.
 5. *Prafulla Tumati.* Diagnostic tests for temporomandibular disorders // *Journal of Advanced Clinical & Research Insights.* 2016. № 3., P. 81—86.
 6. *Силин А.В., Ицкович И.Э., Бутова А.В.* Магнитно-резонансная томография в комплексном обследовании жевательных мышц и мониторинге результатов лечения мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстных суставов // *Ортодонтия.* 2018. № 3. С. 18—24.
 7. *Дорогин В.Е.* Междисциплинарный подход к диагностике, лечению, и реабилитации пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 4.
 8. *Антонник М.М.* Возможности и перспективы современных компьютеризированных систем для диагностики и терапии окклюзионных нарушений // *Цифровая стоматология.* 2014. № 9. С. 2—8.
 9. *Luthra R.P., Gupta R., Kumar N., Mehta S., Sirohi R.* Virtual articulators in prosthetic dentistry // *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research.* 2015.V. 3. № 4. P. 117—121.
 10. *Хорев О.Ю., Майборода Ю.Н.* Окклюзионные интерференции и нейромышечная дисфункция // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017. Т. 24. № 6. С. 161—167.
 11. *De Kanter R.J.A.M., Battistuzzi P.G.F.C.M., Truin G.-J.* Temporomandibular disorders: “occlusion” matters! // *Pain Research and Management.* 2018, Article ID8746858, 13 P.
 12. *Ferreira L.A., Grossmanne E., Januzzi E., Quiroz de Paula M.V., Pires Carvalho A.C.* Diagnosis of temporomandibular joint disorders: indication of imaging exams // *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016. V. 82. № 3. P. 341—352.
 13. *Бутова А.В., Ицкович, Силин А.В., Сеницина Т.М., Малецкий Э.Ю., Кахели М.А.* Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии жевательных мышц при мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстных суставов // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2016. Т. 8. № 3. С. 13—18.
 14. *Suenaga S., Nagayama K., Nagasawa T., Indo H., Majim H.J.* The usefulness of diagnostic imaging for the assessment of pain symptoms in temporomandibular disorders // *Japanese Dental Science Review.* 2016. V. 52. P. 93—106.
 15. *Costantinides F., Parisi S., Tonni I., Bodin Ch., Vettori E., Perinetti Giuseppe, Di Lenarda R.* Reliability of kinesiography vs magnetic resonance in internal derangement of TMJ diagnosis // *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice.* <http://www.tandfonline.com/loi/ycra20>
 16. *Schnabla D., Rottlerb A.K., Schuppb W., Boisser W., Grunert I.* CBCT and MRT imaging inpatients clinically diagnosed with temporomandibular joint arthralgia // *Heliyon* 4 (2018) e00641.[doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e0064](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e0064). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
 17. *Sójka A., Hubek J., Kaczmarek E., Hędzerek W.* Ascertaining of temporomandibular disorders (TMD) with clinical and instrumental methods in the group of young adults // *Journal of Medical Science.* 2015. V. 84. P. 20—26.
 18. *Арутюнов С.Д., Брутян Л.А., Антоник М.М., Лобанова Е.Е.* Особенности корреляции показателей электромиографического и аксиографического исследований у пациентов с повышенным стиранием твердых тканей зубов // *Российский стоматологический журнал.* 2017. Т. 21. № 5. С. 244—247.
 19. *Kumar Korlakunte P.R., Aljanakh M.* The role of virtual articulator in prosthetic and restorative dentistry // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014. V. 8. № 7. P. 25—28.
 20. *Valencia Jairo L.R., Tamayo-Muñoz M.C., Ruiz-Rubiano C., Ramos L., Ayala R., Solaberrieta E.* Evaluación de un

- articulador virtual para la identificación de interferencias en movimientos mandibulares excéntricos // XXXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomedica. Bilbao. 2017. P. 327—330.
21. Nishi S.E., Basri R., Khursheed Alam M. Uses of electromyography in dentistry: An overview with meta-analysis // *J Dent*. 2016. V.10. № 3. P. 419—425.
 22. Kwang-Ho Choia, O Sang Kwona, Ui Min Jernga, So Min Lee, Lak-Hyung Kimb, Jeeyoun Jun. Development of electromyographic indicators for the diagnosis of temporomandibular disorders: a protocol for an assessor-blinded cross-sectional study // *Jun. Integr Med. Res*. 2017. № 6. P. 97—104.
 23. Klatkiewicz T., Gawriolek K., Radzikowska M.P., Czajka-Jakubowska A. Ultrasonography in the diagnosis of temporomandibular disorders: a meta-analysis // *Med Sci Monit*. 2018. V. 24. P. 812—817.
 24. Хватова В.А. Клиническая гнатология. М: Медицина, 2005. 296 с.
 25. Haralur S.B. Digital evaluation of functional occlusion parameters and their association with temporomandibular disorder // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013. V. 7. № 8. P. 1772—1775.
 26. Gözler S. JVA, mastication and digital occlusal analysis in diagnosis and treatment of temporomandibular disorders // <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72528>. P. 128—159.
 27. Митин Н.Е., Набатчикова Л.П., Васильева Т.А. Анализ современных методов оценки и регистрации окклюзии зубов на этап стоматологического лечения // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. № 3. С. 134—139.
 28. Patel N M., Alani A. Clinical issues in occlusion—Part II // *Singapore Dental Journal*. 2015. V. 36. P. 2—11.
 29. Padmaja B.I., Madan B, Himabindu G, Manasa C. Virtual articulators in dentistry // *International Journal of Medical and Applied Sciences*. 2015. V. 4. 2. P. 109—114.
 30. Úry E., Fornai C., Weber G.W. Accuracy of transferring analog dental casts to a virtual articulator. // *The Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.12.019>

Corresponding Author: T.V. Chkhikvadze, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str., 10, 117198, Moscow, Russia.
E-mail: mayach@mail.ru, tchkhik@hotmail.com

ORCID: 0000—0003—4642—1989

Ответственный за переписку: Чхиквадзе Тина Владимировна, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Медицинский институт РУДН, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, Россия.
E-mail: mayach@mail.ru, tchkhik@hotmail.com

ORCID: 0000—0003—4642—1989, SPIN-код 5712—2067

СТОМАТОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
DENTISTRY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–52–60

Микробный пейзаж дентина удаленных третьих моляров

В.О. Сидоренко, А.М. Панин, А.М. Цициашвили, М.С. Подпорин

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. Целью нашего исследования было изучить микробный пейзаж аутодентина удаленных третьих моляров и сравнить его с микробным пейзажем полости рта с целью выяснения безопасного использования его в качестве трансплантата при замещении дефектов альвеолярной кости. *Актуальность.* Дентин зубов близок по органическому и минеральному составу к костной ткани человека. Костный аутотрансплантат считается «золотым стандартом» среди остеопластических материалов. Однако забор костного аутотрансплантата повышает степень травматичности реконструктивных операций, требуя формирования донорской зоны, чем увеличивает количество возможных осложнений, чувство дискомфорта и сроки реабилитации пациента. *Материалы и методы.* У группы пациентов, с подлежащими удалению третьих моляров, были взяты мазки со слизистой оболочки полости рта в области удаляемых зубов. После чего зубы были удалены, разделены на 2 части, одна из которых измельчалась с помощью костной мельницы ручным способом, другая была редуцирована на тонкие пластинки. Далее образцы помещали в питательные среды и направляли на микробиологическое исследование. *Выводы.* По данным микробиологического исследования микрофлора полости рта и микробный пейзаж удаленных зубов были идентичны, отличались лишь количественные показатели.

Ключевые слова: аутодентин, костная пластика, аугментация, остеопластика, зубы мудрости

Вклад авторов. Все авторы в равной степени принимали участие в подготовке материала.

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Сидоренко В.О., Панин А.М., Цициашвили А.М., Подпорин М.С. Микробный пейзаж дентина удаленных третьих моляров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 1. С. 52–60. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–52–60

© Сидоренко В.О., Панин А.М., Цициашвили А.М., Подпорин М.С. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Microbial flora of dentin of remote wisdom teeth

V.O. Sidorenko, A.M. Panin, A.M. Tsitsiashvili, M.S. Podporin

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of our study was to study the microbial flora of autodontin of removed wisdom teeth and compare it with the microbial flora of the oral cavity in order to determine its safe use as graft for replacement of defects of the alveolar bone. Relevance. The dental dentin is close in organic and mineral composition to human bone tissue. A bone autograft is considered the “gold standard” for ridge augmentation. However, a bone autograft increases the morbidity of reconstructive operations, requiring the formation of a donor zone, which increases the feeling of discomfort and the patient’s rehabilitation time. Increases the risk of intra- and postoperative complications. Materials and methods. A group of patients with wisdom teeth to be removed had smears taken from the mucous membrane in the area of the extracted teeth. After that, the teeth were removed, crushed using a bone mill manually, or reduced to thin plates, placed in nutrient media and sent for microbiological examination. Conclusions. According to the microbiological study, the microflora of the oral cavity and the microbial flora of the extracted teeth were identical, only quantitative indicators differed.

Key words: autogenous dentin, ridge augmentation, bone graft, tooth graft, wisdom tooth

Participation of the authors. All authors equally participated in the preparation of the material.

Funding information. The study did not have sponsorship.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 20.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Sidorenko V.O., Panin A.M., Tsitsiashvili A.M., Podporin M.S. Microbial flora of dentin of remote wisdom teeth. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 Mar; 24 (1): 52—60. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–52–60

Введение

Удаление зуба неизбежно приводит к атрофии костной ткани. В течение первого года после удаления зуба ширина альвеолярного отростка уменьшается на 5—7 мм, т.е. примерно до 50% от его первоначальной величины. Максимальная активность процесса атрофии наблюдается в течение первых 3 месяцев после удаления, достигая 2/3 годовой утраты ширины и высоты альвеолярной кости от начального объема [1].

В настоящее время для восстановления дефектов и деформаций альвеолярной кости используются различные костно-замещающие материалы, которые подразделяются по происхождению на биологические (ауто- и алломатериалы, ксеноматериалы, биологически активные молекулы белковой и небелковой природы, обладающие свойствами факторов роста);

искусственные (на основе три-кальций фосфата, гидроксипатита, различных типов керамики, хонсурида, хитозана, биоситаллов, полимеров, сульфата кальция и др.); композиционные — сочетание нескольких синтетических и/или биологических материалов [2].

Использование аутогенных трансплантатов считается «золотым» стандартом для реконструкций различных костных дефектов, ведь именно аутокость позволяет обеспечить все 3 механизма заживления костной ткани: остеогенный, остеоиндуктивный, остеокондуктивный и не провоцирует реакцию иммунного ответа [3], но при заборе костных трансплантатов наносится дополнительная травма в донорской области, повышается риск инфицирования, возникновения воспалительных и другого рода осложнений, увеличивается сложность лечения и сроки реабилитации пациента [4].

Дентин и альвеолярная кость в эмбриональном развитии происходят из стволовых мезенхимальных клеток нервного гребня и сходят между собой по химическому составу. Дентин на 40—45 % состоит из неорганических веществ, 50—55 % приходится на органические вещества и воду. Около 20% приходится на коллаген I типа и 70% на гидроксиапатит. Также в составе дентина входят костный морфогенетический белок BMP-2, который является членом суперсемейства трансформирующих факторов роста — бета (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста 1 (TGF-I) и инсулиноподобный фактор роста 2 (TGF-II), которые стимулируют дифференцировку стволовых клеток в хондроциты, реализуя механизм образования костной ткани. Среди неколлагеновых белков, отвечающих за процессы минерализации дентинного матрикса в составе дентина, отвечают остеоонектин, остеокальцин и дентинный фосфопротеин [5].

Первый клинический случай аутотрансплантации дентина человеку был зарегистрирован в 2003 г [6]. В данный момент в мире представлено несколько разнообразных методик обработки дентина удаленных зубов, но все они так или иначе изменяют структуру, а следовательно и свойства дентинной матрицы [7, 8].

Актуальным представляется оценка возможности возникновения воспалительных осложнений при пластике альвеолярной кости с использованием аутодентина удаленных третьих моляров с позицией сопоставления микробного пейзажа трансплантата и микрофлоры полости рта.

Цель исследования — оценить возможность возникновения воспалительных осложнений при пластике альвеолярной кости с использованием аутодентина удаленных зубов.

Материалы и методы

В ходе исследования проведено удаление 6 третьих моляров. Было удалено 4 моляра на верхней челюсти и 2 моляра на нижней челюсти у 6 пациентов с верифицированным диагнозом: K07.3 «Аномалии положения зубов», из них 5 зубов были прорезавшимися в полость рта, 1 зуб был ретинированным. Возраст пациентов составил от 20 до 48 лет, среди

них было 3 мужчины и 3 женщины. Все зубы были удалены по причине их неправильного положения. 5 моляров имели кариозные поражения в пределах эмали, 1 моляр был интактным.

Удаление зубов проходило в условиях операционной амбулаторно в хирургическом стоматологическом отделении. Перед процедурой удаления у каждого пациента ворсистым зондом-тампоном был взят мазок со слизистой оболочки полости рта в области удаляемого зуба, после пациент полоскал полость рта 0,05 % раствором хлоргексидина в течение 1 минуты. Удаление зубов проходило под местным обезболиванием (Ультракаин Д-С Форте, Германия) с использованием люксаторов, эклеваторов и щипцов. По окончании удаления зуб помещали в лоток, а из лунки удаленного зуба аппликатором транспортной системы был повторно взят мазок, после чего проводился кюретаж и медикаментозная обработка 0,05 % раствором хлоргексидином. После достижения стабильного кровяного сгустка пациентам были даны рекомендации по уходу.

У удаленных зубов с помощью алмазного диска под непрерывным охлаждением стерильным раствором NaCl 0,9 % была удалена коронковая часть, верхушки корней зубов, пародонтальная связка, цемент корня. Пульпа зуба была извлечена пульпоэкстракторами (КМИЗ, Россия) и К-файлами (Mani, Япония). Получившийся дентинный фрагмент сепарировался на 2 части. Первая часть измельчалась в костной мельнице ручным способом, вторая часть быларедуцирована до прямоугольного блока алмазным диском. Образцы помещались в индивидуальные транспортные системы (Deltalab, Испания) для сбора микробиологических образцов с жидкой транспортной средой Эймса (без агара). Транспортная система представляет собой коническую пробирку с завинчивающейся крышкой. В комплект входит ворсистый зонд-тампон с точкой слома, представляющий собой мягкий ершик из полиэфирного волокна на аппликаторе из полистирола. Условия хранения и транспортировки были соблюдены.

Посев исследуемого материала проводился на плотные питательные среды (основа колумбийского кровяного агара с добавлением стерильной

дефибринированной крови барана (до 5 %); основа колумбийского кровяного агара с добавлением стерильной дефибринированной крови барана (до 5%) + селективная добавка для выделения неспоровых анаэробов; агар Сабуро, с дополнительной идентификацией с использованием хромогенной среды для грибов рода *Candida*; стафилококковый агар N 110 на базе кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Полученные результаты микробиологического исследования были обработаны, проанализированы, сравнены.

Результаты и обсуждения

В качестве первого образца был исследован дистопированный зуб 2.8. На жевательной поверх-

ности имелось кариозное поражение в пределах эмали. После микробиологического исследования дентинного блока и дентинной крошки роста на питательных средах получено не было, что позволило предположить возможность использования дентин зуба, не имеющего изменений воспалительного характера в тканях пульпарной камеры, в качестве альтернативы костному трансплантату без дополнительной антисептической обработки.

В полости рта были обнаружены: *S. sanguis* — 1×10^7 , *P. anaerobius* — 1×10^7 , *F. nucleatum* — 1×10^4 . В лунке удаленного зуба: *S. sanguis* — 1×10^9 , *P. intermedia* — 1×10^7 , *P. gingivalis* — 1×10^6 , *S. capitis* — 7×10^5 . В дентинном блоке и дентинной крошке роста микроорганизмов обнаружено не было (Рис. 1).

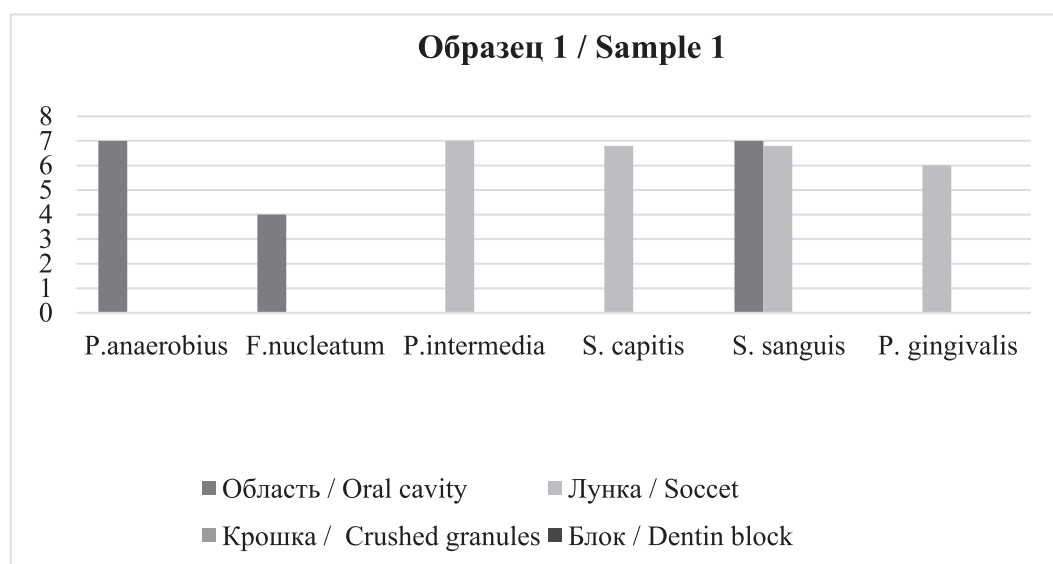


Рис. 1. Содержание микроорганизмов в образце 1 / **Fig. 1.** The content of microorganisms in the sample 1

В качестве второго образца был использован дистопированный зуб 2.8 с кариозным поражением в пределах эмали. Подготовка исследуемого материала проходила по аналогичному протоколу с первым образцом. При микробиологическом исследовании были получены следующие данные.

В полости рта были обнаружены: *C.albicans* — 6×10^4 , *Enterococcus spp.* — 4×10^4 , *S. sanguis* — 1×10^8 , *P. intermedia* — 3×10^7 , *S. salivarius* — 5×10^6 ,

Veillonellaspp. — 4×10^6 . В лунке удаенного зуба: *C. albicans* — $1,3 \times 10^5$, *Enterococcus spp.* — 1×10^5 , *S. sanguis* — 5×10^7 , *P. intermedia* — 3×10^7 , *S. salivarius* — 1×10^6 . В дентинном блоке: *S. sanguis* — 1×10^2 , *S. salivarius* — $1,8 \times 10^2$, *P. intermedia* — 2×10^2 . В дентинной крошке: *S. sanguis* — 5×10^4 , *S. salivarius* — 2×10^4 , *P. intermedia* — 2×10^4 (Рис. 2).

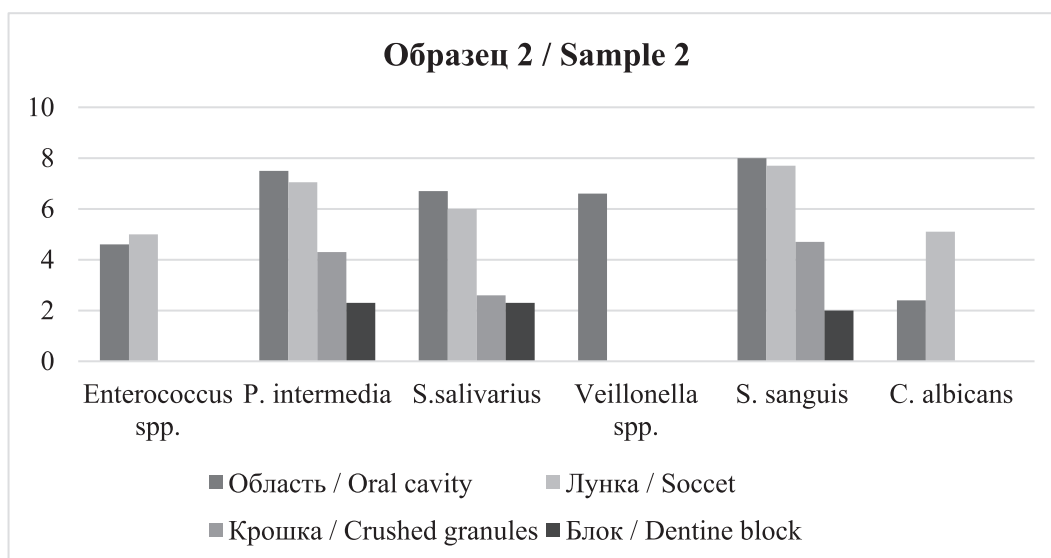


Рис. 2. Содержание микроорганизмов в образце 2 / Fig.2. The content of microorganisms in the sample 2

В качестве третьего образца был исследован зуб 2.8 с полной ретенцией, коронковая часть интактна. Подготовка исследуемого материала проходила по аналогичному протоколу. При микробиологическом исследовании были получены следующие данные.

В полости рта были обнаружены: *S. constellatus* — 5×10^6 , *S. sanguis* — 4×10^6 ,

S. aureus — 2×10^4 , *Enterococcus spp.* — 5×10^4 . В лунке удаленного зуба: *S. constellatus* — 4×10^7 , *S. sanguis* — 5×10^7 , *P. gingivalis* — 4×10^4 , *P. intermedia* — 2×10^4 . В дентинном блоке: *S. constellatus* — 1×10^2 , *S. sanguis* — 1×10^3 , *P. gingivalis* — 1×10^2 . В дентинной крошке: *S. constellatus* — 2×10^3 , *S. sanguis* — 2×10^2 , *P. gingivalis* — 1×10^2 (Рис. 3).

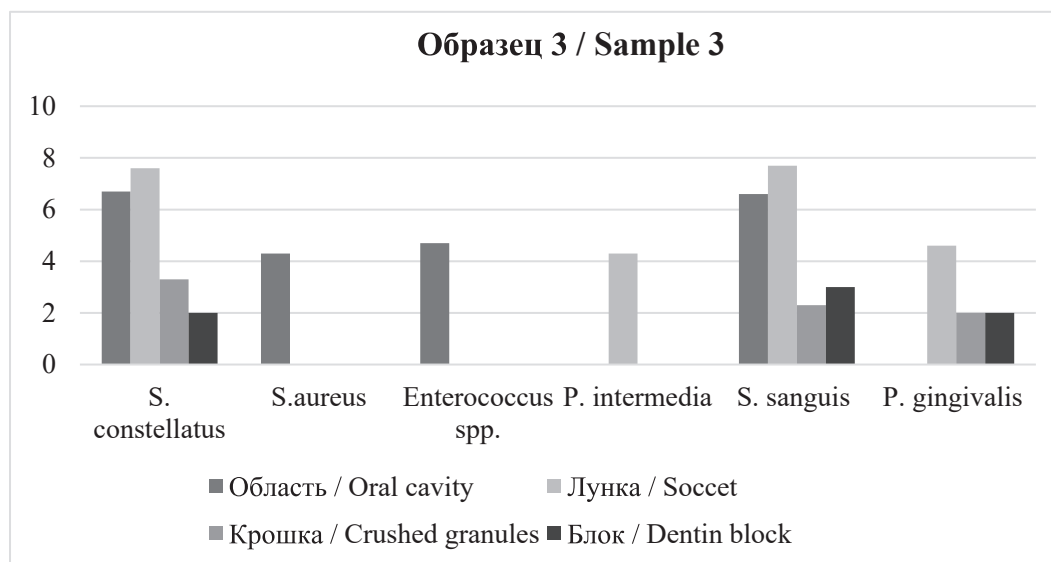


Рис. 3. Содержание микроорганизмов в образце 3 / Fig.3. The content of microorganisms in the sample 3

В качестве четвертого образца был исследован дистопированный зуб 2.8 с кариозным поражением в пределах эмали. Подготовка исследуемого материала проходила по аналогичному протоколу. При микробиологическом исследовании были получены следующие данные.

В полости рта были обнаружены: *C. albicans* — 2×10^4 , *S. sanguis* — 4×10^4 , *A. naeslundii* — 3×10^6 ,

S. mutans — 5×10^4 , *S. capitis* — 3×10^6 . В лунке удаленного зуба: *C. albicans* — 1×10^4 , *S. sanguis* — 6×10^4 , *F. nucleatum* — 3×10^4 , *P. gingivalis* — 1×10^4 . В дентинном блоке: *S. sanguis* — 4×10^2 , *F. nucleatum* — 2×10^2 . В дентинной крошке: *S. sanguis* — 6×10^2 , *F. nucleatum* — 2×10^2 (Рис. 4).

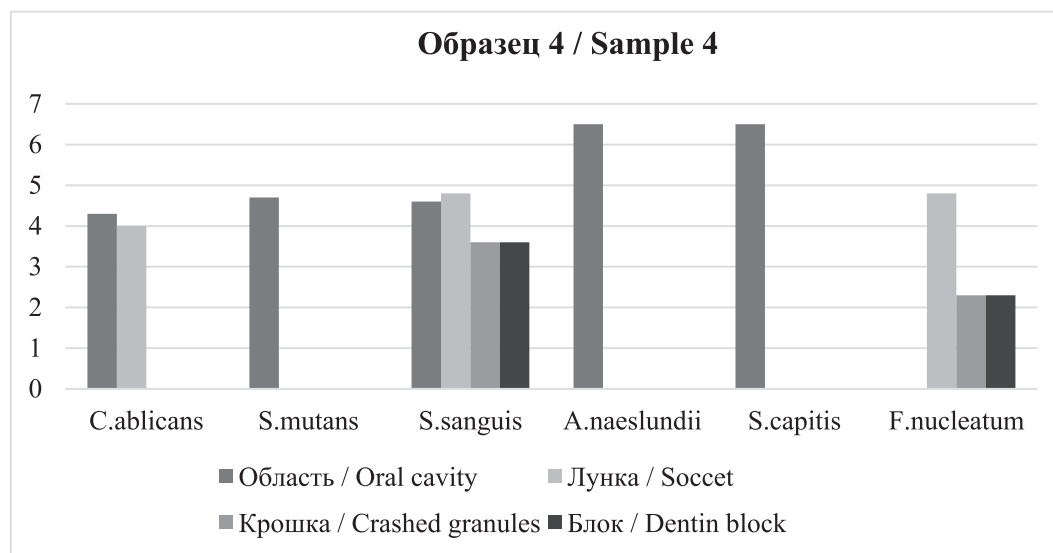


Рис. 4. Содержание микроорганизмов в образце 4 / **Fig. 4.** The content of microorganisms in the sample 4

В качестве пятого образца был использован дистопированный зуб 3.8 с кариозным поражением в пределах эмали. Подготовка исследуемого материала проходила по аналогичному протоколу. При микробиологическом исследовании были получены следующие данные.

В полости рта были обнаружены: *C. albicans* — 2×10^4 , *S. mutans* — 4×10^4 , *S. sanguis* —

3×10^4 , *A. naeslundii* — 2×10^6 . В лунке удаленного зуба: *S. mutans* — 4×10^4 , *S. sanguis* — 3×10^4 , *A. naeslundii* — 2×10^6 , *S. aureus* — 2×10^4 . В дентинном блоке: *S. sanguis* — 1×10^2 , *F. nucleatum* — 1×10^2 , *S. aureus* — 1×10^2 . В дентинной крошке: *C. albicans* — 1×10^2 , *S. sanguis* — 2×10^3 , *F. nucleatum* — 1×10^2 , *S. aureus* — 1×10^2 (Рис. 5).

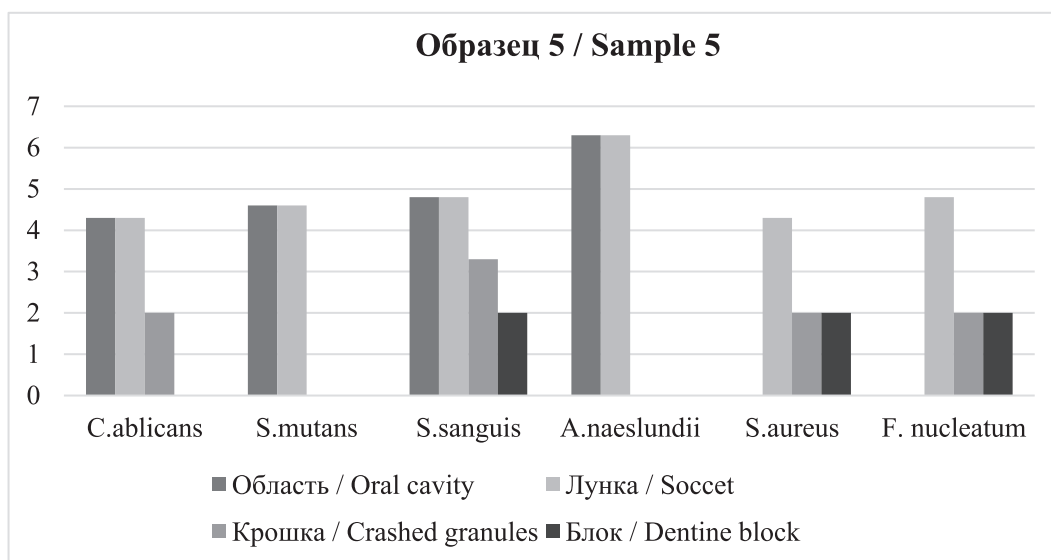


Рис. 5. Содержание микроорганизмов в образце 5 / **Fig.5.** The content of microorganisms in the sample 5

В качестве 6 образца был исследован удаленный дистопированный зуб 4.8 с кариозным поражением в пределах эмали. Для изучения микробного пейзажа образца 6 был взят мазок из полости рта и лунки удаленного зуба. Из тканей исследуемого зуба был получен дентинный блок, который до помещения в транспортную систему подвергся кратковременной антисептической обработке в стерильной марлевой салфетке, пропитанной 70% C₂H₅OH в течении 10 минут.

Каждый из полученных материалов был посеян на питательные среды. Не смотря на кратковремен-

ную поверхностную обработку 70% C₂H₅OH, на питательных средах был получен рост, что говорит о нахождении микрофлоры в дентинных трубочках.

В полости рта были обнаружены: *S. constellatus* — 4×10^4 , *F. nucleatum* — 1×10^2 , *S. salivarius* — 5×10^6 , *S. viridans* — 5×10^6 . В лунке удаленного зуба: *S. constellatus* — 6×10^4 , *F. nucleatum* — 2×10^2 , *S. salivarius* — 1×10^4 , *S. viridans* — 1×10^4 . В дентинном блоке: *S. constellatus* — 1×10^2 . В дентинной крошке: *S. constellatus* — 1×10^3 , *S. epidermidis* — 1×10^3 , *S. salivarius* — 1×10^2 (Рис. 6).

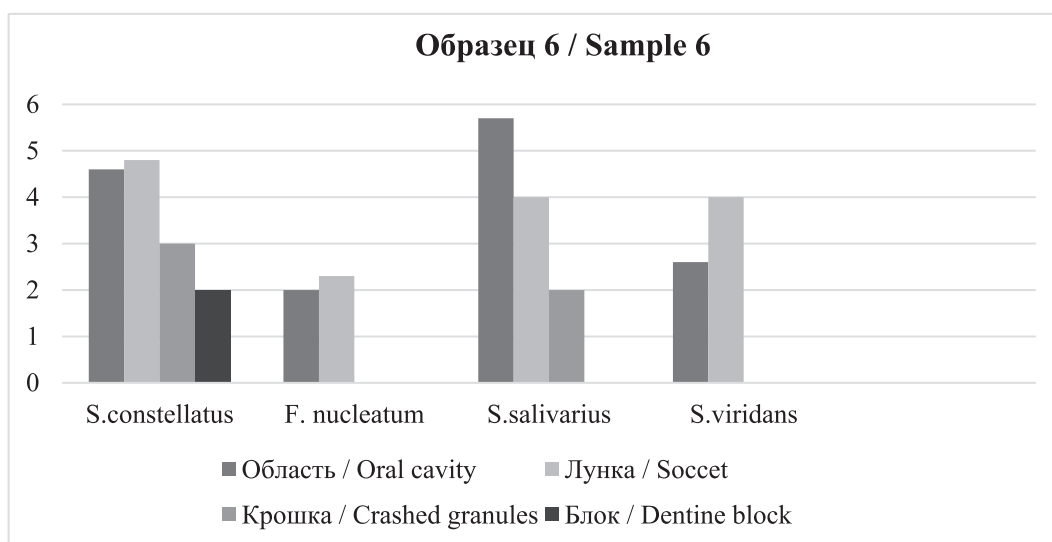


Рис. 6. Содержание микроорганизмов в образце 6 / **Fig.6.** The content of microorganisms in the sample 6

Результаты проведенных исследований указывают на идентичный состав микроорганизмов в полости рта, лунке удаленного зуба и дентинной матрице. Сравнение количественных показателей микроорганизмов говорит о сильном уменьшении показателей в дентинных блоках и дентинной крошке по сравнению с полостью рта пациента и лункой удаленного зуба. Также были выявлены более высокие количественные показатели микроорганизмов в дентинной крошке по сравнению с дентинными блоками, что позволяет сделать вывод о нахождении микроорганизмов помимо поверхности дентинных трансплантатов в дентинных канальцах.

Заключение

Полученные данные микробного пейзажа дентина удаленных зубов говорят об идентичности микрофлоры ротовой полости и трансплантатов, что исключает риск присоединения вторичной инфекции, а данные разницы количественных показателей представителей дентинных трансплантатов позволяют предположить возможность использование дентинных трансплантатов без дополнительной химической и физической обработки для восполнения дефектов и деформаций альвеолярной кости.

Библиографический список

1. Цымбалов О.В. Дентальная имплантация при заболеваниях пародонта. Краснодар: Эдви, 2014. 192 с.
2. Панкратов А.С., Лекишвили М.В., Копецкий И.Г. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Руководство для врачей. М.: Бином, 2011. 272 с.
3. Кюри Ф., Ханзер Т., Кури Ч. и др. Регенеративные методы в имплантологии. М.: Азбука, 2013. 511 с.
4. Цициашвили А.М., Панин А.М., Шижканов А.В. Оценка «травматичности» реконструктивных операций в области альвеолярного отростка/части челюстей. Российский вестник дентальной имплантологии. 2017. № 3—4(37—38). С. 33—36.
5. Um IW, Kim YK, Mitsugi M. Demineralized dentin matrix scaffolds for alveolar bone engineering. *J. Indian Prosthodont Soc.* 2017. № 17. P. 120—127.
6. Murata M., Akazawa T., Masaharu M. Human Dentin as Novel Biomaterial for Bone Regeneration. *Biomaterials — Physics and Chemistry. InTech.* 2011. 490 p.
7. Kabir M., Murata M., Kusano K. et al. Autogenous Demineralized Dentin Graft for Third Molar Socket Regeneration — A Case Report. *Dentistry.* 2015. 5: 343. doi:10.4172/2161—1122.1000343
8. Binderman I., Hallel G, Nardy C. et al. A Novel Procedure to Process Extracted Teeth for Immediate Grafting of Autogenous Dentin. *JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science.* 2014. 2:154. doi: 10.4172/2376—032X.1000154

References

1. Tsymbalov O.V. *Dental implantation in periodontal diseases.* Krasnodar: Edvey, 2014. 192 p. (In Russ.)
2. Pankratov A.S., Lekishvili M.V., Kopeckiy I.G. *Bone grafting in dentistry and maxillofacial surgery. A guide for doctors.* M.: Binom, 2011. 272 p. (In Russ.)
3. Curie F., Hanzer T., Curie Ch. et al. *Regenerative methods in implantology.* M.: ABC, 2013. 511 p. (In Russ.)
4. Tsitsiashvili A.M., Panin A.M., Shishkanov A.V. Assessment of the “trauma” of reconstructive operations in the field of the alveolar bone /part of the jaw. *Russian Bulletin of Dental Implantology.* 2017; 3—4(37—38):33—6. (In Russ.)
5. Um IW, Kim YK, Mitsugi M. Demineralized dentin matrix scaffolds for alveolar bone engineering. *The Journal of Indian Prosthodont Society* 2017;17:120—7.
6. Murata M., Akazawa T., Masaharu M. Human Dentin as Novel Biomaterial for Bone Regeneration. *Biomaterials — Physics and Chemistry. InTech.* 2011. 490 p.
7. Kabir M., Murata M., Kusano K. et al. Autogenous Demineralized Dentin Graft for Third Molar Socket Regeneration — A Case Report. *Dentistry.* 2015. 5: 343. doi:10.4172/2161—1122.1000343
8. Binderman I., Hallel G, Nardy C. et al. A Novel Procedure to Process Extracted Teeth for Immediate Grafting of Autogenous Dentin. *JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science.* 2014;2:154. doi: 10.4172/2376—032X.1000154

Ответственный за переписку: Сидоренко Вероника Олеговна, аспирант кафедры хирургической стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия.

E-mail: nika_sidorenko@mail.ru

Сидоренко В.О. ORCID: 0000—0001—9400—0383, SPIN-код: 4335—9319

Панин А.М. ORCID: 0000—0001—6073—1591, SPIN-код: 3849—7825

Цициашвили А.М. ORCID: 0000—0002—4737—8508, SPIN-код: 4195—5760

Подпорин М.С. ORCID: 0000—0001—6785—0016, SPIN-код: 1937—4996

Corresponding Author: Sidorenko Veronika Olegovna — Postgraduate Student, Department of Surgical Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 127473, 20/1 Delegatskaya str., 20/1. Moscow, Russia.

E-mail: nika_sidorenko@mail.ru

Sidorenko V.O. ORCID: 0000—0001—9400—0383

Panin A.M. ORCID: 0000—0001—6073—1591

Tsitsiashvili A.M. ORCID: 0000—0002—4737—8508

Podporin M.S. ORCID: 0000—0001—6785—0016

СТОМАТОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
DENTISTRY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–61–68

Риски инъекционного обезболивания при стоматологическом лечении

О.Ю. Богаевская¹, С.Т. Сохов²

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва,
Российская Федерация

Аннотация. Цель: выявить риски при выполнении инъекционного обезболивания на фоне синдрома хронической усталости врача-стоматолога. *Материал и методы.* Исследование проводилось с августа по ноябрь 2019 г. в стоматологических клиниках города Москвы, проанкетировано 308 врачей-стоматологов. Источник информации: «Анкета по оценке инъекционной безопасности и синдрома хронической усталости» врачей стоматологических клиник различных форм собственности, включала 88 вопросов. *Результаты:* Волнение при проведении местной анестезии испытывают 97,14% респондентов, из них, к сожалению, 14,28% врачей направляют пациентов к хирургу-стоматологу для проведения местной анестезии. Из 308 опрошенных врачей 17,14% (n=53) указали на то, что сталкивались в своей практике с тяжелыми нарушениями общего состояния в связи с введением анестетика перед стоматологическим вмешательством у своих пациентов. При этом наиболее часто встречающиеся ошибки связаны с выбором анестетика – 26,73%, иглы – 12%, с отломом инъекционной иглы встречались 3,78% опрошенных врачей. С тяжелыми, даже летальными исходами, связанными с анестезией, встречались 17,14% врачей-стоматологов. Большинство врачей – 74,29% работают от 41,2 до 57,7 часов в неделю. Высокий риск развития синдрома хронической усталости отмечают 11,43%. *Вывод:* На основании выявленного отсутствия профилактики внутрисосудистого введения анестетика в 45,71% и применения анестетика с повышенной концентрацией вазоконстриктора в 88,57% рекомендовано ведение учета осложнений местной инъекционной анестезии.

Ключевые слова: анкетирование, инъекционная эффективность и безопасность, риски местной анестезии, синдром хронической усталости

Участие авторов. Авторы заявляют о равном вкладе.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование не имело финансовой поддержки.
Поступила 10.12.2019. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Богаевская О.Ю., Сохов С.Т. Риски инъекционного обезболивания при стоматологическом лечении // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 61–68. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–61–68

© Богаевская О.Ю., Сохов С.Т. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

The risks of injection anesthesia in dentistry

O. Yu Bogaevskaya¹, S.T. Sokhov²

¹ Peoples Friendship University of Russia Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Abstract: The article intends to study the risks of performing injection anesthesia for dentists experiencing chronic fatigue syndrome. Materials and methods used: The survey was conducted from August to November 2019 at various dental clinics of Moscow, with 308 dentists having filled in the questionnaire. Information source: The “Questionnaire on Assessing Injection Security and Chronic Fatigue Syndrome” was offered to dentists from clinics representing different types of ownership and contained 88 questions. Results: 97,14% of the respondents were feeling anxious while performing local anesthesia, yet, regrettably, 14,28% of them had to refer the patient to a dental surgeon for this procedure. 17,14% (n=53) of the 308 respondents noted that they had to confront the patient’s general condition worsening significantly due to a local anesthetic injection prior to the start of dental treatment. The mistakes made mostly had to do with anesthetic choice (26,73%), needle choice (12%), and needle breakage (3,78%). 17,14 per cent of dentists had the experience of confronting grave, even fatal outcomes of anesthesia. The majority of dentists (74,29%) work from 41,2 to 57,7 hours weekly. The risk of developing chronic fatigue syndrome was assessed as high in 11,43% of all cases. Conclusion: Given the absence of prophylaxis in 45,71% of cases related to anesthetic injection and the increased concentration of vasoconstrictor in the anesthetic in 88,57% of all instances, keeping records of complications caused by injection anesthesia is recommended.

Key words: questionnaire, injection efficiency and safety, local anesthesia risks, chronic fatigue syndrome.

Participation of the authors. All authors equally participated in the investigation.

Funding information. The study did not have sponsorship.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 12.12.2019. Accepted 30.01.2020

For citation: Bogaevskaya O. Yu., Sokhov S.T. The Risks of Injection Anesthesia in Dentistry. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 61—68. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-61-68

В связи с периодически появляющимися в СМИ сообщениями о случаях летальности в стоматологических клиниках [1] изучение вопросов безопасного лечения и рисков остается актуальным, особенно вопросы применения местной анестезии [2]. По данным СтАР, обращаемость пациентов к врачам-стоматологам более 158 млн в год, подавляющее большинство манипуляций 96% [3, 4] проводится под местным обезболиванием. Поэтому умение стоматолога обеспечить эффективное обезболивание всего спектра выполняемых вмешательств — абсолютно необходимое условие качественного стоматологического лечения [5]. Об-

щие осложнения наблюдаются в стоматологической практике у 0,5—1,2% больных [6]: аллергические реакции 10,5% [7], обмороки — 2% стоматологических пациентов. Местные осложнения составляют: 12% — внутрисосудистые инъекции для проводниковых и 1% для инфильтрационных [8], частота повреждения нерва иглой около 1% [9].

Способствовать снижению эффективности и безопасности лечения может развитие синдрома хронической усталости. Результаты исследований показывают, что синдромом усталости страдают 33% врачей Великобритании, 40% врачей в Калифорнии, 50% врачей Финляндии [10]. В качестве факторов,

вызывающих у врачей хроническую усталость и перегрузки, авторами чаще всего называются: высокая рабочая нагрузка, стандартная работа, повышенные запросы и ожидания пациентов, внеурочная работа, угроза сокращения (увольнения) с работы, конфликты врачей с медицинскими сестрами и администрацией, негативные отзывы о деятельности медицинских работников в средствах массовой информации, атмосфера жесткой конкуренции между сотрудниками медицинского учреждения [11]. Несмотря на развитие новых технологий в стоматологии, выявление факторов, влияющих на развитие местных и общих осложнений от местной анестезии, требует дальнейшего изучения.

Цель: выявить риски при выполнении инъекционного обезболивания на фоне синдрома хронической усталости врача-стоматолога.

Материал и методы

Исследование проводилось с августа по ноябрь 2019 г. в стоматологических клиниках города Москвы. Критерием включения в исследование было согласие врача-стоматолога участвовать в исследовании. Опросы проводились индивидуально, заполнение анкет занимало 15—20 минут. Для проверки анкеты на валидность было предварительно проведено пилотное исследование. В общей сложности было проанкетировано 317 врачей-стоматологов, из них 9 анкет были не полностью заполнены и исключены из исследования. Всего нами проанкетировано 308 врачей-стоматологов, мужского и женского пола, в возрасте от 24 до 55 лет. Источник информации: «Анкета по оценке инъекционной безопасности и синдрома хронической усталости» врачей стоматологических клиник различных форм собственности включала 88 вопросов. Анкета включала вопросы для сбора информации по следующим разделам: социально-демографические характеристики респондентов, вопросы, связанные с ошибками в выборе: анестетика инструментов для местной анестезии и техники введения анестетика, осложнениями от местной анестезии: анафилактический шок, обморок, коллапс, вопросы, связанные с регистрацией осложнений в клиниках — журналы, отчеты в конце месяца, устный отчет заведующе-

му отделения; факторы, способствующие появлению усталости: работа турбинным наконечником, полимеризационной лампой, вынужденная рабочая поза, нервно-психологическое напряжение и формирующийся синдром хронической усталости. Каждый раздел содержал от 7 до 20 вопросов. Анкетирование было анонимным. Специальность респондентов была закодирована на пять категорий: стоматология терапевтическая, стоматология ортопедическая, стоматология хирургическая, ортодонтия, стоматология детская. У всех исследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Статистические методы: непрерывные данные были представлены в виде медианы (Me), стандартного отклонения (SD). Для описания качественных данных нами использовались частоты и доли в процентах. Для определения статистических связей между ошибками, допускаемыми в работе, и продолжительностью рабочей недели, состоянием здоровья врачей, выявления факторов риска проведен корреляционный анализ по Пирсону. Все данные были обработаны с использованием статистического программного обеспечения PSPP [12].

Результаты исследований

Из числа респондентов терапевтический прием ведут 37,14% (n=114), ортопедический прием — 25,71% (n=79), хирургический прием — 20% (n=62), детский — 11,43% (n=34), ортодонтический — 5,71% (n=18). Из 308 врачей-стоматологов 51,43% (n=158) находились в молодом возрасте (по классификации ВОЗ, 1963) [13] до 44 лет, а 48,58% (n=150) врачей-стоматологов — в среднем возрасте от 45 до 59 (в нашем исследовании до 55 лет). По полу врачи распределились следующим образом: женщины составили 62,86% (n=194), мужчины 37,14% (n=114).

По месту работы врачи распределились следующим образом: 47,96% (n=148) врачей-стоматологов работает в муниципальных поликлиниках, 52,04% (n=160) — в частных клиниках, из них 80% (n=246)

имеет только одно место работы, а 20% (n=62) совмещает работу в обоих учреждениях (бюджетном и частном), при этом 94,29% (n=290) работает с медсестрой, а 5,71% (n=18) без медсестры. Средняя продолжительность рабочего дня составляет: 28,57% — шестичасовой рабочий день, 48,57% — 7—8 часовой рабочий день, 14,29% — 8—9 часовой рабочий день, 8,5% — 11-часовой рабочий день.

По данным анкетирования, стаж работы врачей, участвовавших в анкетировании, составил от одного до 25 лет, наибольшее количество врачей входило в группу — стаж от 21 до 25 лет — 40% (n=123). К сожалению, 14,28% врачей все же направляют пациентов к хирургу-стоматологу для проведения местной анестезии, а 85,72% выполняют анестезию самостоятельно. Волнение при проведении местной анестезии испытывают 97,14% респондентов, особенно хирурги при проведении проводниковой анестезии в области нижней челюсти, и 2,86% при проведении проводниковой анестезии в области верхней челюсти, при этом 20% из них — стоматологи-хирурги, которые не могут обойтись без применения местных анестетиков каждый день.

Аппликационная анестезия точки вкола врачами проводилась в 54,29% случаев. Аспирационную пробу проводят 45,71% опрошенных, из них 34,12% — врачи-стоматологи частных клиник, 11,59% — муниципальных. На вопрос «Какую концентрацию вазоконстриктора в местном анестетике Вы используете чаще всего?» большинство опрошенных — 88,57% — ответили, что концентрация вазоконстриктора, которую они чаще используют при стоматологических вмешательствах, — это 1:100000. Основным используемым во время лечения по ОМС анестетиком врачи отмечают лидокаин 100%, а в случае платного лечения врачи применяют артикаинсодержащий анестетик — 100%. Все врачи — 100% из указанных инъекторов, выделили карпульный шприц единственным используемым инъектором для местной анестезии, при этом на вопрос о используемых видах инъекционной анестезии 20% опрошенных врачей ответили, что используют во время приема: внутривербальную, проводниковую, инфильтрационную, а также интралигаментарную и внутрикостную анестезии,

для проведения которых требуются другие виды инъекторов. Отдельное информированное согласие на использование местных анестетиков берут 77,14% (n=238) опрошенных, и в 100% случаев не ведется учет осложнений от местной инъекционной анестезии. На вопрос «Используете ли Вы премедикацию в своей практике?» положительно ответили всего 48,57% врачей. Из 308 опрошенных врачей 17,14% (n=53) указали на то, что сталкивались в своей практике с тяжелыми нарушениями общего состояния в связи с введением анестетика перед стоматологическим вмешательством у своих пациентов. Большинство врачей — 74,29% — работают от 41,2 до 57,7 часов в неделю. Анестезия без вазоконстриктора используется при патологии сердечно-сосудистой системы 17,14%, при беременности 22,86%, 42,86% врачей не отметили, при каких случаях используют местную анестезию без вазоконстриктора. При этом, по мнению респондентов, наиболее часто встречающиеся ошибки связаны с выбором анестетика — 26,73%, иглы 12%, с отломом инъекционной иглы встречались 3,78% опрошенных врачей, 57,65% врачей отмечают, что не допускают ошибок. С тяжелыми, даже летальными исходами, связанными с анестезией, встречались 17,14% врачей-стоматологов.

100% опрошенных респондентов отмечают отсутствие дефибрилятора по месту работы (в клинике), но 12% врачей умеют пользоваться дефибрилятором и 12% опрошенных врачей приходилось использовать дефибрилятор. На стоматологическом приеме вызывали скорую помощь 74,28%, 57,14% в связи с сердечно-сосудистой патологией, 17,14% — с бронхолегочной патологией, при этом 31,43% врачей вызывали скорую помощь после введения местного анестетика. Общие осложнения от местной анестезии составили: 17,14% при анафилактическом шоке, 94,29% при обмороке — всем врачам-стоматологам удалось оказать первую помощь, при коллапсе 7,14%. Врачи работают в основном 5 дней в неделю — 71,43%, 6 дней в неделю 26,71%, при этом более 6 часов в день работают 71,36% врачей. На вопрос «много ли работающие врачи допускают ошибки», 82,86% ответили положительно».

Посменно работают 57,14% врачей. В 82,86% случаев администрация разрешает сделать перерыв в работе врачу-стоматологу, но только в 68,57% реализует эту возможность. Наибольшее количество пациентов наблюдается с 18.00—20.00 — 45,61% и с 16.00—18.00 — 37,14%. Один раз в четыре-шесть месяцев болеет 68,57% врачей. Не имеет вредных привычек 57,14%. Заболевания органов дыхания перенесли 31,42% врачей-стоматологов, аллергические заболевания — 14,28%, сердечно-сосудистой системы — 17,14%, кожные — 8,57%, но чаще врачи страдают сочетанной патологией, так, например, 5,71% страдают аллергическими заболеваниями и заболеваниями органов дыхания. Обострение этих заболеваний в 25,71% случаев происходит каждые полгода. Только 48,57% врачей обращаются за медицинской помощью во всех случаях, а 22,86%

лечатся самостоятельно. Лечатся у коллег, которым доверяют 68,57%. Спортом занимаются 45,71%. Отвлекать от работы могут конфликтные ситуации в коллективе, в 37,14% связанные с условиями труда. Испытывают усталость на шестом часу рабочей смены 37,14% и 25,71% на четвертом часу рабочей смены. Отдохнуть, чтобы усталость частично ушла, требуется в течение 30—59 минут 57,14% врачей. При этом в группу высокого риска развития синдрома хронической усталости мы отнесли 11,43% врачей-стоматологов, на основании выявления одного (ведущего) т.н. «большого» признака (хронической не проходящей и прогрессирующей более полугодом усталости со снижением памяти и трудоспособности) и более 75% т.н. «малых» признаков [14], а синдром хронической усталости отмечают 3% респондентов (рис. 1).

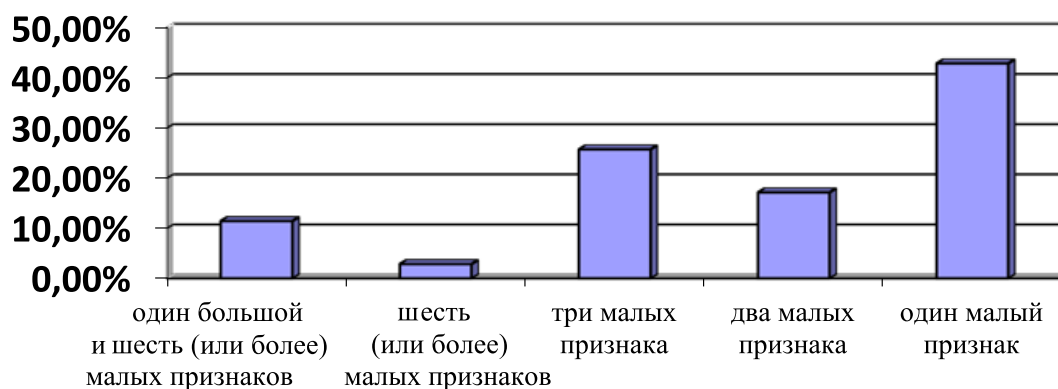


Рис. 1 Распределение симптомов синдрома хронической усталости врачей-стоматологов

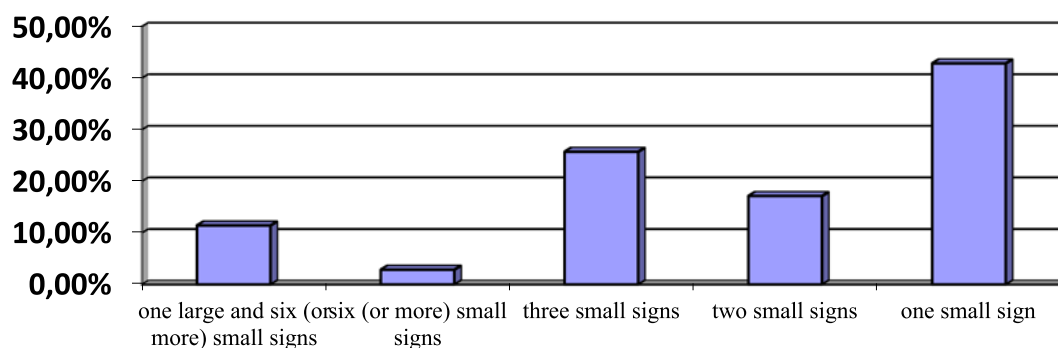


Fig. 1 Distribution of symptoms of chronic fatigue syndrome dentists

62,86% врачей-стоматологов работают в кабинете с одним стоматологическим креслом, с двумя креслами 28,57%, с тремя креслами 8,57%. При этом снижение слуха после работы турбинным наконечником отмечают 71,73% врачей. После рабочей смены боль в области шейного отдела появляется у 61,94% опрошенных, поясничного отдела — 5,72%, правой руки — 25,72%. Снижение остроты зрения отмечают 100% врачей, 82,86% – расстройство аккомодации. Проявление аллергических реакций во время профессиональной деятельности на латекс отмечают 8,57% врачей, на дезинфицирующие растворы — 31,42%, на метилметакрилаты — 8,57%, отсутствует проявление каких-либо аллергических реакций у 57,14%. Факторами риска для здоровья 100% выделяют вынужденную позу, 5,51% — вращение запястья и предплечья при работе с турбинным наконечником. Для выявления взаимосвязи между хронической усталостью, возможно влияющей на появление осложнений во время клинического приема, в том числе и от местной анестезии, проведен двумерный корреляционный анализ по Пирсону. Выявлены сильные корреляционные связи между «специальностью» и «симптомами синдрома хронической усталости» $r = 0,97$; «встречаемость в практике анафилактического шока» или «коллапсе» и «вызов скорой помощи» $r = 0,88$ при обоих осложнениях, связи статистически достоверны. Между «сколько часов в неделю Вы работаете» и «снижение остроты зрения» $r = 0,74$, связь статистически достоверна, а $r^2 = 0,54$, то есть 54% изменчивости одного признака объясняются изменчивостью другого признака. Выявлены средние корреляционные связи, статистически достоверные, между «стажем» и «встречающимися в практике врача-стоматолога тяжелыми осложнениями» $r = 0,57$; «используемыми видами местной анестезии» и «специальностью» $r = 0,65$.

Обсуждение результатов

В исследовании выявлено, что 20% ($n=62$) врачей-стоматологов совмещают работу в бюджетном и частном учреждениях. Поэтому средняя продолжительность рабочего дня составляет — 8—9 часовой рабочий день у 14,29% опрошенных, и 11-часовой рабочий день у 8,5%. Было выявлено, что 85,72%

выполняют местную анестезию самостоятельно, при этом испытывают волнение при проведении проводниковой анестезии в области верхней челюсти 2,86%; 20% из них — стоматологи-хирурги, которые не могут обойтись без применения местных анестетиков каждый день.

Выявлены факторы, повышающие риски развития местных и общих осложнений, особенно у пациентов группы риска, так, аспирационную пробу при местной инъекционной анестезии проводят только 45,71% респондентов; а местная анестезия с вазоконстриктором в концентрации 1:1000000 используется врачами-стоматологами в 88,57%. Эти факторы приводят к необходимости на стоматологическом приеме вызывать скорую помощь в 74,28%. В 57,14% — в связи с сердечно-сосудистой патологией, 17,14% с бронхолегочной патологией, при этом 31,43% врачей вызывали скорую помощь после введения местного анестетика. Общие осложнения от местной анестезии составили: 17,14% — при анафилактическом шоке, 94,29% при обмороке — всем врачам-стоматологам удалось оказать первую помощь, при коллапсе — 7,14%.

Выводы

1. Каждый пятый (17,14%) опрошенный врач-стоматолог в своей клинической практике сталкивался с общими осложнениями, возникающими у пациентов при проведении местной инъекционной анестезии. Наиболее часто отмечается обморок — 94,29%.

2. Аспирационная проба при местной инъекционной анестезии проводится только 45,71% респондентами, врачами-стоматологами. Неиспользование аспирационной пробы может повлечь за собой риск внутрисосудистого введения местного анестетика, с возможными грозными осложнениями, особенно у пациентов группы риска.

3. Использование местного анестетика с вазоконстриктором в концентрации 1:1000000 врачами-стоматологами в 88,57% повышает риски развития местных и общих осложнений.

4. Для глубокого и детального анализа местных и общих осложнений при проведении местной инъекционной анестезии в стоматологии рекомендуем

организовать в стоматологической клинике систему учета осложнений местной инъекционной анестезии.

5. Распространенность синдрома хронической усталости среди анкетированных врачей-стоматологов в г. Москве в среднем составляет 3%, в группах врачей-стоматологов с продолжительностью рабочего дня от 7 до 10 часов этот показатель составляет 14,29%.

6. Врачи, имеющие длительный рабочий день — 14,29%, усугубляют свое состояние тем, что мало внимания уделяют состоянию здоровья: спортом занимаются 45,71%, от вредной привычки — курения — страдает 42,86%, самостоятельно лечатся 22,86%, при этом 43,22%, занимаясь самолечением, продолжают ходить на работу, 95,24% имеют заболевания опорно-двигательного аппарата и 14,28% имеют аллергию различной этиологии, что также может негативно сказываться на качестве лечения.

Библиографический список

- 33 пациента умерли в стоматологических клиниках России в 2015 году [архив]. Дата обращения: 21.10.2019. <https://doctorpiter.ru/articles/15812/>.
- Петрикас А.Ж. Обезболивание в эндодонтии: учеб. пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 218 с.
- Рабинович С.А., Васильев Ю.Л. Местная анестезия. История и современность: учеб. пособие. М.: Поли Медиа Пресса, 2016. — 178 с.
- Сохов С., Афанасьев В., Анисимова Е. и др. Обезболивание и неотложная помощь в амбулаторной стоматологической практике: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 208 с.
- Бровка Д.К. Использование местных анестетиков врачами-стоматологами в республике Беларусь // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2015. № 2 (15). <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1929>
- Иорданишвили А.К. Советы врачу-стоматологу по выполнению инъекционных методов обезболивания на челюстях // *Институт стоматологии.* 2005. № 2. С. 64—65.
- Мачарадзе Д.Ш., Пешкин В.И., Бogaевская О.Ю. Аллергия на местные анестетики в стоматологии: учеб. пособие. М.: Изд-во Российский университет дружбы народов, 2017. 32 с.
- Маламед С.Ф. Справочник по местной анестезии. 6-е изд. Святой Луи. Мо: Elsevier Mosby, 2013.
- Столяренко П.Ю. Местная анестезия в стоматологии. Выбор препаратов. Осложнения. Профилактика: учеб. пособие. 3-е изд. Самара: Офорт, СамГМУ, 2010. 235 с.
- Комаров Ю.М. О страховании риска профессиональной врачебной деятельности. *Медицинское страхование.* 2003. № 12. С. 51.
- Сазанов В.В., Ратманов М.А. и др. Влияние характеристик врача на качество медицинских услуг, оказываемых мужчинам репродуктивного возраста // *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015. № 10. Т. 1. С. 20—24.
- Голубничий А.А., Туксина Е.А. Обзор программного обеспечения в области анализа данных // *Успехи современной науки.* 2017. № 1(4). С. 104—106.
- Кувшинова О.А. Проблемы социального конструкта пожилого возраста. *Вестник томского государственного университета.* 2012. № 1. Т. 17. С. 24—30.
- Комаров С.Г., Комаров Г.А. Синдром хронической усталости: болезнь цивилизации. Стандарты и качество. 2009. № 11. С. 54—57.

References

- 33 patients died in dental clinics in Russia in 2015 [archive]. Link active in 21.10.2019 <https://doctorpiter.ru/articles/15812/>.
- Petrikas A Zh. Anesthesia in endodontics: *uchebnoe posobie.* M.: Med. Inform. agentsstvo, 2019. 218 p.
- Rabinovich S.A., Vasiliev Yu.L. *Local anesthesia. History and modernity: uchebnoe posobie.* M.: poli-media pressa 2016. 178 p.
- Sokhov S., Afanasiev V., Anisimova E. *Anesthesia and emergency care in outpatient dental practice: uchebnoe posobie.* M.: GEOTAR-Media, 2019. 208 p.
- Brovka D.K. The use of local anesthetics by dentists in republic of Belarus// *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn.* 2015. № 2 (15) <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1929>.
- Iordanishvili A.K. Advice to the dentist on the implementation of injection methods for pain relief on the jaw // *Institut stomatologii.* 2005. № 2. С. 64—65.
- Macharadze D. Sh., Peshkin V.I., Bogaevskaya O. Yu. *Allergy to local anesthetics in dentistry: uchebn. posobie.* M.: Izdatelstvo Rossiiskii universitet druzhby narodov, 2017. 32 p.
- Malamed SF. *Handbook of Local Anesthesia.* 6th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Mosby, 2013.
- Stolayrenko P.U. *Local anesthesia in dentistry. Choice of drugs. Complications. Prevention: uchebnoe posobie.* 3-e izd. Samara: Ofort; SamGMU, 2010. 235 p.
- Komarov Yu.M. On risk insurance for professional medical activities. *Meditsinskoe strakhovanie.* 2003;12(51).

11. Sazanov V.V., Ratmanov M.A. et al. Influence of doctors characteristics on quality of medical service for men of reproductive age. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2015;10(1):20—24.
12. Golubnichii A.A., Tuksina E.A. Data analysis software review // *Uspekhi sovremennoi nauki*. 2017. № 1(4) С. 104—106.
13. Kuvshinova O.A. Problems social construction advanced age. *Tomsk State University Journal*. 2012. № 1(17). С. 24—30.
14. Komarov S.G., Komarov G.A. Chronic fatigue syndrome: civilization disease. *Standards and quality*. 2009;11:54—57.

Автор, ответственный за переписку: Богаевская Оксана Юрьевна, доцент, Российский университет дружбы народов, г. Москва, ул.Миклухо-Маклая, д. 6.

E-mail: 7959369@gmail.com

Богаевская О.Ю. SPIN-код: 2249—1969; ORCID ID:0000—0001—9783—0403

Сохов С.Т. SPIN-код: 1249—8525; ORCID ID:0000—0003—3630—4914

Corresponding Author: Bogaevskaya Oxana Yurievna, docent, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 6.

E-mail: 7959369@gmail.com

Bogaevskaya O.Y. ORCID ID:0000—0001—9783—0403

Sokhov S.T. ORCID ID:0000—0003—3630—4914

DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–69–74

Использование различных видов аутотрансплантатов при костной пластике расщелины альвеолярного отростка

А.В. Макеев, О.З. Топольницкий, Р.Н. Федотов

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Устранение расщелины альвеолярного отростка является одной из наиболее сложных проблем в детской челюстно-лицевой хирургии. Трудность заключается в том, что выполнение костной пластики расщелины альвеолярного отростка непосредственно оказывает влияние на рост верхней челюсти, сложности выполнения хирургического вмешательства, а также в попытке формирования достаточного объема костного регенерата, при этом необходимо восстановить анатомическую целостность альвеолярного отростка для последующего ортодонтического лечения или проведения дентальной имплантации. *Цель:* Провести обзор литературы по использованию аутотрансплантатов из различных донорских областей у пациентов с врожденной расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка, твердого и мягкого неба. *Материалы и методы:* Обзор литературных данных был проведен с использованием электронных баз данных «Medline», «Pubmed», «Киберленинка». Ключевыми словами при произведении поиска являлись костная пластика, расщелина альвеолярного отростка, расщелина. Критериями выбора являлись статьи на английском и русском языках, содержащие клинические исследования по использованию различных видов трансплантатов при костной пластике расщелины альвеолярного отростка. *Результаты:* Проведен анализ источников литературы по использованию различных аутотрансплантатов для проведения костной пластики расщелины альвеолярного отростка у детей с расщелиной губы и неба. На данный момент большинство авторов склоняется к использованию при хирургическом вмешательстве аутотрансплантат из гребня подвздошной кости. *Заключение:* Хотя с момента проведения первой костной пластики расщелины альвеолярного отростка и прошло уже более века, вопрос о выборе костного материала до сих пор является нерешенным вследствие выраженности осложнений, невозможности произвести забор достаточного объема костного материала, а также высокого процента резорбции материала, т.к. даже при использовании костной ткани из гребня подвздошной кости объем резорбции трансплантата может составлять более 40%

Ключевые слова: врожденная расщелина, альвеолярный отросток, костная пластика

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Макеев А.В., обзор литературы, написание текста; Топольницкий О.З., концепция дизайна исследования; Федотов Р.Н., сбор и обработка материалов.

Поступила 11.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Макеев А.В., Топольницкий О.З., Яковлев С.В., Федотов Р.Н. Использование различных видов аутотрансплантатов при костной пластике расщелины альвеолярного отростка // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 69–74. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–69–74

© Макеев А.В., Топольницкий О.З., Яковлев С.В., Федотов Р.Н. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

The use of various types of autografts in the bone grafting of the alveolar process

A.V. Makeev, O.Z. Topolnitsky, R.N. Fedotov.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Denistry, Moscow, Russian Federation.

Abstract. Relevance. Fixing a cleft alveolar process is one of the most complicated problems in pediatric maxillofacial surgery. The difficulty lies in the fact that bone grafting of the alveolar process directly affects the growth of the upper jaw, the difficulty of performing surgery, as well as trying to form a sufficient amount of bone regenerate, while it is necessary to restore the anatomical integrity of the alveolar process for subsequent orthodontic treatment or dental implantation. Purpose: To review the literature on the use of autografts from various donor areas in patients with congenital cleft upper lip, alveolar process, hard and soft palate. Materials and methods: A literature review of the data was carried out using the electronic databases “Medline”, “Pubmed”, “Kibeleninka”. The key words in the search were: bone plastic, cleft alveolar process. The selection criteria were the articles in English and Russian containing clinical studies on the use of various types of grafts in bone grafting of the alveolar process cleft. Results: The sources of literature on the use of various autografts for bone grafting of the alveolar outgrowth in children with cleft lip and palate were analyzed. Currently, most authors are inclined to use an iliac crest autograft in surgery. Conclusion: Although more than a century has passed since the first alveolar cleft bone graft surgery was performed, the choice of bone material is still unresolved — due to the severity of complications, the impossibility of taking a sufficient amount of bone material, as well as a high percentage of material resorption, because even with the use of iliac crest bone, the volume of transplant resorption can be over 40%.

Key words: congenital cleft, alveolar process, bone grafting

Author Contributions. Makeev A.V. literature review, writing a text; Topolnitskiy O.Z. reseach concept and design; Fedotov R.N. collection and processing of materials.

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

Funding information. The review was not financially supported.
Received 11.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Makeev A.V., Topolnitsky O.Z., Fedotov R.N. The use of various types of autografts in the bone grafting of the alveolar process. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 69—74. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-69-74

Врожденная расщелина встречается у детей с частотой 1:700 новорожденных. Ранняя реабилитация детей на сегодняшний день является актуальной [1, 2]. Первичная хейлориноластика проводится в возрасте 3—6 месяцев, радикальная уранопластика в 2 года, костная пластика расщелины альвеолярного отростка в 4—6 или 9—11 лет. Поэтому выбор костно-постно-пластического материала для пластики расщелины альвеолярного отростка является важным и актуальным. Реконструкция расщелины альвеолярного отростка приводит к стабилизации

фрагментов верхней челюсти, закрытию рото-носового соустья, созданию опоры для крыла носа.

Костная пластика расщелины альвеолярного отростка впервые была описана Boune and Sands в 1970 году и стала одним из признанных методов для восстановления целостности верхней челюсти [3]. Собственно костная пластика расщелины альвеолярного отростка проводится в период сменного прикуса, так как считается, что в этот период данное хирургическое вмешательство оказывает минимальное влияние на рост верхней челюсти.

Данная область наиболее часто используется для забора костной ткани, т.к. может обеспечить большое количество губчатой кости, в которой содержится большое количество остеогенных клеток, при этом реваскуляризация трансплантата происходит в течение 3 недель, в отличие от кортикальной костной ткани. Также гребень подвздошной кости имеет достаточно удобный доступ — таким образом забор костного вещества может быть произведен при помощи трепанов, а также открытым доступом в проекции донорской области. Однако недостатками являются возможное формирование рубцов, выраженная болезненность в послеоперационной области. Чтобы снизить вероятность возникновения осложнений, следует использовать ограниченный разрез, минимальную травматизацию мускулатуры при формировании доступа, тщательный гемостаз, удовлетворительное закрытие донорской области костной ткани хрящем [10].

По данным литературы, применяется также трансплантат из черепа. На данный момент нет единого мнения в результативности использования данных трансплантатов [11]. Успешность костного аутооттрансплантата, взятого с черепа, заключается в низкой резорбции, менее выраженных послеоперационных осложнениях скрытом рубце под волосяным покровом. Согласно Hudak et al. приживаемость костных трансплантатов из черепа составляет приблизительно 85%, что аналогично выживаемости трансплантатов из подвздошной кости — (84%), о которых сообщают Oberoi et al. [12]. Тем не менее, длительное время реваскуляризации, сложность забора трансплантата и вероятность возникновения тяжелых осложнений в послеоперационном периоде — такие как гематома, серома, возникновение ликвореи, делают данную область достаточно редко используемой для забора костных аутооттрансплантатов у детей.

Большая берцовая кость, — данная донорская область достаточно часто используется челюстно-лицевыми хирургами в ортопедической хирургии и завоевала популярность при проведении ортогнатических операций, при закрытии расщелин и. т. д. Однако большинство хирургических вмешательств с использованием данного вида трансплантатов

проводится у взрослых пациентов, и главным образом после перенесенной травмы. Drachter был первым, кто использовал большую берцовую кость для восстановления расщелины лица в 1914 году, с тех пор относительно немногие авторы описали использование данного трансплантата при расщелине альвеолярного отростка. Большинство этих исследований либо сравнивают осложнения относительно забора трансплантата из большой берцовой кости или описывают различные методики по снижению осложнений. Chen et al. в своем исследовании описали, что в данной донорской области можно произвести забор около 25 мл губчатого вещества костной ткани у взрослых пациентов, в послеоперационном периоде не отмечалось особых осложнений. У детей проксимальная часть большой берцовой кости имеет небольшие размеры, а эпифизарная часть отвечает за рост кости, таким образом можно произвести забор небольшого количества костной ткани. Besly and Ward модифицировали методику, предложенную Booth для забора костной ткани у детей, и сравнили, что количество осложнений и объем костной ткани при заборе из большой берцовой кости имеет достаточно большое количество осложнений — они пришли к выводу, что гребень подвздошной кости более привлекателен для забора костного аутооттрансплантата. При заборе аутооттрансплантата из большой берцовой кости отмечается снижение вероятности кровотечения интраоперационно, менее выраженный болевой синдром, а также реабилитация пациента в послеоперационном периоде имеет более положительный результат.

Одним из отрицательных моментов для выбора большеберцовой кости является невозможность забора достаточного объема костной ткани у детей, а также интраоперационно может быть поврежден эпифизарный хрящ, что может привести к задержке роста кости.

Мандибулярный симфиз — Bosker и van Dijk в 1980 году впервые сообщили об использовании подборочного симфиза при костной пластике расщелины альвеолярного отростка. Подбородочный симфиз имеет выгодные условия для забора костного трансплантата из данной области — т.к. отмечается низкая возможность возникновения осложнений

и достаточно удобное место для забора костной ткани. Его преимущества — единое поле хирургического вмешательства, более короткое время пребывания в больнице, минимальная болезненность и дискомфорт, а также невозможность увидеть шрам [13]. Однако одно операционное поле увеличивает время проведения хирургического вмешательства, т.к. доступ имеет только одна операционная бригада. Также подбородочный симфиз имеет такое же эмбриональное происхождение, как и верхняя челюсть. У данного аутотрансплантата более выраженная ревааскуляризация и снижена резорбция аутотрансплантата. Тем не менее существует риск повреждения зачатков зубов.

Недостатками данной донорской области является ограниченный объём костной ткани для забора, поэтому она не является областью выбора при широких односторонних расщелинах и двусторонних [14, 15]. Аутогенные костные заменители — при использовании аутогенных костных заменителей может происходить снижение осложнений при проведении костной пластики расщелины альвеолярного отростка. Поиск костных заменителей начали около века назад, когда деминерализованную костную крошку, взятую у крупного рогатого скота, поместили в область дефекта черепа собаки [16]. Но использование заменителей аутокости было ограничено в следствие непредсказуемости результатов.

На данный момент использование рекомбинантного человеческого белка (rhBMP) является одним из заменителей при использовании в костной пластике расщелины альвеолярного отростка с развитием микробиологии. Большинство исследований, в которых использовался rhBMP-2, показали положительный результат — происходит снижение резорбции костного материала, собственная костная ткань провоцируется к более ускоренному остеогенезу, однако на данный момент требуется больше исследований для того, чтобы утверждать, что использование данного костного заменителя оправдано. Гингивеопериостопластика является также популярным методом закрытия расщелин альвеолярного отростка. Она была введена Skoog в 1960-х годах и в дальнейшем была модифицирована другими челюстно-лицевыми хирургами.

Этот метод устранения расщелины является одним из широко обсуждаемых методов [17, 18]. Метод основывается на мобилизации надкостницы при проведении первичной хейлопластики в область дефекта, однако степень оссификации варьируется от 50% до 100%. Также некоторые авторы утверждают, что данный метод приводит к возникновению задержки роста верхней челюсти [19, 20].

Вывод

Хотя с момента проведения первой костной пластики расщелины альвеолярного отростка и прошло уже более века, вопрос о выборе костного материала до сих пор является не решенным — вследствие выраженности осложнений, невозможности произвести забор достаточного объёма костного материала, а также высокого процента резорбции материала, т.к. даже при использовании костной ткани из гребня подвздошной кости объём резорбции трансплантата может составлять более 40%.

Библиографический список / Reference

1. Ershova O. Yu., Leonov A.G., Tkachenko A.E., Dolgopolova G.V. Complex approach to rehabilitation of children with congenital cleft upper lip and sky in a specialized center. *Electronic scientific journal. System of integration in health care*. 2015; (25): 26—35. (In Russ.)
Ершова О.Ю., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Долгополова Г.В. Комплексный подход к реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в условиях специализированного центра. *Электронный научный журнал. Система интеграции в здравоохранении*. 2015; (25): 26—35.
2. Ershova O. Yu., Leonov A.G., Tkachenko A.E., Dolgopolova G.V. Experience of using a biodegradable membrane in alveolar surgery in children with congenital cleft upper lip, sky and alveolar process. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2016; (3): 27—32. (In Russ.)
Ершова О.Ю., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Долгополова Г.В. Опыт использования биодеградируемой мембраны при альвеолопластике у детей с врожденной расщелиной верхней губы, неба и альвеолярного отростка. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2016; (3): 27—32.
3. Boyne P.J., Sands N.R. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J. Oral Surg.* 1972;30:87—92.
4. Bajaj A.K., Wongworawat A.A., Punjabi A. Management of alveolar clefts. *J. Craniofac. Surg.* 2003;14:840—6.

5. Ma'amon A.R., Telfah H. Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. *Br.J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008;46:665—70.
6. Malcolm C., Johnston P. Embryogenesis of cleft lip and palate. *Plast. Surg.* 1990;4:2532.
7. Enemark H., Sindet-Pedersen S., Bundgaard M. Long-term results after secondary bone grafting of alveolar clefts. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1987;45:913—9.
8. Guo J., Li C., Zhang Q., Wu G., Deacon S.A., Chen J., Hu H, Zou S, Ye Q. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;6. CD008050.
9. Cohen M. Harvesting iliac bone graft: decreasing the morbidity. *Cleft Palate Craniofac. J.* 2000;37:599.
10. Long R.E., Paterno M., Vinson B: Effect of cuspid positioning in the cleft at the time of secondary alveolar bone grafting on eventual graft success. *Cleft Palate Craniofac J* 33:225, 1996.
11. Khojasteh A., Kheiri L., Motamedian S.R., Nadjmi N. Regenerative medicine in the treatment of alveolar cleft defect: a systematic review of the literature. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2015;43:1608—13.
12. Boyne P.J., Sands N.R. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J. Oral Surg.* 1972;30:87—92.
13. Cohen M. Harvesting iliac bone graft: decreasing the morbidity. *Cleft Palate Craniofac. J.* 2000;37:599.
14. Wójcicka K., Kobus K., Wójcicki P. Epidemiology of Lip, Alveolar Process and Palate Clefts in the Material of Hospital and Clinic of Plastic Surgery in Polanica Zdrój. *Pol. J. Surg.* 2009;81(1):4—11.
15. Gundlach K.K., Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2006. Sep;34 Suppl 2:1—2.
16. Millard R. Boston: Little, Brown; 1980. *Cleft Craft*. Vol. 3; pp. 299—301.
17. Sindet-Pedersen S, Enemark H. Mandibular bone grafts for reconstruction of alveolar clefts. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1988;46:533—7.
18. Ageeva L.V., Savitskaya G.M., Yulova N.A., Volo-jin A.I., Mamedov AA, Petukhova LI. Application of membranes with osteoinductive properties to eliminate defects in the alveolar process of the upper jaw and hard sky. In: Roginsky VV, ed. by Moscow Center for Children's Oral and Maxillofacial Surgery. 10 years of work. Results. Results. Conclusions. Moscow: Detstomizdat; 2002. p. 31—6. (In Russ.)
Агеева Л.В., Савицкая Г.М., Юлова Н.А., Воложин А.И., Мамедов А.А., Петухова Л.И. Применение мембран с остеиндуктивными свойствами для устранения дефектов альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба. В: Рогинский ВВ, ред. Московский центр детской челюстно-лицевой хирургии. 10 лет работы. Результаты. Итоги. Выводы. М.: Детстомиздат; 2002. с. 31—6.
19. Fahradyan A., Tsuha M., Wolfswinkel E.M., K.A.S. Mitchell, J.A. Hammoudeh, W. Magee. *Optimal timing of secondary alveolar bone grafting: a literature review. J Oral Maxillofac Surg.* 2018; Nov. 77(7):843—849.
20. Honma K., Kobayashi T., Nakajima T., et al: Computed tomographic evaluation of bone formation after secondary bone grafting of alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg* 57:1209, 1999

Ответственный за переписку: Макеев Артём Витальевич, ассистент кафедры, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Российская Федерация, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

E-mail: docartemmakeev@gmail.com

Макеев А.В. SPIN-код: 2051—0877; ORCID: 0000—0003—0987—2617

Топольницкий О.З. SPIN-код: 1981—5376; ORCID:0000—00023896—3756

Федотов Р.Н. SPIN-код: 1777—9398; ORCID:0000—0003—1802—1080

Corresponding Author: Makeev Artyom Vitalievich, assistant of the department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: docartemmakeev@gmail.com

Makeev A.V. ORCID: 0000—0003—0987—2617

Topolnitsky O.Z. ORCID:0000—00023896—3756

Fedotov R.N. ORCID:0000—0003—1802—1080

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯDOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-75-84
УДК 616.65-006:615.837.3**Влияние транскраниальной электростимуляции
на результаты трактографии фронтальной коры студентов
при психоэмоциональном стрессе****А.Х. Каде¹, С.К. Ахеджак-Нагузе², В.В. Дуров¹, Ю.В. Кашина¹, Е.Г. Таценко¹,
А.Г. Пенжоян¹, Р.В. Никитин¹, В.Г. Абушкевич¹**¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация² Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность:* транскраниальная электростимуляция обладает противострессовым эффектом у человека. Один из возможных механизмов обусловлен изменениями в функциональном состоянии фронтальной области коры головного мозга. Цель работы: оценить динамику трактографии фронтальной области коры головного мозга человека при психоэмоциональном стрессе до и после транскраниальной электростимуляции (ТЭС). *Материалы и методы:* Наблюдения были выполнены на 26 условно здоровых юношах. У студентов оценивали уровень стрессоустойчивости по тесту Н.Н. Киршевой, Н.В. Рябчиковой и по вариабельности ритма сердца в зачетный период. Проводили МРТ головного мозга на высокопольном томографе (напряженность магнитного поля 3 Тл) фирмы General Electric (США) с последующей программной обработкой и трактографией. 16 испытуемым (основная группа) проводили сеансы транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии). ТЭС-терапию выполняли при помощи аппарата «ТРАНСАИР-02» монополярными импульсами. Сеансы проводили в вечернее время с 18 до 22 часов через день. Курс состоял из 5 сеансов по 30 минут, сила тока — от 2,0 до 3,0 мА. После курса ТЭС-терапии повторяли МРТ головного мозга и трактографию. В группе сравнения (10 человек) ТЭС-терапию не проводили, но аналогично повторяли МРТ и трактографию. По трактограммам сравнивали площадь трактов во фронтальной области коры головного мозга в обеих группах, а также до и после ТЭС-терапии. Для статистического анализа результатов исследования использовали программу «STATISTICA 10». *Результаты:* На трактограммах фронтальной коры головного мозга, у студентов, испытывающих стресс, обусловленный учебной нагрузкой в зачетный период, площадь трактов на трактограмме составляла $7,9 \pm 0,4$ см². После 5 сеансов транскраниальной электростимуляции уровень стрессоустойчивости повышался. На трактограммах фронтальной коры головного мозга площадь трактов увеличивалась и составляла $13,4 \pm 0,5$ см². *Заключение:* После транскраниальной электростимуляции при снятии психоэмоционального стресса у студентов происходит восстановление площади трактов во фронтальной области коры мозга.

Ключевые слова: адаптация, стрессоустойчивость, трактография, транскраниальная электростимуляция

Вклад авторов. Все авторы — разработка, проведение исследования; сбор и обработка материалов; все авторы — анализ полученных данных, написание текста.

© Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К., Дуров В.В., Кашина Ю.В., Таценко Е.Г., Никитин Р.В., Пенжоян А.Г., Абушкевич В.Г. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 11.12.2019. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К., Дуров В.В., Кашина Ю.В., Таценко Е.Г., Никитин Р.В., Пенжоян А.Г., Абушкевич В.Г. Влияние транскраниальной электростимуляции на результаты трактографии фронтальной коры студентов при психоэмоциональном стрессе // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 74—84. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-75-84

The effect of transcranial electrostimulation on the frontal crust of students during a psychoemotional stress

A.H. Kade¹, C.K. Ahejak-Naguze², V.V. Durov¹, U.V. Kashina¹,
E.G. Tacenko¹, R.V. Nikitin¹, G.A. Penzhoyan¹, V.G. Abushkevich¹

¹ Kuban State Medical University Krasnodar, Russian Federation

² Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Relevance: transcranial electrical stimulation has an anti-stress effect in humans. One of the possible mechanisms is due to changes in the functional state of the frontal region of the cerebral cortex. The aim: to evaluate the dynamics of tractography of the frontal region of the human cerebral cortex during psychoemotional stress before and after transcranial electrical stimulation. Materials and methods: Observations were performed on 26 conditionally healthy young men. Students assessed the level of stress resistance by N.N. Kirsheva, N.V. Ryabchikova and heart rate variability in the test period. Brain MRI was performed on a high-field tomograph (magnetic field strength 3 T) from General Electric (USA), followed by software processing and tractography. 16 subjects (main group) underwent transcranial electrical stimulation (TES) therapy. TES therapy was performed using the TRANSAIR-02 apparatus with monopolar impulses. Sessions were held in the evening from 18 to 22 hours every other day. The course consisted of 5 sessions of 30 minutes, the current strength was from 2.0 to 3.0 mA. After a course of TES therapy, MRI of the brain and tractography were repeated. In the comparison group (10 people), TES therapy was not performed, but MRI and tractography were similarly repeated. The tractograms compared the area of the tracts in the frontal region of the cerebral cortex in both groups, as well as before and after TES therapy. For statistical analysis of the results of the study used the program: "STATISTICA 10". Results: On the tractograms of the frontal cortex of the brain, in students experiencing stress due to the training load in the crediting period, the tract area on the tractogram was $7.9 \pm 0.4 \text{ cm}^2$. After 5 sessions of transcranial electrical stimulation, the level of stress resistance increased. On the tractograms of the frontal cortex, the area of the tracts increased and amounted to $13.4 \pm 0.5 \text{ cm}^2$. The conclusion: After transcranial electrical stimulation, when psychoemotional stress is removed, students restore paths in the frontal region of the cerebral cortex.

Key words: adaptation, stress resistance, tractography, transcranial electrostimulation

Author Contributions. All authors — development and research; collection and processing of materials; all authors — analysis of the data received, writing the text

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 11.12.2019. Accepted 30.01.2020

For citation: Kade, A.H. Ahejak-Naguze C.K., Durov V.V., Kashina U.V., Tacenko E.G., Nikitin R.V., Penzhoyan G.A., Abushkevich V.G. The effect of transcranial electrostimulation on the frontal crust of students during a psychoemotional stress. RUDN Journal of Medicine, 2020 Mar; 24 (1): 75—84. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-75-84

Важным является состояние здоровья молодежи, в том числе студентов, ухудшение которого представляет серьезную социальную проблему [1]. Большинство студентов вузов испытывают хронический психоэмоциональный стресс [2]. Одним из существенных факторов его возникновения является избыток информации, неспособность ее усваивать, систематизировать, возникающий дефицит времени, изменение образа жизни, формирующаяся неуверенность. Поэтому проблема стрессоустойчивости у студентов является весьма актуальной [3].

В связи с этим имеет место необходимость повышения стрессоустойчивости, а, следовательно, возможность полноценного осуществления студентами учебного процесса. Одним из способов повышения стрессоустойчивости студентов является транскраниальная электростимуляция [4—8], поскольку активация опиоидэргических структур увеличивает продукцию β -эндорфина и в итоге стрессоустойчивость индивидуума [9].

Возможные механизмы повышения стрессоустойчивости до конца не изучены. Одним из инструментов их исследования может стать трактография мозга.

Общеизвестны эволюционно древние структуры (гипоталамус-гипофиз-кора, надпочечники, симпатoadреналовая система), реагирующие на стресс усилением продукции в кровь гормонов (АКТГ, глюкокортикоиды, катехоламины) [10—16].

Вместе с тем установлено, что в реакции на стресс участвует и фронтальная область коры [17—20].

Arnsten A.F.T., Goldman-Rakic P.S. [21] в экспериментах на обезьянах показали, что под влиянием стресса связи между нейронами фронтальной коры ослабляются, уменьшается количество функционирующих трактов фронтальной коры [22].

Напротив, базальные ядра, миндалина, гиппокамп усиливают влияние на поведение человека. В таких условиях количество активных дендритов в архаичной миндалине увеличивается, а количество активных дендритов нейронов фронтальной коры, наоборот, уменьшается. После прекращения действия стрессора функции дендритов фронтальной коры способны восстанавливаться. Прекращение стресса сопровождается увеличением количества

функционирующих трактов фронтальной коры [23—25].

Stagg et al. [26], Zheng et al. [27], проводя Ф-МРТ у человека, показали, что транскраниальная электростимуляция (tDCS) повышает активность фронтальной области коры. Известно, что при транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапия) усиливается продукция β -эндорфина. Однако это короткоживущее вещество. В связи с этим возникает вопрос о механизмах достаточно долгого сохранения, вызываемого ТЭС-терапией антистрессорного эффекта.

Изучение возможных механизмов повышения стрессоустойчивости студентов после ТЭС-терапии методом трактографии фронтальной коры может дать ответ на этот вопрос.

Цель работы: оценить динамику трактографии фронтальной области коры головного мозга человека при психоэмоциональном стрессе после ТЭС-терапии.

Материал и методы исследования

Наблюдения были выполнены на 26 условно здоровых студентах 3 курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе рентгеновского отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края в зачетный период (2 недели до сессии). Все испытуемые подписывали письменное информированное согласие на участие в проводимых наблюдениях. Исследование одобрено этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета.

У всех по методике Ю.Р. Шейх-Заде с соавторами [28, 29] оценивали уровень испытуемого стресса (низкий, средний, выраженный).

Стрессоустойчивость (низкий, ниже среднего, средний, выше среднего, высокий) определяли по методу Н.Н. Киршевой и Н.В. Рябчиковой [30].

Кроме того, уровни стрессоустойчивости (высокий, умеренный, низкий) оценивали по методу В.М. Михайлова и И.В. Бабунца (по вариабельности ритма сердца) [31, 32] на приборе «ВНС—Микро» с использованием программ «Поли-Спектр-Ритм» и «Кардиомонитор».

У студентов регистрировали ФМРТ и МРТ головного мозга и строили трактограммы на высокопольном томографе (напряженность магнитного поля 3 Тл) фирмы General Electric (США) со следующими параметрами: TR/TE-6000/88.8; матрица 128x128; толщина среза/зазор 5/1.5; поле обзора 24x24; продолжительность исследования-2.42; 22 среза.

При помощи программного обеспечения мультимодальной рабочей станции MultiVox производили измерение площадей участков трактов на трактограммах в см².

Всех испытуемых случайным образом делили на две группы.

В группу сравнения вошло 10 испытуемых. Им сеансы ТЭС-терапии не проводили.

В основную группу включено 16 испытуемых. Они проходили сеансы транскраниальной электростимуляции. ТЭС-терапию выполняли при помощи аппарата «ТРАНСАИР-02» монополярными импульсами. Сеансы проводили в вечернее время с 18 до 22 часов через день. Курс состоял из 5 сеансов по 30 минут, сила тока — от 2,0 до 3,0 мА.

Обработка полученных результатов проводилась при помощи программ: «STATISTICA 10» непараметрическим методом.

Результаты исследования и обсуждение

У всех 26 испытуемых в зачетный период (в начале первой и в конце второй недели) определяли стресс по методике Ю.Р. Шейх-Заде с соавторами [28, 29]. Он у 15 испытуемых составлял 1,51—2,00 условных единиц, что соответствовало среднему уровню стресса. У 11 человек выраженность испытываемого стресса была более 2,00 условных единиц и свидетельствовала о выраженном уровне стресса.

По методике вариабельности ритма сердца стрессоустойчивость оценивалась у 16 человек как умеренная, а у 10 — как низкая.

При тестировании студентов по методу Н.Н. Киршевой и Н.В. Рябчиковой [30] у 16 студентов количество баллов по шкале было 38—49, что позволяло оценить уровень стрессоустойчивости как средний и ниже среднего, а у 10 человек 50—53 — низкий.

На трактограммах фронтальной коры головного мозга, у студентов, испытывающих стресс, площадь трактов в основной группе составляла 7,70 см² (рисунок 1, таблица) и в группе сравнения 7,50 см² ($P_2 > 0,05$).

После 5 сеансов транскраниальной электростимуляции у 16 человек основной группы уровень испытываемого стресса по методике Ю.Р. Шейх-Заде с соавторами [28, 29] был в пределах 1,00—1,50 условных единиц, т.е. соответствовал норме.

В группе сравнения у 4 студентов уровень стресса по методике Ю.Р. Шейх-Заде с соавторами [28, 29] определялся в диапазоне 1,51—2,00 условных единиц, и оценивался как средний, а у 6 студентов уровень испытываемого стресса была более 2,00 условных единиц и соответствовал высокому уровню стресса.

Данные, полученные при тестировании по методу Н.Н. Киршевой и Н.В. Рябчиковой [30], после 5 сеансов транскраниальной электростимуляции показали что в основной в группе испытуемых у 8 человек количество баллов по шкале было 26—29, что позволяло оценить уровень стрессоустойчивости как высокий, а у 8 человек 30—33 — выше среднего.

В тоже время у 6 лиц группы сравнения уровень стрессоустойчивости по методу Н.Н. Киршевой и Н.В. Рябчиковой [30] оценивался в 46—49 баллов как ниже среднего и у 4 человек как 50—53 — низкий.

По методике вариабельности ритма сердца [31, 32] у студентов основной группы после 5 сеансов транскраниальной электростимуляции стрессоустойчивость у 8 человек оценивалась как высокая, у 8 — как умеренная.

В группе сравнения оценка стрессоустойчивости по вариабельности ритма сердца показала у 5 человек уровень — умеренный, а у 5 — низкий.

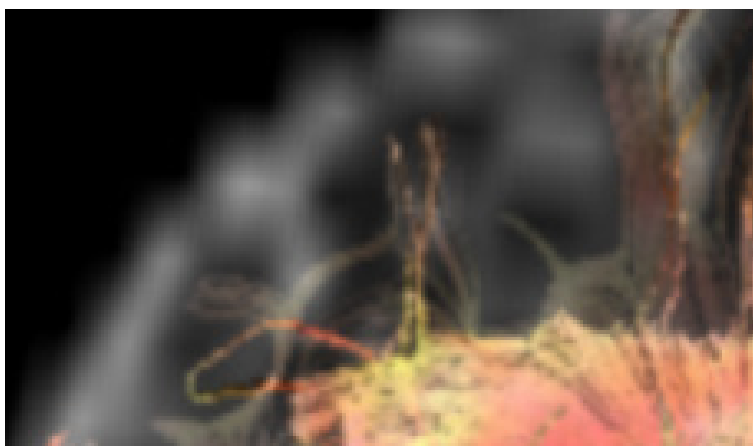


Рисунок 1 Трактограмма участка фронтальной коры головного мозга студента основной группы до 5 курсов транскраниальной электростимуляции (уровень стрессоустойчивости – умеренный)

Figure 1 A tractogram of a section of the frontal cortex of a student of the main group with up to 5 courses of transcranial electrical stimulation (level of stress resistance is moderate)

В основной группе испытуемых, после 5 сеансов транскраниальной электростимуляции, на трактограммах фронтальной коры головного мозга площадь трактов увеличивалась ($P_1 < 0,01$) на 59,1%

(рисунок 2, таблица 1). В группе сравнения на трактограммах фронтальной коры головного мозга площадь трактов не изменялась ($P_3 > 0,05$).

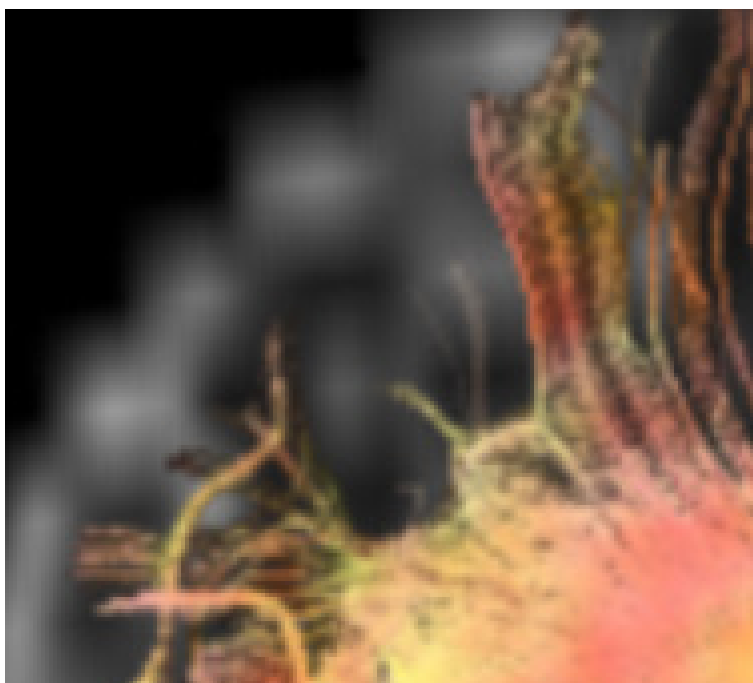


Рисунок 2 Трактограмма участка фронтальной коры того же студента основной группы после 5 курсов транскраниальной электростимуляции (уровень стрессоустойчивости – высокий)

Figure 2 A tractogram of the site of the frontal cortex of the same student in the main group after 5 courses of transcranial electrical stimulation (stress level is high)

Полученные результаты дополняют представления о возможных механизмах восстановления стрессоустойчивости после проведения транскраниальной электростимуляции.

Известно, что при хроническом стрессе происходит уменьшение площади трактов во фронтальной области коры, что приводит к активному переходу от использования эволюционно более молодых

(фронтальная область коры) структур к мозговым цепям более старых структур (миндалины, базальные ядра, гипоталамус). Исследования на грызунах показали, что хроническое воздействие стресса приводит к уменьшению количества активных дендритов и шипиков во фронтальной зоне коры мозга [24—26].

Динамика площади трактов в см² на трактограммах во фронтальной области коры студентов, испытывающих стресс

Таблица 1

The dynamics of the area of the tracts in cm² on the tractograms in the frontal region of the cortex students experiencing stress

Table 1

Параметры Parameters	Основная группа Main group		Группа сравнения Comparison group	
	Исходное до ТЭС Source to TES	После курса ТЭС After TES course	Исходное Source	Через 10 дней After 10 days
	1	2	3	4
n	16	16	10	10
Me	7,70	12,25	7,50	6,05
25%	6,00	10,95	6,20	4,40
75%	9,50	15,50	10,10	7,60
P		P ₁ <0,01	P ₂ >0,05	P ₃ >0,05

Потеря активности шипиков дендритов коррелирует с выраженностью нарушений рабочей памяти [33]. Хронический стресс приводит к увеличению количества дендритов в миндалине [34], тем самым усиливая дисбаланс активности миндалины по сравнению с префронтальной зоной коры. Молекулярная основа для столь противоположных архитектурных реакций на стресс неизвестна, и это является важной проблемой для дальнейших исследований [19].

Высокий уровень норадреналина и дофамина способствуют активации Ca²⁺-сАМР в шипиках возле сетевых синапсов, что, в свою очередь, открывает близлежащие K⁺ каналы. Это ослабляет эффективность близлежащей синаптической связи и способствует разобщению нейронов фронтальной зоны коры, уменьшая их влияние. Однако высокий уровень норадреналина и дофамина усиливает аффективные реакции миндалины, привычные реакции полосатого тела и первичную сенсорную корковую

функцию [34]. Было показано, что кортизол усиливает действие катехоламинов [36], создавая, таким образом, скоординированную реакцию на стресс.

Транскраниальная электростимуляция оказывает противострессорное воздействие за счет усиления синтеза и секреции β-эндорфина [37—39]. Известно, что β-эндорфин играет ключевую роль в коррекции стрессзависимых психофизиологических нарушений [39, 40]. Он оказывает модулирующее влияние на адренергические механизмы стресса, предупреждая их гиперактивацию и предотвращая развитие дистресса [39]. Исходя из полученных в нашем исследовании данных трактографии и литературных сведений, можно думать, что восстановление площади трактов во фронтальном участке коры способствует ослаблению уровня стресса.

Вывод

После 5 сеансов транскраниальной электростимуляции у студентов происходит снижение уровня психоэмоционального стресса, которое сочетается с восстановлением площади трактов во фронтальной области коры мозга.

Библиографический список

1. Бердиев Р.М., Кирюшин В.А., Моталова Т.В., Мирошникова Д.И. Состояние здоровья студентов-медиков и факторы, его определяющие // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2017; 25 (2): 303—316.
2. Турмасова А. А., Юдеева Т.В. Особенности адаптации студентов-первокурсников к обучению в вузе. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016; (2): 461—465. URL: <http://e-koncept.ru/2016/46110.htm>.
3. Новгородцева И.В., Мусихина С.Е., Пьянкова В.О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления // Медицинские новости. 2015; (8): 75—77.
4. Каде А.Х., Турова А.Ю., Губарева Е.А., Вчерашнюк С.П., Ковальчук О.Д. Влияние ТЭС-терапии на динамику клинических показателей у студентов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией // Успехи современного естествознания. 2011; 5: 131.
5. Каде А.Х., Ковальчук О.Д., Турова А.Ю., Губарева Е.А. Возможность применения транскраниальной электростимуляции для купирования стресс-индуцированной артериальной гипертензии у студентов вузов // Фундаментальные исследования. 2013; 5(1): 79—81. URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31463> (дата обращения: 22.01.2018).
6. Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К. Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной электростимуляции // Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 2: 78—81.
7. Ахеджак-Нагузе С.К. Определение динамики стрессоустойчивости по методике «Прогноз» после транскраниальной электростимуляции // Материалы международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT + M&Ec 2018» 2018; 235—238.
8. Ахеджак-Нагузе С.К. Оценка стрессоустойчивости после применения транскраниальной электростимуляции // Материалы международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT + M&Ec 2018». 2018; 238—241.
9. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017; 1: 58—69.
10. Selye H.A. Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. Nature. 1936; (138): 32.
11. Selye H. Stress and distress / H. Selye. Compr. Ther. 1975; (1): 9—13.
12. Selye H. Stress and the reduction of distress / H. Selye // The Journal of the South Carolina Medical Association. Nov., 1979. P. 562—566.
13. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Иностранная литература, 1960. 254 с.
14. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972.
15. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: 1979, 124 с.
16. Липатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И. ТЭС-терапия как метод предупреждения дезадаптации у самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью // Журнал медико-биологических исследований. 2018; 6 (4): 407—416. DOI: 10.17238/issn2542—1298.2018.6.4.407.
17. Blakemore S.J., Robbins T.W. Decision-making in the adolescent brain. Nat. Neurosci. 2012; 15: 1184—1191.
18. Поляков П.П., Агулова А.А., Сотниченко А.С., Гусарук Л.Р., Липатова А.С., Трофименко А.И., Кувейда Е.В., Губарева Е.А., Каде А.Х. Экспрессия c-fos как маркер стресс-индуцированных нейроиммунно-эндокринных нарушений и возможности ее коррекции ТЭС-терапией // Аллергология и иммунология. 2017; 18 (4): 237—238.
19. Arnsten A.F.T. Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat. Rev. Neurosci. 2009; 10: 410—422.
20. Arnsten Amy, Carolyn M. Mazure, and Rajita Sinha Neural circuits responsible for conscious self-control are highly vulnerable to even mild stress. When they shut down, primal impulses go unchecked and mental paralysis sets in. Sci Am. 2012 Apr; 306(4): 48—53.
21. Arnsten A.F.T., Goldman-Rakic P.S. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. Arch. Gen. Psychiatry. 1998; 55: 362—369.
22. Antal A, Ambrus GG, Chaieb L. Toward unraveling reading-related modulations of tDCS-induced neuroplasticity in the human visual cortex. Front Psychol. 2014; 5: 642. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00642. eCollection 2014.
23. Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. Neuroscience. 2004; 125(1): 1—6.
24. Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C,

- Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2006 Mar;16(3):313—20.
25. Radley JJ, Morrison JH. Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev*. 2005 May;4(2):271—87.
 26. Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J, Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2013; 33:11425—11431.
 27. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2011; 58:26—33.
 28. Шейх-Заде Ю.Р., Шейх-Заде К.Ю. Способ определения уровня стресса. Патент № 2147831 РФ, приоритет от 23.01.97. Оpubл. 27.04. 2000 в БИ № 12).
 29. Шейх-Заде Ю.Р., Скибицкий В.В., Катханов А.М., Шейх-Заде К.Ю., Сухомлинов В.В., Кудряшов Е.А., Чередник И.Л., Жукова Е.В., Каблов Р.Н., Зулик Ю.А. Альтернативный подход к оценке вариабельности сердечного ритма // Вестник Аритмологии. 2001; (22): 49—55.
 30. Куршев Н.В., Рябчиков Н.В. Тест на определение стрессоустойчивости личности // Психология личности. М. 1995: 220 с.
 31. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму) Нейрософт, 2017: 316 с.
 32. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Ставрополь, 2002: 112 с.
 33. Hains A.B., Vu M.A., Maciejewski P.K., van Dyck C.H., Gottron M., Arnsten A.F. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;106:17957—17962.
 34. Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B.S., Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci*. 2002;22:6810—6818.
 35. Barsegyan A., Mackenzie S.M., Kurose B.D., McGaugh J.L., Roozendaal B. Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010;107:16655—16660.
 36. McKlveen J.M., Myers B., Herman J.P. The medial prefrontal cortex: coordinator of autonomic, neuroendocrine and behavioural responses to stress. *Journal of neuroendocrinology*. 2015. 27 (6): 446—456.
 37. Поляков П.П. Влияние ТЭС-терапии на характер стресс-индуцированной экспрессии c-fos нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса // Уральский медицинский журнал. 2017; (5): 121—126.
 38. Каде А.Х., Поляков П.П., Липатова А.С., Сотниченко А.С., Куева Е.В., Губарева Е.А. Характер экспрессии G-FOS нейронами медиальной префронтальной коры в условиях комбинированного стресса и влияния ТЭС-терапии // Современные проблемы науки и образования. 2017; (5): URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26877> (дата обращения: 22.01.2018).
 39. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // Биомедицина. 2018; (1): 84—91.
 40. Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G. The P-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Current Drug Targets*. 2009. V. 10. P. 1096—1108.

References

1. Berdiev R.M. Kiryushin V.A. Motalova T.V. Miroshnikov a D.I. Health status of medical students and its determining factors. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlova* 2017; 25 (2): 303—316.
2. Turmasova A. A., Yudeeva T.V. Features of the adaptation of first-year students to study at a university. *Scientific and methodological electronic journal "Concept"*. 2016; (2): 461—465. — URL: <http://e-koncept.ru/2016/46110.htm>.
3. Novgorodtseva I.V., Musikhina S.E., Ryankova V.O. Educational stress in medical students: causes and manifestations. *Medical news*. 2015; (8): 75—77.
4. Kade A. Kh., Turovaya A. Yu., Gubareva E.A., Vcherashnyuk S.P., Kovalchuk O.D. The effect of TES therapy on the dynamics of clinical indicators in students with stress-induced arterial hypertension. *The successes of modern science*. 2011; 5: 131.
5. Kade A. Kh., Kovalchuk OD, Turovaya A. Yu., Gubareva E.A. The possibility of using transcranial electrostimulation for the relief of stress-induced arterial hypertension in university students. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 5 (1): 79—81. URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31463> (access date: 01.22.2018).
6. Kade, A. Kh., Akhedzhak-Naguze, SK, Changes in stress resistance in students with the use of transcranial electrostimulation. *Kuban Scientific Medical Herald*. 2018; 2: 78—81.
7. Akhedzhak-Naguze S.K. Determination of stress tolerance dynamics according to the "Prediction" method after transcranial electrostimulation. *Materials of the international conference "New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology IT + M & Ec`2018"* 2018; 235—238.
8. Akhedzhak-Naguze S.K. Evaluation of stress resistance

- after application of transcranial electrostimulation. *Materials of the international conference "New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology IT + M & Ec 2018"*. 2018; 238—241.
9. Zanin S.A., Kade A. Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharyan V.E. TES-therapy. The current state of the problem. *Modern problems of science and education*. 2017; 1: 58—69.
 10. Selye H.A. Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. 1936; (138): 32.
 11. Selye H. Stress and distress. *Compr. Ther.* 1975; (1): 9—13.
 12. Selye H. Stress and the reduction of distress. *The Journal of the South Carolina Medical Association*. 1979; Nov: 562—566.
 13. Selye G. *Essays on the adaptation syndrome*. M.: Foreign literature, 1960: 254 p.
 14. Selye G. *At the level of the whole organism*. M.: Science, 1972.
 15. Selye G. *Stress without distress*. M.: Progress, 1979: 124 p.
 16. Lipatova A.S., Kade A. Kh., Trofimenko A.I. TES therapy as a method of preventing maladaptation in male rats with high stress resistance. *Journal of Biomedical Research*. 2018; 6 (4): 407—416. DOI: 10.17238 / issn2542—1298.2018.6.4.407).
 17. Blakemore S.J., Robbins T.W. Decision-making in the adolescent brain. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 1184—1191.
 18. Polyakov P.P.A.A. Agumava, A.S. Sotnichenko, L.R. Gusaruk, A.S. Lipatova, A.I. Trofimenko, E.V. Kuevda, E.A. Gubareva, A. Kh. Kade Expression of c-fos as a marker of stress-induced neuroimmunoenocrine disorders and the possibility of its correction by TES therapy. *Allergology and immunology*. 2017; 18 (4): 237—238.
 19. Arnsten A.F.T. Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 410—422.
 20. Arnsten Amy, Carolyn M. Mazure, and Rajita Sinha Neural circuits responsible for conscious self-control are highly vulnerable to even mild stress. When they shut down, primal impulses go unchecked and mental paralysis sets in. *Sci Am*. 2012 Apr; 306(4): 48—53.
 21. Arnsten A.F.T., Goldman-Rakic P.S. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998; 55: 362—369.
 22. Antal A, Ambrus GG, Chaieb L. Toward unraveling reading-related modulations of tDCS-induced neuroplasticity in the human visual cortex. *Front Psychol*. 2014; 5: 642. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00642. eCollection 2014.
 23. Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison J.H. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2004; 125(1): 1—6.
 24. Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2006 Mar; 16(3): 313—20.
 25. Radley JJ, Morrison JH. Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev*. 2005 May; 4(2): 271—87.
 26. Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J, Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2013; 33: 11425—11431.
 27. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2011; 58: 26—33.
 28. Sheikh-Zade Yu.R., Sheikh-Zade K. Yu. The way to determine the level of stress. Patent number 2147831 of the Russian Federation, priority from 01.23.97. (Publ. 27.04. 2000 in BI No. 12).
 29. Sheikh-Zade Yu.R., Skibitsky VV, Katkhanov AM, Sheikh-Zade K. Yu., Sukhomlinov VV, Kudryashov Ye.A., Cherednik I.L., Zhukova E.V., Kablov R.N., Zuzik Yu.A. An alternative approach to assessing heart rate variability. *Bulletin of Arrhythmology*. 2001 (22): 49—55.
 30. Kirshv, N.V., Ryabchikov, N.V. The test for determining the stress resistance of the individual *Personality Psychology*. M., 1995: 220 c.
 31. Mikhailov V.M. *Heart rate variability (a new look at the old paradigm)* Neurosoft, 2017: 316 p.
 32. Babunts, I.V., Mirizhanyan, E.M., Mashaeh, Yu.A. *ABC of heart rate variability analysis*. Stavropol, 2002. 112 p.
 33. Hains A.B., Vu M.A., Maciejewski P.K., van Dyck C.H., Gottron M., Arnsten A.F. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 17957—17962.
 34. Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B.S., Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*. 2002; 22: 6810—6818.
 35. Barsegyan A., Mackenzie S.M., Kurose B.D., McLaugh J.L., Roozendaal B. Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107: 16655—16660.
 36. McKlveen J.M., Myers B., Herman J.P. The medial prefrontal cortex: coordinator of autonomic,

- neuroendocrine and behavioural responses to stress. *Journal of neuroendocrinology*. 2015. 27 (6): 446—456.
37. Polyakov P.P. Effect of TES therapy on the nature of stress-induced expression of c-fos by neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Ural Medical Journal*. 2017; (5): 121—126.
38. Kade A. Kh., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Sotnichenko A.S., Kuevda E.V., Gubareva E.A. The nature of G-FOS expression by neurons of the medial prefrontal cortex under combined stress and the influence of TES therapy. *Modern problems of science and education*. 2017; (5): URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26877> (accessed: 01/22/2018).
39. Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A. Kh., Trofimenko A.I., Kravchenko S.V. The effect of transcranial electrical stimulation on the endurance of rats with different resistance to stress. *Biomedicine*. 2018; (1): 84—91.
40. Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G. The P-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Current Drug Targets*. 2009. V. 10. P. 1108—1096.

Отвественная за переписку: Кашина Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация.
E-mail.: yulia-kashina@yandex.ru

Kashina YuliaViktorovna ORCID0000—0002—3997—5601 SPIN-код: 3132—5516
Каде Азамат Халидович ORCID0000—0002—0694—9984 SPIN-код: 1415—7612
Ахеджак-Нагузе Саида Казбековна ORCID0000—0002—1573—9970 SPIN-код: 7242—1101
Дуров Виктор Владимирович ORCID0000—0002—3806—8604
Кашина Юлия Викторовна ORCID0000—0002—3997—5601 SPIN-код: 3132—5516
Таценко Елена Геннадьевна ORCID0000—0003—3760—3000
Пенжоян Артем Григорьевич SPIN-код: 7763—4912
Никитин Роман Викторович ORCID0000—0002—3431—4820
Абушкевич Валерий Гордеевич ORCID0000—0002—1483—0131 SPIN-код: 9030—5220

Corresponding Author: Kashina YuliaViktorovna, Assistant Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.
E-mail.: yulia-kashina@yandex.ru

Kade Azamat Halidovich ORCID0000—0002—0694—9984 SPIN-код: 1415—7612
Ahejak-Naguze Caida Kazbekovna ORCID0000—0002—1573—9970 SPIN-код: 7242—1101
Durov Viktor Vladimirovich ORCID0000—0002—3806—8604
Kashina YuliaViktorovna ORCID0000—0002—3997—5601 SPIN-код: 3132—5516
Tachenko Elena.Genadevna ORCID0000—0003—3760—3000
Penzhoyan Artem Grigorevich SPIN-код: 7763—4912
Nikitin Roman Viktorovich ORCID0000—0002—3431—4820
Abushkevich Valeriy Gordeevich 0000—0002—1483—0131 SPIN-код: 9030—5220

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-85-92

Клеточный состав тимуса при лекарственно-обусловленном дефиците магния

Н.Н. Чучкова¹, М.В. Сметанина¹, Н.В. Кормилина¹, О.М. Канунникова², К.А. Пазиненко¹

¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

²Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Ижевск, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность работы обусловлена распространенностью магнидефицитного состояния, связанного с употреблением лекарственных препаратов, способствующих выведению магния из организма. Цель работы — выяснение клеточно-опосредованной реакции тимуса на дефицит магния, обусловленный введением фуросемида. В крови животных и в тимусе (метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой) определяли количество магния, натрия и калия, анализировали общий анализ крови. Тимус животных проводили по общепринятой гистологической методике, окрашивали гематоксилином и эозином, азур-П-эозином, толуидиновым синим. Рассчитывали площади структурных зон тимуса, их процентное соотношение; корково-мозговой индекс; на единицу площади (100 мкм²) подсчитывали: плотность расположения клеток, количество тимоцитов (выделяли большие, средние и малые лимфоциты), ретикулярных эпителиоцитов, макрофагов, мастоцитов, апоптотических телец, телец Гассалья их состав. Показано, что при фуросемидной нагрузке количество магния снижается в крови, но повышается в ткани вилочковой железы, отмечается лейко- и лимфоцитоз, эозинофилия. В тимусе увеличивается площадь мозгового вещества, повышается число макрофагов и апоптотических элементов, не изменяется количество мастоцитов, но увеличивается их секреторная активность; увеличивается размер телец Гассалья и количество клеток в них. Таким образом, магниевый дисбаланс провоцирует воспалительные изменения, сопровождается в тимусе проапоптотическим действием, стимулирует запуск макрофагальной реакции и вызывает активную дегрануляцию мастоцитов.

Ключевые слова: дефицит магния, фуросемид, тимус

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных результатов и выводы — Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина. Проведение эксперимента, работа с животными, получение фактического материала — Н.В. Кормилина, М.В. Сметанина, К.А. Пазиненко. Проведение элементного анализа тканей и его интерпретация — О.М. Канунникова, Н.В. Кормилина.

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки от сторонних организаций.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 17.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Канунникова О.М., Пазиненко К.А. Клеточный состав тимуса при лекарственно-обусловленном дефиците магния // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 85—92. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-85-92

© Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Канунникова О.М., Пазиненко К.А. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cellular structure of thymus in drug-induced deficiency of magnesium

N.N. Chuchkova¹, M.V. Smetanina¹, N.V. Kormilina¹, O.M. Kanunnikova², K.A. Pazinenko¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

²Udmurt Federal Research Center of UB RAS, Izhevsk, Russian Federation

Abstract. The timeliness of the work is due to the prevalence of magnesium deficiency associated with the use of drugs that contribute to the excretion of magnesium from the body. The aim of the work is to elucidate the cell-mediated reaction of the thymus to magnesium deficiency caused by the administration of furosemide. Magnesium deficiency was modeled by intraperitoneal administration of furosemide to experimental rats. The amount of magnesium and sodium in the blood and thymus tissue was determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, the cell composition of the thymus was evaluated on histological sections. It is shown that at furosemide load the amount of magnesium decreases in the blood, but increases in the tissue of the thymus gland. The areas of the structural zones of the thymus (subcapsular zone, cortex, medulla), their percentage; cortical/medullary ratio were calculated. Cell density, lymphocyte count large, medium and small lymphocytes, reticular epithelial cells, macrophages, mast cells, apoptotic cells, thymic corpuscle were counted in each structural zone per unit area (100 μ^2). In experimental animals the amount of magnesium in the blood decreases, but in the thymus tissue increases, there is leukocytosis and lymphocytosis, eosinophilia. Revealed histo- and cytostructural morphological rearrangements indicate a change in the functional activity of the gland. It was shown that the furosemide-induced deficiency of magnesium the area of the medulla increases, the number of macrophages and apoptotic elements increases; without affecting on the mast cells, but their secretory activity increases. There are size thymic corpuscle and the number of cells in them increases. Thus, the furosemide load is accompanied by magnesium imbalance, proinflammatory changes induce, is accompanied by a proapoptotic action and stimulates the starting of a macrophage reaction and degranulation of mastocytes in the thymus.

Key words: magnesium deficiency, furosemide, thymus

Author Contributions. The concept and design of the study, the interpretation of the results and conclusions — N.N. Chuchkova, M.V. Sour cream. Conducting an experiment, working with animals, obtaining factual material — N.V. Kormilina, M.V. Smetanina, K.A. Pazinenko. Elemental analysis of tissues and its interpretation — O.M. Kanunnikova, N.V. Kormilina.

Funding information. The study did not have sponsorship from outside organizations.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Chuchkova N.N., Smetanina M.V., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M., Pazinenko K.A.. Cellular structure of thymus in drug-induced deficiency of magnesium. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 85—92. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–85–92

Дефицит магния (ДМ) — состояние, которое встречается у значительной части населения в любой стране мира [1, 2]. Не только алиментарные причины приводят к ДМ, но, даже чаще, развитие дефицита обусловлено рядом патологических состояний, нарушающих функционирование органов и систем [3, 4], применением ряда лекарств, в частности, цитостатиков, эстрогенов, инсулина, эфедрина, мочегонных препаратов и т.д. [2, 5]. Лидерами

по увеличению потерь магния и калия являются диуретики: тиазиды (гидрохлортиазид) и фуросемид (лазикс), которые воздействуют на проксимальные отделы нефрона, повышая экскрецию Na^+ и K^+ , одновременно увеличивая выведение Mg^{2+} с мочой [6—8]. Имеются работы, в которых показано, что магний-дефицитное состояние приводит к нарушению иммунного баланса [9, 10], установлена связь между дефицитом магния и воспалением [9, 11],

но данные по влиянию фуросемид-обусловленного дефицита магния на тимус единичны [12].

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение клеточно-опосредованной реакции тимуса на дефицит магния, обусловленный введением фуросемида.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на крысах *Rattus norvegicus* Berk массой $180 \pm 12,6$ г в осенний период. Животные были разделены на 2 группы: контрольные — 6 особей и опытные — 12 особей. Первой группе вводился изотонический раствор натрия хлорида, вторым — фуросемид (Lasix®, Индия) в дозе 30 мг/кг в течение 10 дней [13]. Растворы вводились внутривентриально в объеме 0,2 мл/сут. Все животные получали экструдированный корм при свободном доступе к воде. Животные содержались с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г.) и Межгосударственного стандарта «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» (2016). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (апликационный № 610). Животных выводили из эксперимента путем эвтаназии (эфирный наркоз в летальной дозе). Количество магния (для констатации гипомagneмии), калия и натрия (фуросемид блокирует реабсорбцию ионов) в сыворотке крови исследовали на автоматическом анализаторе XL-200 тест-системами фирмы «ARKREY» (Япония), проводился общий анализ крови. Количество магния, натрия и калия в тимусе оценивали методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Spectroflame Modula S. Для гистологического исследования тимус фиксировали в 10% формалине, заливали в парафиновую среду для заливки (HISTOMIX) по общепринятой методике. Срезы серийные толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для анализа общей структуры органа, азур-П-эозином, толуидиновым синим для выявления мастоцитов. На срезах рассчитывали площади коркового вещества (КВТ) и мозгово-

го вещества (МВТ), их процентное соотношение, подсчитывалась плотность расположения клеток в КВТ и МВТ на 100 мкм^2 при увеличении в 1000 крат. В популяции лимфоцитов тимуса определяли относительное содержание малых, средних и больших лимфоцитов, основываясь на морфометрических показателях площади ядра клеток: 6—13 мкм^2 — малые, 14—22 мкм^2 — средние, 23—30 мкм^2 — большие [14], ретикулярных эпителиоцитов (РЭЦ), макрофагов, мастоцитов. Количество клеток рассчитывалось при увеличении в 1000 раз (окуляр 10, объектив 100, масляная иммерсия) на 100 мкм^2 , данные представляли в %. Число клеток с фигурами митозов и апоптотических элементов рассчитывалось в поле зрения микроскопа при увеличении 400 раз (площадь поля зрения $\sim 0,15 \text{ мм}^2$). Индексы дегрануляции мастоцитов в тимусе оценивали по Линднеру Д.П. (1980) [15]. В мозговом веществе оценивали размеры и состояние тимусных телец, подсчитывали количество клеток, входящих в их состав. В работе использовался статистический метод с применением стандартных программ Excel с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m). Уровень статистической значимости различий между данными двух групп признавали при $p < 0,05$, что является достаточным для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение

У экспериментальных животных в ответ на фуросемидную нагрузку формируется состояние гипомagneмии: содержание магния в крови снижается в 1,94 раза ($с 1,75 \pm 0,08$ у интактных животных до $0,90 \pm 0,18$ ммоль/л — у экспериментальных, $p < 0,05$), натрия и калия — существенно не меняется. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой в ткани вилочковой железы обнаружено увеличение концентрации магния в 2,3 раза ($с 1,60 \pm 0,61$ в контроле до $3,71 \pm 1,21$ мг/л — в эксперименте, $p < 0,05$), снижение натрия в 1,3 раза ($с 1,91 \pm 0,5$ в контроле до $1,49 \pm 0,3$ мг/л — в эксперименте), концентрация калия не меняется.

Гипомagneмия сопровождается увеличением количества лейкоцитов в периферической крови на 51,43% ($с 11,20 \pm 1,81$ до $16,96 \pm 5,0$, $p < 0,05$); лимфоцитов в 1,7 раз ($с 5,92 \pm 1,34$ — в контроле

до $10,02 \pm 1,30$ — в эксперименте, $p < 0,05$); в 2,95 раз повышается количество эозинофилов ($с 0,91 \pm 0,04$ до $1,60 \pm 0,34$ в норме и эксперименте, соответственно); число моноцитов незначительно снижается (на 12%, $p < 0,1$).

Количественная цитоархитектоника подкапсулярной зоны, коркового и мозгового вещества тимуса представлен в таблице № 1.

Таблица 1

Клеточный состав гистоструктурных зон тимуса в контроле и при фуросемид-обусловленном дефиците магния ($M \pm m, \%$)

Table 1

Cellular composition of cells in histostructure areas of the thymus in the control and the furosemide-induced deficiency of magnesium ($M \pm m, \%$)

Структурные зоны Показатели Structural zone Indicators	Подкапсулярная зона Subcapsular zone	Корковое вещество Cortex of thymus	Мозговое вещество Medulla of thymus
Контроль/ Control			
Структурные зоны (%) Structural zone (%)	7,2±2,1	78,7±4,4	14,1±1,4
Плотность расположения клеток на 100 мкм ² The density of the cells	92,2±6,9	90,1±5,2	53,4±5,2
Малые лимфоциты Small lymphocyte	73,2±5,6	77,4±4,6	59,9±6,4
Средние лимфоциты The average lymphocytes	9,4±0,96	8,1±1,1	15,2±1,0
Большие лимфоциты Large lymphocytes	13,4±0,51	10,0±1,96	5,6±0,87
Макрофаги Macrophages	1,5±0,32	2,3±0,23	4,5±0,54
Ретикулярные эпителиоциты Epithelial reticular cells	2,5±0,51	2,2±0,1	18,8±1,0
Клетки с фигурами митозов Cells with mitosis	1,52±0,06		0,56±0,03
Апоптотические элементы Apoptotic cells	4,20±0,12		3,31±0,21
Эксперимент (фуросемид-индуцированный дефицит магния) Experiment (furosemide-induced deficiency of magnesium)			
Структурные зоны (%) Structural zone (%)	6,8±1,3	74,1±2,6*	19,1±1,5* (↑)
Плотность расположения клеток на 100 мкм ² The density of the cells	96,8±7,5	94,2±4,5	44,8±3,8* (↓)
Малые лимфоциты Small lymphocyte	72,8±5,8	76,4±2,5	56,3±5,3
Средние лимфоциты The average lymphocytes	10,1±1,1	7,6±0,98	12,8±1,0* (↑)
Большие лимфоциты Large lymphocytes	12,0±0,51	9,8±0,98	5,8±0,98
Макрофаги Macrophages	2,2±0,32* (↑)	3,0±0,64* (↑)	5,1±0,69* (↑)
Ретикулярные эпителиоциты Epithelial reticular cells	2,9±0,67	3,2±0,1* (↑)	20,0±2,1
Клетки с фигурами митозов Cells with mitosis	1,80±0,09* (↑)		0,44±0,01* (↓)
Апоптотические элементы Apoptotic cells	4,81±0,1* (↑)		4,62±0,22* (↑)

Примечания / Comment: * $p < 0,05$

Дефицит магния, формируемый введением лекарственного препарата, приводит в целом к незначительному повышению числа клеток в подкорковой зоне тимуса (увеличение составило 4,6%), на 16% увеличивается количество ретикулярных эпителиоцитов ($p < 0,1$), в 1,47 раз ($p < 0,05$) повышается число макрофагов (табл. 1). В КВТ введение фуросемида сопровождается повышением количества РЭЦ на 45,5%, апоптотических элементов на 14,5%, митотически делящихся клеток на 18,4% (табл. 1).

Количество мастоцитов при фуросемидной нагрузке имеет тенденцию к повышению, но, в сравнении с контрольными показателями, достоверно не меняется: $2,13 \pm 1,60$ в эксперименте vs $1,97 \pm 0,56$ в контроле. Мастоциты находятся в состоянии дегрануляции (табл. 2), сосредоточены вблизи расширенных, с признаками сладжа, сосудов. Индексы секреции, согласно их морфологической характеристике и насыщенности гранулами (по Линднеру Д.П., 1980), представлены в таблице 2.

Индексы секреции мастоцитов в тимусе при фуросемид-индуцированном дефиците магния ($M \pm m$)

Таблица 2

Thymic mast cell secretion indices in furosemide-induced deficiency of magnesium ($M \pm m$)

Table 2

Индексы секреции Secretion indices	Контроль Control	Эксперимент Experiment
Индекс дегрануляции The index of degranulation	$0,12 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^*$
Индекс гранулолизиса The index of granulolysis	$0,10 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,05^*$
Индекс насыщения гепарином The index of saturation with heparin	$4,92 \pm 0,98$	$0,65 \pm 0,08^{**}$

Примечания / Comment: * $p < 0,05$;
** $p < 0,0001$.

Индексы секреции (индекс дегрануляции повышен в 1,8 раз, индекс гранулолизиса — в 2,2 раза) отражают активную реакцию тучных клеток в ответ на введение фуросемида и формирование магниевого дефицита.

В тимусе при фуросемидной нагрузке и формировании гипомagneмии увеличивается объем, занимаемый мозговым веществом, на 35,46% ($p < 0,05$). В этой структурной зоне количество клеток с фигурами митозов снижается в 1,27 раза, апоптотических элементов повышается в 1,4 раза, число макрофагов увеличено на 13,3% (табл. 1).

Количество тимических телец (телец Гассала) ниже исходных показателей на 19,8% ($1,67 \pm 0,11$ на мкм^2 в контроле и $1,34 \pm 0,12$ в эксперименте, $p < 0,05$), но их размер увеличивается, они становятся несколько крупнее, в их составе насчитывается в 1,7 раз большее количество клеток ($2,15 \pm 0,15$ в контроле и $3,68 \pm 0,21$ в эксперименте, $p < 0,05$). В тимических тельцах определяются дегенерировавшие лимфо-

циты, распадающиеся сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты. Известно, что тимические тельца у крысы, в отличие от человека, практически не формируют концентрических слоев и представлены скоплением клеток [15], их преобразование (увеличение размеров, числа клеток, входящих в их состав) может указывать на активизацию иммунных процессов в тимусе.

Заключение

Высокая пластичность тимуса отмечается в многочисленных работах по его исследованию. Тимус тесно связан с процессом иммунного ответа, хотя в незначительной мере может отзываться на потребности периферического отдела иммунной системы [17—19]. Изменения клеточного состава (timoцитов в частности) возникают рано, даже при кратковременном дефиците магния [20]. При фуросемид-индуцированном дефиците магния в тимусе отмечаются гисто- и цитоструктурные морфоло-

гические перестройки, которые свидетельствуют об изменении функциональной активности железы: снижение площади коркового и увеличение объема мозгового вещества, изменение процентного соотношения клеточных элементов. Преобразования цитоархитектоники тимуса в большей степени представлены активизацией макрофагального звена, проапоптотическим действием, увеличением секреторной активности мастоцитов, увеличением размеров телец Гассала и количества клеток в них. Реакция CD68⁺ макрофагов, обладающих провоспалительным фенотипом M1, в тимусе у магнийдефицитных животных отмечена нами ранее [12]. Кроме того, нами установлено, что введение фуросемида нарушает гомеостаз магния, приводит к состоянию гипомagneмии, но одновременно повышает количество макроэлемента в ткани железы; провоцирует воспалительные изменения, регистрируемые по анализам крови. Известно, что при магний-дефицитной диете, например, наблюдается активизация иммунных реакций, отмечается стимуляция пролиферации лимфоидных клеток и, как следствие, возможность развития на этой основе тимом [21, 22], увеличивается масса тимуса, повышается вход в тимоциты натрия, кальция, калия, снижается синтез белка [23]. В то же время в работе [24] указывается на незначительные изменения структуры тимуса при алиментарном дефиците магния, формируемом недостатком этого элемента в пище. Можно предположить, что выявленные нами преобразования клеточного состава железы являются ответом на стресс, возникающий на фоне введения диуретика, который индуцирует краткосрочные (острая диуретическая резистентность) и долгосрочные (хроническая диуретическая резистентность) адаптации, механизмы которых до сих пор достаточно не изучены [25].

Таким образом, введение диуретика приводит к дисбалансу магния в тканях и сопровождается клеточно-опосредованным ответом центрального звена иммунитета, что, возможно, является ответом на стресс, возникающий на фоне введения диуретика, приводя к цито- и гистоархитектоническим перестройкам тимуса.

Библиографический список

1. Toprak O., Kurt H., Sari Y., Şarkış C., Us H., Kırık A. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *Kidney Blood Press Res.* 2017. Vol. 42. № 1. P. 33—42.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР, 2018.
3. Xue W., You J., Su Y., Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article // *Iran J Public Health.* 2019. Vol. 48. № 3. P. 379—387.
4. Xiong J., He T., Wang M., Nie L., Zhang Y., Wang Y., et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis // *J Nephrol.* 2019. Vol. 32. № 5. P. 791—802. doi: 10.1007/s40620—019—00601—6.
5. Gröber U. Magnesium and Drugs // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20. № 9. doi: 10.3390/ijms20092094.
6. Снасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: ООО «Отрок», 2000.
7. Lee C.T., Ng H.Y., Lee Y.T., Lai L.W., Lien Y.H. The role of calbindin-D28k on renal calcium and magnesium handling during treatment with loop and thiazide diuretics // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016. Vol. 310. № 3. P. F230—F236. doi:10.1152/ajprenal.00057.2015.
8. Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Юдина Н.Ю., Калачева А.Г. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции // *Терапия.* 2017. № 2. С. 122—133.
9. Castiglioni S., Cazzaniga A., Locatelli L., Maier J.A. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models // *Magnes Res.* 2017. Vol. 30. № 1. P. 8—15. doi: 10.1684/mrh.2017.0418.
10. Ochoa P.S., Fisher T. 7-year case of furosemide-induced immune thrombocytopenia // *Pharmacotherapy.* 2013. Vol. 33. № 7. P. e162-e165. doi: 10.1002/phar.1279.
11. Malpuech-Brugere C., Nowacki W., Daveau M., Gueux E., Linard C., Rock E., et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. Vol. 1501. № 2—3. P. 91—98.
12. Чучкова Н.Н., Тукмачева К.А., Сметанина М.В., Канунникова О.М., Сергеев В.Г., Чучков В.М. и др. Характеристика популяции CD-68⁺ клеток тимуса крыс при введении таутомерных форм магния оротата на фоне моделируемого дефицита магния // *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2019. Т. 8. № 1. С. 82—88. doi: 10.18499/2225—7357—2019—8—1—82—88.

13. Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитонова М.В., Желтова А.А. Нарушение обмена магния и калия и его фармакологическая коррекция // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. Т. 134. № 15. С. 131—135.
14. Кривенцов М.А. Структурная организация тимуса крыс предстарческого возраста при парентеральном введении спинномозговой жидкости // Вісник морфології. 2013. № 2. С. 244—247.
15. Линднер Д.П., Поберий И.А., Розкин М.Я. Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Архив патологии. 1980. Т. 62. № 6. С. 60—64.
16. Юрчинский В.Я. Системный сравнительно-анатомический анализ тимуса наземных позвоночных животных и человека: построение дискриминантной математической модели // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 3. Режим доступа: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015—3/5176.pdf>. doi: 10.12737/13204.
17. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. 2003. Т. 4. № 2. С. 5—14.
18. Полевщиков А.В., Гурова О.В., Зассеева М.Д., Старская И.С., Гусельникова В.В. Динамика морфологических изменений в тимусе мыши после иммунизации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 41—45.
19. Кварацхелия А.Г., Ключкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. Т. 5. № 3. С. 77—83. <https://doi.org/10.18499/2225—7357—2016—5—3—77—83>.
20. Petrault I., Zimowska W., Mathieu J., Bayle D., Rock E., Favier A., et al. Changes in gene expression in rat thymocytes identified by cDNA array support the occurrence of oxidative stress in early magnesium deficiency // *Biochim Biophys Acta*. 2002. Vol. 1586. № 1. P. 92—98.
21. Günther T., Vormann J., Merker H.J., Averdunk R., Peter H.W., Wonigeit K. Membrane alterations in magnesium-deficiency-induced malignant T-cell lymphoma // *Magnesium*. 1984. Vol. 3. № 1. P. 29—37.
22. Tejero-Taldo M.I., Chmielinska J.J., Weglicki W.B. Chronic dietary Mg²⁺ deficiency induces cardiac apoptosis in the rat heart // *Magnesium Res.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 208—212.
23. Günther T., Averdunk R. Reduced lectin stimulation of lymphocytes from magnesium-deficient rats // *J Clin Chem Clin Biochem*. 1979. Vol. 17. № 1. P. 51—55.
24. Смирнов А.В., Шмидт М.В., Панышин Н.Г., Евсюков О.Ю., Евтушенко А.М. Морфологические изменения в органах иммунной системы крыс при экспериментальном моделировании дефицита магния // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 32. № 4. С. 8—10.
25. Huang X., Dorhout Mees E., Vos P., Hamza S., Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 310. № 10. P. F958—971. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015.

References

1. Toprak O., Kurt H., Sari Y., Şarkış C., Us. H., Kırık A. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(1):33—42.
2. Gromova O.A. Torshin I. Yu. Magnii i «bolezni tsivilizatsii». Moscow: GEOTAR, 2018. (In Russ).
3. Xue W, You J, Su Y, Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2019;48(3):379—87.
4. Xiong J, He T, Wang M, Nie L, Zhang Y, Wang Y. et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2019; 32(5):791—802. doi: 10.1007/s40620—019—00601—6.
5. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9). pii: E2094. doi: 10.3390/ijms20092094.
6. Spasov AA. Magnii v meditsinskoj praktike. Volgograd: OOO «Otrok», 2000. (In Russ).
7. Lee CT, Ng HY, Lee YT, Lai LW, Lien YH. The role of calbindin-D28k on renal calcium and magnesium handling during treatment with loop and thiazide diuretics. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(3): F230—F236. doi:10.1152/ajprenal.00057.2015.
8. Gromova O.A., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Yudina N.Yu., Kalacheva AG. Priem diuretikov provotsiruet defitsit magniya: taktika korrektsii. Terapiya. 2017;2:122—33. (In Russ).
9. Castiglioni S, Cazzaniga A, Locatelli L, Maier JA. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnesium Res.* 2017;30(1):8—15. doi: 10.1684/mr.2017.0418.
10. Ochoa P.S., Fisher T. 7-year case of furosemide-induced immune thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2013;33(7): e162-e165. doi: 10.1002/phar.1279.
11. Malpuech-Brugere C., Nowacki W., Daveau M., Gueux E., Linard C, Rock E., et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1501(2—3):91—8.

12. Chuchkova NN, Tukmacheva KA, Smetanina MV, Kanunnikova OM, Sergeev VG, Chuchkov VM i dr. Kharakteristika populyatsii CD-68+ kletok timusa krys pri vvedenii tautomernykh form magniya orotata na fone modeliruemogo defitsita magniya. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019;8(1):82—88. doi: 10.18499/2225—7357—2019—8—1—82—88. (In Russ).
13. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Zheltova AA. Narushenie obmena magniya i kaliya i ego farmakologicheskaya korrektsiya // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;15(134):131—5. (In Russ).
14. Kriventsov MA. Strukturnaya organizatsiya timusa krys predstarcheskogo vozrasta pri parenteral'nom vvedenii spinnomozgovoi zhidkosti. *Visnik morfologii*. 2013;2:244—7. (In Russ).
15. Lindner D P., Poberij I A, Rozkin MYA. Morfometricheskij analiz populyatsii tuchnyh kletok. *Arhiv patologii*. 1980; 62(6):60—4. (In Russ).
16. Yurchinskii VYa. Sistemnyi sravnitel'no-anatomicheskii analiz timusa nazemnykh pozvonochnykh zhivotnykh i cheloveka: postroenie diskriminantnoi matematicheskoi modeli. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2015;3. Rezhim dostupa: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015—3/5176.pdf>. doi: 10.12737/13204. (In Russ).
17. Sepiashvili RI. Funktsional'naya sistema immunnogo gomeostaza. *Allergologiya i immunologiya*. 2003;4(2):5—14. (In Russ).
18. Polevshchikov AV, Gurova OV, Zasseeva MD, Starskaya IS, Gusel'nikova VV. Dinamika morfologicheskikh izmenenii v timuse myshi posle immunizatsii. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2014;4:41—5. (In Russ).
19. Kvaratskheliya AG, Klochkova SV, Nikityuk DB, Alekseeva NT. Morfologicheskaya kharakteristika timusa i selezenki pri vozdeistvii faktorov razlichnogo proiskhozhdeniya. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2016;5(3):77—83. <https://doi.org/10.18499/2225—7357—2016—5—3—77—83>. (In Russ).
20. Petraut I, Zimowska W, Mathieu J, Bayle D, Rock E, Favier A, et al. Changes in gene expression in rat thymocytes identified by cDNA array support the occurrence of oxidative stress in early magnesium deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586(1):92—8.
21. Günther T, Vormann J, Merker HJ, Averdunk R, Peter HW, Wonigeit K. Membrane alterations in magnesium-deficiency-induced malignant T-cell lymphoma. *Magnesium*. 1984;3(1):29—37.
22. Tejero-Taldo MI, Chmielinska JJ, Weglicki WB. Chronic dietary Mg²⁺ deficiency induces cardiac apoptosis in the rat heart. *Magnes Res*. 2007;20(3):208—12.
23. Günther T, Averdunk R. Reduced lectin stimulation of lymphocytes from magnesium-deficient rats. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1979;17(1):51—5.
24. Smirnov AV, Shmidt MV, Pan'shin NG, Evsyukov OYu, Evtushenko AM. Morfologicheskie izmeneniya v organax immunnogo sistema kry's pri e'ksperimental'nom modelirovanii defitsita magniya. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2011;32(4):8—10.
25. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(10): F958—971. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015.

Ответственный за переписку: Чучкова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии Ижевской государственной медицинской академии. 426034, ул. Коммунаров, 281б, Ижевск, Российская Федерация.

E-mail: mig05@inbox.ru

Чучкова Н.Н. ORCID: 0000—0001—7777—6825 SPIN-код 7291—0160

Сметанина М.В. ORCID: 0000—0002—1801—5353 SPIN-код 9437—0083.

Кормилина Н.В. ORCID: 0000—0002—2885—5882 SPIN-код 4072—0220

Пазиненко К.А. ORCID: 0000—0002—3390—4343 SPIN-код 4421—9206

Corresponding Author: Natalya Chuchkova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy. 426034 st. Kommunarov st., 281b, Izhevsk, Russian Federation.

E-mail: mig05@inbox.ru

Chuchkova N.N. ORCID: 0000—0001—7777—6825

Smetanina M.V. ORCID: 0000—0002—1801—5353

Kormilina N.V. ORCID: 0000—0002—2885—5882

Pazinenko K.A. ORCID: 0000—0002—3390—4343

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-93-104

State of the antioxidant protection system of rat liver in ischemia and reperfusion

K.A. Popov, I.M. Bykov, I.Y. Tsymbalyuk, Ya.E. Denisova, A.N. Stolyarova,
E.A. Azimov, L.A. Shurygina

Kuban state medical university, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Purpose: determination of the state of the antioxidant protection system of the cytosolic fraction and suspension of rat liver mitochondria after experimental ischemia and reperfusion. Materials and methods: the study was conducted using white mature rats, divided into 3 groups: the control group (n = 15); The 2nd group of animals (n = 15), from which the liver was taken after 15 minutes of liver ischemia; the 3rd group of rats (n = 15), from which the liver was taken after a 15-minute reperfusion period, followed by a 15-minute ischemic period. Mitochondrial suspension and cytosolic fraction were isolated from liver tissue. Results: the obtained research results showed the presence of certain pathobiochemical changes in the suspension of mitochondria and the cytosolic fraction after ischemia or reperfusion. In the mitochondrial suspension during the reperfusion period it was found an adaptive increase in the activity of glutathione peroxidase by 39% and glutathione reductase by 61%. In the cytosolic fraction, it was the most remarkable increase of the total antioxidant capacity by 38% already during ischemia and a progressive decrease in the level of reduced glutathione form by 26% in ischemic and 55% in reperfusion period. The change in the state of the antioxidant system occurred against the background of an increase in the number of products of oxidative modifications of biomolecules by 40% during ischemia and 2.2 times after reperfusion. Conclusion: The results indicate the need to develop not only a mitochondria-oriented correction of oxidative disorders, but also active support for the components of the cytosol, which provide the main accumulation of free radical damage products and their subsequent removal from the cell, which is essential for survival.

Key words: liver, ischemia, reperfusion, antioxidative system, mitochondria

Author Contributions. Popov K.A. — design and performance of experimental procedure, article writing; Bykov I.M. — concept and design of study, results and discussion; Tsymbalyuk I.Y. — planning and performance of experimental procedure with test animals; Denisova Y.E. — performance of experimental procedure, statistical processing of results; Stolyarova A.N. — performance of experimental procedure, analysis, results and discussion; Azimov E.A. — performance of experimental procedure, Shurygina L.A. — performance of experimental procedure, analysis, results and discussion.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Funding: This work was supported by the State Task of the Ministry of Health Care of the Russian Federation by state assignment (28.01.2015, part 1, chapter 1).

Received 17.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation Popov K.A., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Y., Denisova Ya.E., Stolyarova A.N., Azimov E.A., Shurygina L.A. State of the antioxidant protection system of rat liver in ischemia and reperfusion. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 93–104. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-93-104

© Popov K.A., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Y., Denisova Ya.E., Stolyarova A.N., Azimov E.A., Shurygina L.A. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Состояние системы антиоксидантной защиты печени крыс при ишемии и реперфузии

К.А. Попов, И.М. Быков, И.Ю. Цымбалюк, Я.Е. Денисова, А.Н. Столярова,
Э.А. Азимов, Л.А. Шурыгина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Аннотация. Цель: определение состояния системы антиоксидантной защиты цитозольной фракции и суспензии митохондрий печени крыс после экспериментальной ишемии и реперфузии. Материалы и методы: исследование проведено с использованием белых половозрелых крыс, разделенных на 3 группы: контрольная группа (n=15); 2-я группа животных (n=15), у которых забирали печень после 15-ти минут ишемии печени; 3-я группа крыс (n=15), у которых забирали печень после 15-минутного реперфузионного периода, следовавшего за 15-минутным ишемическим. Из ткани печени выделяли митохондриальную суспензию и цитозольную фракцию. Результаты: Полученные результаты исследований показали наличие особенностей патобиохимических изменений в суспензии митохондрий и цитозольной фракции после ишемии или реперфузии. В митохондриальной суспензии в период реперфузии установлено адаптационное увеличение активности глутатионпероксидазы на 39% и глутатионредуктазы на 61%. В цитозольной фракции наиболее значительно было увеличение общей антиоксидантной активности на 38% уже в период ишемии и прогрессирующее снижение уровня восстановленной формы глутатиона на 26% в ишемический и на 55% в реперфузионный период. Изменение состояния антиоксидантной системы происходило на фоне роста количества продуктов окислительных модификаций биомолекул на 40% в период ишемии и в 2,2 раза после реперфузии. Заключение: результаты указывают на необходимость разработки не только митохондриально-ориентированной коррекции окислительных нарушений, но и на активную поддержку компонентам цитозоля, обеспечивающим основное накопление продуктов свободнорадикальных повреждений и последующее удаление их из клетки, что является исключительно необходимым для выживания.

Ключевые слова: печень, ишемия, реперфузия, антиоксидантная система, митохондрия

Участие авторов: Попов К.А. — дизайн и выполнение лабораторной части исследования, написание текста статьи; Быков И.М. — концепция и дизайн исследования, обсуждение результатов; Цымбалюк И.Ю. — непосредственное планирование и выполнение экспериментальной работы с лабораторными животными; Денисова Я.Е. — выполнение лабораторной части исследования, статистическая обработка результатов; Столярова А.Н. — выполнение лабораторной части исследования, анализ и обсуждение результатов; Азимов Э.А. — выполнение лабораторной и экспериментальной части исследования, Шурыгина Л.А. — выполнение лабораторной части исследования, анализ и обсуждение результатов. Информация о финансировании. Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г.ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Информация о конфликте интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. Поступила 17.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Попов К.А., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Денисова Я.Е., Столярова А.Н., Азимов Э.А., Шурыгина Л.А. Состояние системы антиоксидантной защиты печени крыс при ишемии и реперфузии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 93—104. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-93-104

Disorders of oxidative homeostasis, including hypoenergetic states and oxidative stress, are the leading pathobiochemical mechanisms of the development and progression of ischemic and reperfusion injuries of various organs. During the ischemic period, a sharp decrease in the oxygen tension in the tissue naturally leads to a transition to less effective anaerobic energy processes. At the same time, the oxygen residues against the background of dysregulation of the respiratory chain form their active forms to a greater extent, which already in the period of turning off the blood flow stimulate the development of free-radical damage. The resumption of blood supply and the transition to the reperfusion period are accompanied by an even more powerful intensification of oxidative stress against the background of relative hyperoxia. Currently, it is known that the damage of the reperfusion period makes the leading contribution to the total damage of the organ and the development of its subsequent dysfunction [1—2].

Understanding the sequence of events occurring in the dynamics of ischemic-reperfusion syndrome injuries at different levels can contribute to the development of new pathogenetically justified methods of correction of such pathological processes [3—5]. The relevance of correction of such disorders is due to the fact that hypoxia and reoxygenation are universal pathological processes and are the basis of many disorders of cardiovascular activity, found in surgical practice, including organ transplantation.

The so-called Pringle technique is often found in surgical Hepatology. It is a compression of the hepatic-duodenal ligament in order to prevent blood loss during surgical interventions on the liver parenchyma. The use of this technique is limited by the risks of postoperative liver failure due to ischemic reperfusion injuries. The similar complex of pathobiochemical processes develops during the liver transplantation, which is often the only way to treat hepatitis and cirrhosis [6—8].

The purpose of this study was to determine the state of the antioxidant protection system of the cytosolic fraction and suspension of the rat liver mitochondria after experimental ischemia and reperfusion.

Material and methods

White non-linear male rats weighing 220—250 grams (n=50) were used for the study. All laboratory animals were kept in the conditions of the vivarium of FSBEI HE KubGMU of the Ministry of Health of Russia in appropriate conditions.

All experimental work with the participation of animals was performed in a specialized operating vivarium, while all painful manipulations were carried out after preliminary general anesthesia using Zoletil 100 (Virbac, France) 10 mg / kg intramuscularly. The study was carried out in accordance with the requirements of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals” (Strasbourg, 1986) and after approval by an independent ethical committee (protocol No. 51 of 05.23.2017).

Experimental animals were divided into 3 groups: control group is the group of rats that underwent a medians laparotomy without further modeling of the pathological process (pseudo-operated animals, group 1, n=20); group 2 is group of rats (n=15) that underwent vascular liver exclusion by clamping an analog of the hepatoduodenal ligament for 15 minutes after which the liver was taken without restoring blood flow; group 3 is a group of rats (n=15) whose liver was taken after a 15-minute reperfusion period following a 15-minute ischemic period. The liver was immediately placed in a cold medium consisting of at least one-third of the frozen medium to isolate the mitochondrial suspension [9]. In the laboratory of the Department of fundamental and clinical biochemistry the liver immediately after the experiment was crushed and homogenized in the same sucrose medium (0.25 M sucrose containing EGTA and Mg ions in 0.02 M tris-HCl buffer with pH = 7.4). After homogenization they were centrifuged at 1000 g for 5 minutes to remove large fragments whole undisturbed cells, red blood cells, ect. Further after centrifugation for 10 minutes at 12,000 g the supernatant was used as a cytosolic (postmitochondrial) fraction and the pellet was washed again under the same conditions and prepared from it a working mitochondrial suspension. Protein concentration was determined in the cytosolic fraction and mitochondrial suspension using the Bradford method [10]. The calculation of the content of metabolites or enzyme activity in the subsequent was

based on the protein content in the sample.

The state of the antioxidant defense system was evaluated by determining the total antioxidant capacity of ferrum-reducing method FRAP [11], catalase activity, glutathione peroxidase activity, glutathione reductase, reducible glutathione count [12—13]. The level of intensity of oxidative processes revealed the accumulation of diene conjugates in the studied biofluids.

Statistical data handling was performed using Stat plus LE and Excel for Windows. The nature of the data division was evaluated using the Shapiro-Wilk statistic, the data were presented as a median and the 1st and 3rd quartiles (Q1 and Q3). The nonparametric Mann-Whitney U-test was determined to assess the significance of differences between the indicators of the studied groups of animals. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

Determination of indicators of antioxidant defense system and mitochondrial fractions of rat liver cytosol after ischemia or ischemia / reperfusion showed the presence of characteristic differences at different

times and in different subcellular compartments. In the mitochondrial suspension (table. 1) after 15 minutes of ischemia and without restoring of blood flow a slight increase in total antioxidant capacity was noted by 15% relative to the target. In the same period an increase 7% activity of glutathione reductase was observed. These changes are associated more likely with rapid adaptive changes aimed at maintaining adequate oxidative homeostasis. At the same time the catalase activity was reduced by 27%. This is due to the relatively low rate of formation of hydrogen peroxide during this period. The activity of glutathione peroxidase did not undergo significant changes although this enzyme is primarily responsible for the utilization of peroxides in mitochondria. The strengthening of free radical processes already in the ischemic period is confirmed by an increase in the accumulation in the mitochondrial suspension of intermediate products of lipid peroxidation, i. e. diene conjugates the content of which in the mitochondria of the liver of rats of 2nd group increased by 12.5%. Given the short duration of the pathological process of only 15 minutes of vascular excretion the recorded changes should not seem insignificant.

Indices of the system of antioxidant protection of suspension received from mitochondria of rat liver after ischemic and reperfusion damage (Me(p0,25/p0,75))

Table 1

Studied indices	Test groups		
	1 (control)	2 (ischemia)	3 (reperfusion)
Total antioxidant capacity, mM Vit C/ mg of protein	2,0 (1,9/2,1)	2,3* (2,1/2,5)	2,6* (2,3/2,7)
CAT, nmol/(min×mg of protein)	992,3 (945,1/1024,5)	726,1* (678,4/766,5)	919,6* [^] (880,7/930,2)
Glutathione peroxidase, nmol/(min×mg of protein)	86,8 (82,4/89,5)	91,6 (86,3/94,5)	120,6* [^] (112,8/126,2)
Glutathione reductase, nmol/(min×mg of protein)	96,7 (94,3/98,5)	103,6* (101,0/105,2)	155,4* [^] (143,1/160,8)
GSH, nmol/mg of protein	10,1 (9,6/10,3)	9,6 (9,5/10,2)	9,5 (9,4/10,1)
Diene conjugates, conv. units	0,08 (0,07/0,09)	0,10* (0,09/0,10)	0,08 (0,07/0,09)

Note:* — statistically significant differences ($p < 0,05$) from the same index of the 1st group; ^ — statistically significant differences ($p < 0,05$) from index of the 2nd group.

The more significant changes in state of the system of antioxidant protection of mitochondria were determined after 15 minutes of reperfusion in

livers of rats from the 3rd (Table 1). In this group, the total antioxidant capacity kept increasing up to 30% in comparison with the control values. The increase in

activity of all studied enzymes was also revealed. The activity of glutathione peroxidase increased by 39%, while the activity of glutathione reductase increased by 61% in comparison with indices of the control group. The catalase activity also increased by 27% in comparison with the values of the 2nd group, but the value of this index remained a bit lower than the control values. The concentration of reduced glutathione in mitochondrial suspension of liver in rats of the 3rd

group remained at the level of the control group which certainly proved high capacity of antioxidant system of mitochondria. The level of diene conjugates determined within the mitochondrial suspension of liver in the 3rd group did not differ from the level of control group which proved the rapid recovery of mitochondrial structure and function after relatively long period of ischemic and reperfusion damage.

Table 2

Indices of the system of antioxidant protection of cytoplasmic fractions received from rat liver after ischemic and reperfusion damage (Me(p0,25/p0,75))

Studied indices	Test groups		
	1 (control)	2 (ischemia)	3 (reperfusion)
Total antioxidant capacity, mM Vit C/ mg of protein	2,4 (2,3/2,6)	3,3* (3,0/3,5)	3,2* (3,0/3,4)
CAT, nmol/(min×mg of protein)	217,8 (205,9/221,6)	213,0 (204,0/220,0)	309,8*^ (290,5/318,6)
Glutathione peroxidase, nmol/(min×mg of protein)	120,6 (113,6/127,0)	168,8* (155,2/178,4)	106,1^ (104,1/119,6)
Glutathione reductase, nmol/(min×mg of protein)	120,9 (116,7/125,3)	130,1* (126,4/137,8)	125,6 (122,1/128,3)
GSH, nmol/mg of protein	8,0 (7,8/8,2)	5,8* (5,6/6,2)	3,6*^ (3,4/4,0)
Diene conjugates, conv. units	0,10 (0,09/0,11)	0,14* (0,13/0,15)	0,22*^ (0,19/0,23)

Note:* – statistically significant differences (p<0,05) from the same index of the 1st group; ^ – statistically significant differences (p<0,05) from index of the 2nd group.

In cytoplasmic (post-mitochondrial) fraction, the changes in enzymic activity were considered to be less reactive, but the more significant changes of non-enzymic components and the accumulation of diene conjugates were also detected (Table 2). So, at the ischemic period, the activity values of glutathione peroxidase increased by 40%, but returned to their initial level at the reperfusion period. The activity of glutathione reductase changed in a similar way. In test animals of the 2nd group, the activity of this enzyme in the cytoplasmic fraction of liver increased by 8%, while in animals of the 3rd group it did not differ from the control values. The catalase activity significantly increased after 15-minute reperfusion, in particular by 42% in comparison with the control values. The revealed changes may result from the primary catalase localization within the cytosol and peroxisomes as well as from the more important role of this enzyme

in protection of cytosol and its structures in comparison with mitochondria. The total antioxidant capacity changed within the cytosol fraction in the same way that in mitochondria, but more significantly. In test animals of the 2nd — 3rd groups, the studied index increased by 37—38% in comparison with the values of the control group. The significant decrease in level of reduced glutathione in cytoplasmic fraction of rat liver was also revealed — by 26% after the ischemic period and by 55% after the reperfusion period respectively. The content of diene conjugates gradually increased in liver of test animals in all the studied groups. In cytoplasmic fraction of rat liver of the 2nd group, the level of diene conjugates increased by 40% while in rats of the 3rd group — by 2,2 times. We believe that the received results are conditioned by the adaptative character of changes in system of antioxidant protection with the increase in enzymic activity and in total antioxidant

capacity. Furthermore, the main adaptative processes within the cytolysis take place at the ischemic period, while in the mitochondrial suspension they take place during reperfusion. In such conditions the cytosol plays the role of the buffer receiving the greater part of products of oxidative modifications of biomolecules and providing the main amount of reduced equivalents of glutathione for the further functioning of antioxidant system. Another highly reliable thesis is that during the process of excretion of mitochondrial suspension the damaged and destroyed organelles remain in the cytoplasmic fraction as well as their components; thus, the artificial image of “wellness” of metabolic systems of mitochondria is represented against the background of extensive pathobiochemical disorders within the cytoplasmic fraction. In our opinion, the chosen experimental model of pathobiochemical process is relatively mild and against its background the mitochondrial damage should not be expected; that’s why the first thesis is considered to be more reliable. The whole image of pathological process is probably more complex and is composed of the buffer influence of cytosol and depletion of damaged mitochondrial components into it. One way or another, it is clear that for the objective assessment of the state of antioxidant system during the development of ischemic and reperfusion damages the indices of both mitochondrial suspension and cytoplasmic fraction should be evaluated. Furthermore, by the analysis of mitochondrial suspension the attention should be paid to the changes in enzymic activity of metabolic glutathione, while in the cytoplasmic fraction the attention should be paid to the changes in catalase activity, content of reduced glutathione, and products of oxidative modifications of biomolecules.

Conclusion

The results of the study proved the peculiarities of pathobiochemical changes in suspension of mitochondria and cytoplasmic fraction after 15 minutes of ischemia and the same period of reperfusion. In mitochondrial suspension, the adaptative increase in activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase was detected, especially at the reperfusion period. In cytoplasmic fraction, the increase of total antioxidant

capacity was the most significant at the ischemia period with the progressing decrease in the level of reduced glutathione against the background of growing number of products of oxidative modifications of biomolecules. The received results prove that it’s necessary not only to develop the mitochondrial-oriented correction of oxidative disorders, but also to actively support the cytoplasmic components which provide the storage of products of free-radical damages and their further removal from the cells which is extremely important for surviving.

Нарушения окислительного гомеостаза, включающие гипоэнергетические состояния и окислительный стресс, являются ведущими патобиохимическими механизмами развития и прогрессирования ишемических и реперфузионных повреждений различных органов. В ишемический период резкое снижение напряжения кислорода в ткани закономерно ведет к переходу на менее эффективные анаэробные энергетические процессы. При этом остатки кислорода на фоне дисрегуляции дыхательной цепи образуют в большей степени свои активные формы, что уже в период выключения кровотока способствует развитию свободнорадикальных повреждений. Восстановление кровоснабжения и переход к реперфузионному периоду сопровождаются еще более мощной интенсификацией окислительного стресса на фоне относительной гипероксии. В настоящее время известно, что именно повреждения реперфузионного периода вносят ведущий вклад в общее повреждение органа и развитие последующей его дисфункции [1—2]. Понимание последовательности событий, происходящих в динамике развития повреждений ишемически-реперфузионного синдрома на разном уровне, может способствовать разработке новых патогенетически обоснованных способов коррекции таких патологических процессов [3—5]. Актуальность коррекции таких нарушений обусловлена тем, что гипоксия и реоксигенация являются универсальными патологическими процессами и лежат в основе многих нарушений сердечно-сосудистой деятельности, встречаются в хирургической практике, в том числе при трансплантации органов.

В хирургической гепатологии часто встречается так называемый прием Прингла, представляющий пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки с целью предотвращения кровопотерь при оперативных вмешательствах на паренхиме печени. Использование данного приема ограничивается рисками развития послеоперационной печеночной недостаточности вследствие ишемически-реперфузионных повреждений. Похожий комплекс патобиохимических процессов развивается и при трансплантации печени, часто являющейся единственным способом лечения гепатитов и цирроза [6—8].

Целью настоящего исследования было определение состояния системы антиоксидантной защиты цитозольной фракции и суспензии митохондрий печени крыс после экспериментальной ишемии и реперфузии.

Материалы и методы

Для проведения исследования использовали белых нелинейных самцов крыс массой 220—250 грамм (n=50). Все лабораторные животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в надлежащих условиях. Все экспериментальные работы, выполняемые непосредственно с участием животных, выполнялись в специализированной операционной вивария, при этом все болезненные манипуляции осуществлялись после предварительной общей анестезии с использованием Золетила 100 («Virbac», France) 10 мг/кг внутримышечно. Проведение исследования осуществлялось в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986) и после одобрения независимым этическим комитетом (протокол № 51 от 23.05.2017 г.).

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: контрольная группа — группа крыс, подвергавшихся срединной лапаротомии без дальнейшего моделирования патологического процесса (псевдооперированные животные, группа 1, n=20); 2-я группа — группа крыс (n=15), которым выполняли васкулярную эксклюзию печени путем пережатия аналога печеночно-двенадцатиперстной связки на 15 минут, после чего без восстановления

кровотока забирали печень; 3-я группа — группа крыс (n=15), у которых забирали печень после 15-минутного реперфузионного периода, следовавшего за 15-минутным ишемическим периодом. Печень сразу помещали в холодную среду, состоящую не менее чем из трети замороженной среды, для выделения митохондриальной суспензии [9]. В лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии печень сразу после эксперимента измельчали и гомогенизировали в той же сахарозной среде (0,25 М сахарозы, содержащей ЭГТА и ионы Mg в 0,02 М трис-HCl буфере с pH = 7,4). После гомогенизации центрифугировали при 1000 g в течение 5 минут для удаления крупных обломков, целых неразрушенных клеток, эритроцитов и прочего. Далее после центрифугирования в течение 10 минут при 12 000 g супернатант использовали в качестве цитозольной (постмитохондриальной) фракции, а осадок еще раз отмывали в тех же условиях и готовили из него рабочую суспензию митохондрий. В цитозольной фракции и суспензии митохондрий определяли концентрацию белка с помощью метода Брэдфорд [10]. Расчет содержания метаболитов или активности ферментов в последующем вели исходя из содержания белка в образце.

Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали путем определения общей антиоксидантной активности железом-восстанавливающим способом FRAP [11], каталазной активности, активности глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, содержания восстановленного глутатиона [12—13]. Об уровне интенсивности окислительных процессов судили по накоплению диеновых конъюгатов в исследуемых биожидкостях.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Stat plus LE и Excel для Windows. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Вилка, данные представляли в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей (Q1 и Q3). Для оценки значимости различий между показателями исследуемых групп животных определяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Определение показателей состояния системы антиоксидантной защиты митохондриальной и цитозольной фракций печени крыс после ишемии или ишемии/реперфузии показало развитие характерных отличий в разные периоды и в разных субклеточных компартментах. В митохондриальной суспензии (табл. 1) после 15-минутной ишемии и без восстановления кровотока отмечалось небольшое увеличение общей антиоксидантной активности — на 15% относительно контрольных цифр. Также была зафиксирована в этот же период увеличенная на 7% активность глутатионредуктазы. Данные изменения связаны скорее с быстрыми адаптационными перестройками, направленными на поддержание адекватного окислительного гомеостаза. При этом каталазная активность была снижена на 27%, что мо-

жет быть обусловлено в данный период небольшой скоростью образования именно пероксида водорода. Активность глутатионпероксидазы существенных изменений не претерпевала, хотя за утилизацию пероксидов в митохондриях ответственен в первую очередь это фермент. Усиление свободнорадикальных процессов уже в ишемический период подтверждается увеличением накопления в митохондриальной суспензии промежуточных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов, содержание которых в митохондриях печени крыс 2-й группы было увеличенным на 12,5%. Учитывая небольшую продолжительность патологического процесса — всего 15 минут васкулярной эксклюзии, зафиксированные изменения не должны казаться незначительными.

Таблица 1

Показатели состояния системы антиоксидантной защиты суспензии митохондрий печени крыс после ишемического и реперфузионного поражения (Me(p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	1 (контроль)	2 (ишемия)	3 (реперфузия)
Общая АОА, мМ вит С/ мг белка	2,0 (1,9/2,1)	2,3* (2,1/2,5)	2,6* (2,3/2,7)
КАТ, нмоль/(мин×мг белка)	992,3 (945,1/1024,5)	726,1* (678,4/766,5)	919,6** (880,7/930,2)
ГПО, нмоль/(мин×мг белка)	86,8 (82,4/89,5)	91,6 (86,3/94,5)	120,6** (112,8/126,2)
ГР, нмоль/(мин×мг белка)	96,7 (94,3/98,5)	103,6* (101,0/105,2)	155,4** (143,1/160,8)
GSH, нмоль/мг белка	10,1 (9,6/10,3)	9,6 (9,5/10,2)	9,5 (9,4/10,1)
ДК, усл. ед.	0,08 (0,07/0,09)	0,10* (0,09/0,10)	0,08 (0,07/0,09)

Примечание: * — статистически значимые отличия (p<0,05) от соответствующего показателя 1-й группы; ^ — статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя 2-й группы.

Более выраженные изменения состояния системы антиоксидантной защиты митохондрий определены после 15-минутного реперфузионного периода в печени крыс 3-й группы (табл. 1). В данной группе продолжала увеличиваться общая антиоксидантная активность — возрастание данного показателя относительно контрольных цифр достигало 30%. Наблюдалось увеличение активности всех трех изученных ферментов. Активность глутатионпероксидазы была увеличена на 39%, активность глутати-

онредуктазы — на 61% относительно соответствующих показателей контрольной группы. Увеличена была также каталазная активность, относительно показателя 2-й группы, на 27%, однако значение данного показателя оставалось несколько ниже контрольных цифр. Концентрация восстановленной формы глутатиона в митохондриальной суспензии печени крыс 3-й группы поддерживалась на уровне контрольной группы, что, безусловно, отражает высокую мощность антиоксидантной системы ми-

тохондрий. Уровень диеновых конъюгатов, определяемых в митохондриальной суспензии печени 3-й группы, не отличался от уровня контрольной группы, что может свидетельствовать о быстром

восстановлении структуры и функции митохондрий после относительно непродолжительных ишемических и реперфузионных повреждений.

Таблица 2

Показатели состояния системы антиоксидантной защиты цитозольной фракции печени крыс после ишемического и реперфузионного поражения (Me(p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	1 (контроль)	2 (ишемия)	3 (реперфузия)
Общая АОА, мМ вит С/ мг белка	2,4 (2,3/2,6)	3,3* (3,0/3,5)	3,2* (3,0/3,4)
КАТ, нмоль/(мин×мг белка)	217,8 (205,9/221,6)	213,0 (204,0/220,0)	309,8* [^] (290,5/318,6)
ГПО, нмоль/(мин×мг белка)	120,6 (113,6/127,0)	168,8* (155,2/178,4)	106,1 [^] (104,1/119,6)
ГР, нмоль/(мин×мг белка)	120,9 (116,7/125,3)	130,1* (126,4/137,8)	125,6 (122,1/128,3)
GSH, нмоль/мг белка	8,0 (7,8/8,2)	5,8* (5,6/6,2)	3,6* [^] (3,4/4,0)
ДК, усл. ед.	0,10 (0,09/0,11)	0,14* (0,13/0,15)	0,22* [^] (0,19/0,23)

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от соответствующего показателя 1-й группы; [^] — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя 2-й группы.

В цитозольной (постмитохондриальной) фракции были определены менее реактивные изменения ферментативной активности, но более значительные изменения неферментных компонентов и накопления диеновых конъюгатов (табл. 2). Так, в ишемическом периоде в цитозольной фракции определялись увеличенные на 40% значения активности глутатионпероксидазы, возвращавшиеся к исходному уровню в реперфузионном периоде. Похожим образом изменялась активность глутатионредуктазы. У животных 2-й группы в цитозольной фракции печени активность данного фермента была увеличена на 8%, а у животных 3-й группы уже не отличалась от контрольных значений соответствующего показателя. Каталазная активность была значительно увеличена после 15-минутной реперфузии — на 42% относительно контрольных цифр. Возможно, выявленные изменения обусловлены преимущественной локализацией каталазы в цитозоле и пероксисомах, а также более важной ролью этого фермента в защите цитозоля и его структур в сравнении с митохондриями. Общая антиоксидантная активность изменялась в цитозольной

фракции аналогично изменениям в митохондриях, но более значительно. У животных 2—3-й групп анализируемый показатель был увеличен на 37—38% относительно значения соответствующего показателя контрольной группы. Также отмечалось значительное снижение уровня восстановленного глутатиона в цитозольной фракции печени крыс после ишемического периода — на 26% и после реперфузионного периода — на 55%. Содержание диеновых конъюгатов постепенно возрастало в печени исследуемых групп животных. В цитозольной фракции печени крыс 2-й группы уровень диеновых конъюгатов был увеличен на 40%, а у крыс 3-й группы — уже в 2,2 раза. Полученные результаты, на наш взгляд, обусловлены адаптационным характером перестроек системы антиоксидантной защиты с увеличением активности ферментов и общей антиоксидантной активности. При этом ключевые адаптационные события в цитозоле происходят уже в ишемический период, а в митохондриальной суспензии в ходе реперфузии. Цитозоль в данных условиях, вероятно, играет роль буфера, принимая основное количество продуктов окислительных

модификаций биомолекул, поставляя основное количество восстановленных эквивалентов глутатиона для функционирования антиоксидантной системы. Другим, также вполне вероятным, предположением является то, что в процессе выделения суспензии митохондрий поврежденные и разрушенные органеллы, а также их компоненты остаются в цитозольной фракции, таким образом, искусственно создается картина относительного благополучия состояния метаболических систем митохондрий, на фоне обширных патобиохимических нарушений в цитозольной фракции.

На наш взгляд, выбранная экспериментальная модель патологического процесса является достаточно мягкой, на фоне которой не следует ожидать разрушительных повреждений митохондрий, поэтому первое предположение кажется более вероятным. Вероятнее всего, общая картина патологического процесса более сложна и складывается из буферного влияния цитозоля и вымывания в цитозоль поврежденных компонентов митохондрий. Так или иначе, ясно, что для объективной оценки состояния антиоксидантной системы в ходе развития ишемических и реперфузионных повреждений следует определять показатели и митохондриальной суспензии и цитозольной фракции. При этом в митохондриальной суспензии следует обращать внимание на изменение активности ферментов метаболизма глутатиона, а в цитозольной фракции на изменение каталазной активности, содержания восстановленной формы глутатиона и продуктов окислительных модификаций биомолекул.

Заключение

Результаты исследований показали наличие особенностей патобиохимических изменений в суспензии митохондрий и цитозольной фракции после ишемии или реперфузии продолжительностью по 15 минут. В митохондриальной суспензии установлено адаптационное увеличение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, особенно в период реперфузии. В цитозольной фракции наиболее значительно увеличение общей антиоксидантной активности уже в период ишемии и прогрессирующее снижение уровня восстановленной формы

глутатиона на фоне роста количества продуктов окислительных модификаций биомолекул. Полученные результаты указывают на необходимость разработки не только митохондриально-ориентированной коррекции окислительных нарушений, но и на активную поддержку компонентам цитозоля, обеспечивающим основное накопление продуктов свободнорадикальных повреждений и последующее удаление их из клетки, что является исключительно необходимым для выживания.

References

1. Vaos G., Zavras N. Antioxidants in experimental ischemia-reperfusion injury of the testis: Where are we heading towards? *World J. Methodol.* 2017;7(2):37—45. doi: 10.5662/wjm.v7.i2.37.
2. Sinning C., Westermann D., Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark. Med.* 2017;11(11):1031—40. doi: 10.2217/bmm-2017—0110.
3. Khodosovskii M.N. Correction of oxidative damage in the ischemiareperfusion syndrome of the liver. *Zhurn GrGMU.* 2016;4:20—5. (In Russ).
4. Cheng Y., Rong J. Therapeutic potential of heme oxygenase-1/carbon monoxide system against ischemia-reperfusion injury. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23(26):3884—98. doi: 10.2174/1381612823666170413122439.
5. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G. Pharmacological modulation of ischemic-reperfusion injury during Pringle maneuver in hepatic surgery. A prospective randomized pilot study. *World Journal of Surgery.* 2016;40(9):2202—12.
6. Basov A.A., Elkina A.A., Samkov A.A., Volchenko N.N., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Moiseev A.V., Fedulova L.V. Influence of deuterium-depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis. *Iranian Biomedical Journal.* 2019;23(2):129—41.
7. Guan L.-Y., Fu P.-Y., Li P.-D., Liu H.-Y., Xin M.-G., Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2014;6(7):122—8.
8. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia reperfusion injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015;19(11):2036—47.
9. Dzhimak S.S., Basov A.A., Volchenko N.N., Samkov A.A.,

Baryshev M.G., Fedulova L.V. Changes in the functional activity of mitochondria isolated from the liver of rat that passed the preadaptation to ultra-low deuterium concentration. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2017;476(1):323—5.

10. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976;72:248—254.
11. Benzie I.F.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996;239(1):70—6.
12. Karpishchenko A.I. Handbook. Medical Laboratory Technology. Sankt-Petersburg: Intermedika, 2002. (In Russ).
13. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015;10(2):131—135.

Библиографический список

1. Vaos G., Zavras N. Antioxidants in experimental ischemia-reperfusion injury of the testis: Where are we heading towards? *World J. Methodol.* 2017. V. 7 (2). P. 37—45. doi: 10.5662/wjm.v7.i2.37.
2. Sinning C., Westermann D., Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark. Med.* 2017. V. 11 (11). P. 11031—1040. doi: 10.2217/bmm-2017—0110.
3. Ходосовский М.Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени. *Журн ГрГМУ*. 2016. № 4. С. 20—25.
4. Cheng Y., Rong J. Therapeutic potential of heme oxygenase-1/carbon monoxide system against ischemia-reperfusion injury. *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23 (26). P. 3884—3898. doi: 10.2174/1381612823666170413122439.
5. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G.

Pharmacological modulation of ischemic-reperfusion injury during Pringle maneuver in hepatic surgery. A prospective randomized pilot study // *World Journal of Surgery*. 2016. V. 40. № 9. P. 2202—2212.

6. Basov A.A., Elkina A.A., Samkov A.A., Volchenko N.N., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Moiseev A.V., Fedulova L.V. Influence of deuterium-depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis. *Iranian Biomedical Journal*. 2019. V. 23. № 2. P. 129—141.
7. Guan L.-Y., Fu P.-Y., Li P.-D., Liu H.-Y., Xin M.-G., Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. V. 6. № 7. P. 122—128.
8. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia reperfusion injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015. V. 19. № 11. P. 2036—2047.
9. Dzhimak S.S., Basov A.A., Volchenko N.N., Samkov A.A., Baryshev M.G., Fedulova L.V. Changes in the functional activity of mitochondria isolated from the liver of rat that passed the preadaptation to ultra-low deuterium concentration. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2017. V. 476. № 1. P. 323—325.
10. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976. V. 72. P. 248—254.
11. Benzie I.F.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996. V. 239. № 1. P. 70—76.
12. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб: Интермедика, 2002. 600 с.
13. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015. V. 10 (2):131—135.

Corresponding Author: Popov Konstantin Andreevich, PhD, Assistant of the department of fundamental and clinical biochemistry «FSBEI HE KubSMU of the Ministry of Public Health Care of Russia».

E-mail: naftalin444@mail.ru

ORCID: 0000—0002—3649—1361, SPIN: 9456—9710

Bykov Iliа Mikhaylovich ORCID0000—0001—7325—536

Tsybalyuk Igor Yuryevich ORCID0000—0002—5711—6659

Denisova Yana Evgenievna ORCID0000—0003—1242—6909

Stolyarova Anzhela Nikolaevna ORCID0000—0002—5817—130X

Azimov Erustam Adamovich ORCID0000—0002—3884—2436

Shurygina Larisa Alekseevna ORCID0000—0001—7978—217X

Ответственный за переписку: Попов Константин Андреевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

E-mail: naftalin444@mail.ru

ORCID: 0000—0002—3649—1361, SPIN: 9456—9710

Быков Илья Михайлович ORCID0000—0001—7325—536, SPIN-код: 9977—6613

Цымбалюк Игорь Юрьевич ORCID0000—0002—5711—6659, SPIN-код: 4493—0738

Денисова Яна Евгеньевна ORCID0000—0003—1242—6909

Столярова Анжела Николаевна ORCID0000—0002—5817—130X

Азимов Эрустам Адамович ORCID0000—0002—3884—2436

Шурыгина Лариса Алексеевна ORCID0000—0001—7978—217X

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-113

Значение факторов патогенности в инициации иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori*

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, А.Н. Чудайкин, Л.В. Новикова

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск,
Российская Федерация

Аннотация. *Helicobacter pylori* является уникальным микроорганизмом, способным к длительной колонизации слизистой оболочки желудка, индукции воспалительного процесса, антигенной мимикрии и иммунной эвазии. Белки жгутиков, адгезины, ферменты инвазивности и агрессивности, цитотоксин-ассоциированный протеин, вакуолизирующий цитотоксин могут оказывать повреждающее действие на эпителиоциты желудка. Распознавание молекулярных паттернов *Helicobacter pylori* рецепторами клеток желудка инициирует активацию адаптерных белков, протеинкиназ и транскрипционных факторов, приводя к продукции провоспалительных цитокинов, инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, поглощению и киллингу микроорганизмов фагоцитами с презентацией антигенов лимфоцитам, при этом активность и завершенность фагоцитоза остаются на низком уровне. Активация CD8⁺, CD16⁺-лимфоцитов сопровождается цитотоксическим действием как на *Helicobacter pylori*, так и на эпителиоциты слизистой желудка. Слабая иммуногенность антигенов *Helicobacter pylori* ограничивает продукцию антихеликобактерных антител. Таким образом, активация иммунных факторов в большинстве случаев не приводит к полной элиминации патогена, но может усугублять патоморфологические изменения желудочного эпителия.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, факторы патогенности, липополисахарид, цитотоксин, иммунный ответ, интерлейкин, фагоцитоз

Участие авторов. Матвеева Л.В. — концепция обзора; Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. — сбор и анализ литературных данных, написание текста.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Подготовка обзора не имела финансовой поддержки.
Поступила 10.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. Значение факторов патогенности в инициации иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori* // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 105—113. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-113

© Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Significance of pathogenicity factors in initiation of immune response in *Helicobacter pylori* infection

L.V. Matveeva, R.H. Kapkaeva, A.N. Chudajkin, L.V. Novikova

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Abstract. *Helicobacter pylori* is a unique microorganism capable of long-term colonization of the gastric mucosa, induction of the inflammatory process, antigenic mimicry and immune evasion. Flagella proteins, adhesins, invasive and aggressive enzymes, cytotoxin-associated protein, vacuolating cytotoxin can have a damaging effect on stomach epithelial cells. Recognition of molecular patterns of *Helicobacter pylori* by stomach cell receptors initiates activation of adapter proteins, protein kinases and transcription factors, leading to the production of proinflammatory cytokines, infiltration by neutrophilic granulocytes, absorption and killing of microorganisms by phagocytes with presentation of antigens to lymphocytes, while the activity and completeness of phagocytosis remain at a low level. Activation of CD8⁺-, CD16⁺- lymphocytes is accompanied by cytotoxic effect on both *Helicobacter pylori* and epithelial cells of the gastric mucosa. Weak immunogenicity of *Helicobacter pylori* antigens limits the production of anti-*Helicobacter* antibodies. Thus, activation of immune factors, in most cases, does not lead to complete elimination of the pathogen, but can aggravate the pathomorphological changes of the gastric epithelium.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenicity factors, lipopolysaccharide, cytotoxin, immune response, interleukin, phagocytosis

Author Contributions. Matveeva L.V.— concept of the review; Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudajkin A.N., Novikova L.V.— collection and analysis of literary data, writing the text.

Funding information. The review was not financially supported.

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

Received 10.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudajkin A.N., Novikova L.V.

Significance of pathogenicity factors in initiation of immune response in *Helicobacter pylori* infection. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 105—113. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-113

Ультроструктура *Helicobacter pylori*

Хеликобактерии являются мелкими неспорообразующими грамотрицательными подвижными микроорганизмами. Форма клеток обычно имеет вид спирально или S-образно изогнутых палочек с закругленными концами, в неблагоприятных условиях может становиться кокковидной. Жгутики, как правило, расположены пучком на одном полюсе клетки, основой их являются структурные белки: флагеллин (FlaA, FlaB), мембранный белок HpaA (*Helicobacter pylori* adhesion) [1—3]. Снаружи бактерии покрывает гликокаликс — гликопротеидный полианионный гель, защищающий от действия же-

лудочного сока, антибактериальных препаратов, участвующий в адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки желудка (СОЖ) [4]. В наружном слое клеточной стенки бактерий содержатся липополисахарид (ЛПС) и белки — специализированные адгезины (*Helicobacter* outer membrane proteins, HOP), включающие белки BabA, SabA, AlpA/B, HopZ и OipA [1, 5].

Физиология *Helicobacter pylori*

Helicobacter (H.) pylori является микроаэрофильным микроорганизмом. Жгутики обеспечивают активное движение бактерий в густой пристеночной слизи и способствуют адгезии и быстрой колониза-

ции на СОЖ. Мембранный белок НраА — фибриллярный гемагглютинин, связывающий N-ацетилнейраминиллактозу, также участвует в прикреплении к желудочному эпителию [6].

В кислой среде желудка *H. pylori* активно синтезирует уреазу, формамидазу, аргиназу, расщепляющие субстраты с образованием аммиака, нейтрализующим соляную кислоту вокруг бактерий [1]. Уреаза *H. pylori* является несекретируемым цитоплазматическим Ni²⁺-содержащим белком, регулирующим внутреннюю концентрацию протонов H⁺ посредством повышения рН в периплазме [1, 7]. *H. pylori* способны при аутолизе части бактерий адсорбировать уреазу на поверхности выживших, создавая внеклеточную фракцию фермента [8]. Повышение рН пристеночной слизи способствует снижению ее вязкости и разжижению, облегчая движение *H. pylori* и колонизацию СОЖ [1, 9, 10].

Сохранению *H. pylori* в неблагоприятных условиях желудочного биотопа и персистенции способствуют выделение бактерией факторов патогенности, относительно низкая иммуногенность антигенов, в частности ЛПС клеточной стенки [11].

Факторы патогенности *Helicobacter pylori*

Известно [1—6, 8—11], что *H. pylori* продуцируют в процессе жизнедеятельности белки-адгезины, ферменты инвазивности (щелочная фосфатаза, глюкофосфатаза, протеаза, муциназа, фосфолипаза, белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты) и агрессивности (уреаза, формамидаза, аргиназа, каталаза, супероксиддисмутаза, γ -глутамилтранспептидаза), токсины (гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), цитотоксин-ассоциированный протеин (CagA)), выделяет при гибели эндотоксин.

Helicobacter pylori и фагоцитоз

Установлено [12], что *H. pylori*-инфицированные эпителиоциты секретируют интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, туморнекротизирующий фактор (TNF) α , инициируя активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета, при этом продукция IL-1 β в 4 раза превышает уровень IL-8, резко снижающийся в течение суток после инфицирования. Уменьшение индуцированной *H. pylori* повышенной

секреции IL-8 может быть обусловлено модуляцией иммунного ответа путем продукции противовоспалительных факторов, способствуя хронизации гастритического процесса.

Показано [13], что взаимодействие AlpA/B *H. pylori* с эпителиоцитами СОЖ стимулирует запуск провоспалительного сигнального каскада с секрецией IL-6 и IL-8.

Установлено, что белок outer inflammatory protein A (OipA) *H. pylori* при прямом контакте с эпителиоцитами индуцирует секрецию IL-8 за счет усиления транскрипции цитокина активаторным протеином (AP)-1 и ядерным фактором NF- κ B [14] и, как следствие, способствует инфильтрации СОЖ нейтрофильными гранулоцитами [15]. Кроме того, показано [14], что белок OipA подавляет секрецию IL-10 и созревание дендритных клеток, создавая условия для персистенции *H. pylori*.

Имеются данные [16], что CagA *H. pylori* может активировать NF- κ B, приводя к секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов.

При взаимодействии мурамилдипептида с внутриклеточными NOD (nucleotide-oligomerization domain) подобными паттернраспознающими рецепторами (NLRC1, NLRC2) в цитозоле эпителиоцитов СОЖ активируются киназы, AP-1, NF- κ B с продукцией ранних провоспалительных IL, TNF α , металлопротеиназ [17—19], индукцией хемотаксиса нейтрофилов, а затем и моноцитов, лимфоцитов в СОЖ.

Цитоплазматический белок, активирующий нейтрофилы (neutrophil-activating protein, NAP), индуцирует секрецию эпителиоцитами IL-8, обуславливает развитие нейтрофильной инфильтрации СОЖ с выделением кислородных радикалов и энзимов, провоспалительных цитокинов [20]. NAP стимулирует экспрессию нейтрофилами CD11b/CD18, которые облегчают ICAM (Intercellular adhesion molecule)-1-зависимую адгезию нейтрофилов к эндотелию и их экстравазацию [21] с последующей дегрануляцией тучных клеток и выделением гистамина, увеличивающего сосудистую проницаемость и миграцию в очаг воспаления нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов.

VasA нарушает функциональную активность эндосом и лизосом, ингибирует клеточную пролиферацию, повреждает митохондрии [22], приводит к вакуолизации, разрыву клеточной мембраны и гибели эпителиоцитов СОЖ [23], инициируя секрецию провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α .

γ -глутамилтранспептидаза *H. pylori* активирует NF- κ B, стимулирует синтез IL-8, образование H₂O₂ эпителиоцитами [24], способствует персистенции в дендритных клетках [25].

Несмотря на интенсивное привлечение в СОЖ нейтрофильных гранулоцитов, активность и завершенность фагоцитоза при инфекции *H. pylori* остаются на низком уровне, чему способствует ряд факторов патогенности. Так, NH₃, образующийся под влиянием уреазы, может повреждать мембраны фагоцитов. Собственно уреазы способна оказывать прямое ингибирующее действие на фагоцитоз. Гемагглютинины тормозят процессы адгезии, препятствуя поглощению бактерий фагоцитами [4]. Продукция каталазы и супероксиддисмутазы приводит к нейтрализации кислородных радикалов в фагосомах, блокируя внутриклеточное переваривание микроорганизмов.

***Helicobacter pylori* и гуморальный иммунитет**

Белки — флагеллины жгутиков *H. pylori* являются первичными мишенями в гуморальном иммунном ответе после инфицирования и индуцируют синтез антител [26].

В боковых О-полисахаридных цепях ЛПС клеточной стенки *H. pylori* имеются Льюис-подобные лиганды, аналогичные антигенам системы Льюис АВО групп крови человека. Структура Льюис-подобных антигенов может варьировать в динамике инфекционного процесса, имитируя Льюис-фенотип желудочного эпителия, подобная антигенная мимикрия способствует сохранению бактерий [27]. В свою очередь, при длительной персистенции *H. pylori* могут синтезироваться антитела, перекрестно реагирующие с β -субъединицей протонной помпы (H⁺-, K⁺-АТФаза), способствующие атрофии СОЖ [28, 29].

CagA характеризуется как основной источник трансформации эпителиоцитов: приводит к на-

рушению межклеточных контактов, полярности и повреждению цитоскелета, стимулирует активность париетальных клеток [30]. CagA инициирует выработку не способного связывать комплемент секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [31] при угнетении синтеза эпителиоцитами секреторного компонента, тем самым блокируя сборку полимера и защищая бактерии от иммунных воздействий.

Гуморальный иммунный ответ при инфекции *H. pylori* имеет несколько фаз. Первичный иммунный ответ при проникновении *H. pylori* в СОЖ сопровождается синтезом Ig M. Вторая фаза характеризуется выработкой плазмочитами собственной пластинки СОЖ Ig A. Нарушение сборки полимера sIgA при диспластических изменениях эпителиальных клеток вызывает персистирование *H. pylori*. Далее идет переключение плазмочитов на синтез Ig G. Третья фаза возникает при неэффективности первых двух фаз, после того как антигены *H. pylori* попадают в кровь и при соединении с антителами образуют циркулирующие иммунные комплексы. В четвертой фазе присоединяются комплементзависимые реакции. При дальнейшей персистенции *H. pylori* усиливается синтез цитокинов, содержание которых зависит от их поступления в кровотоки и участия системных иммунных реакций в воспалительном ответе. В заключительной пятой фазе может формироваться аутоиммунная деструкция СОЖ [32].

В силу низкой иммуногенности антигенов *H. pylori* не образуется адекватный уровень антихеликобактерных антител. Кроме этого, важной является способность внеклеточной уреазы, адсорбированной на поверхности бактерий, связывать антитела и в составе иммунного комплекса удаляться с поверхности, защищая *H. pylori* от лизиса [8].

***Helicobacter pylori* и клеточный иммунитет**

Связывание НраА с толл-подобными рецепторами (TLR2) естественных киллерных клеток индуцирует секрецию интерферона (IFN)- γ [33]. Белок ОipА также способен индуцировать секрецию Т-клетками IFN γ и опосредует девиацию в сторону Т-хелперов (Th) 1 типа [34].

NAP может проходить через эпителий СОЖ и эндотелий капилляров, стимулировать нейтрофи-

лы и моноциты к секреции IL-12 и IL-23 [20, 35], индуцирующих синтез IFN γ Т-клетками и развитие Th1-ответа [1].

Показано [16], что CagA⁺-штаммы *H. pylori* вызывают преимущественное повышение CD4⁺-лимфоцитов в очаге воспаления, а протеосомальная деградация VacA и CagA запускает цитотоксические реакции [36]. При инфицировании *H. pylori* отмечается индукция Th1-ответа с последующей активацией цитотоксических лимфоцитов в виде выраженной экспансии CD8⁺Tbet⁺-клеток, коррелирующей с повышенной секрецией IFN γ , накоплением гранзимов А, В, перфорина, экспрессией CD16 [37]. В исследовании N. Vagheri et al. [38] количество CD4⁺Т-клеток не зависело от VacA и белка OipA, но положительно коррелировано с CagA, напротив, количество Foxp3⁺Т-клеток зависело от VacA и OipA, но не зависело от Cag A.

У инфицированных *H. pylori* лиц относительно неинфицированных в ответ на субъединицу В уреазы, HpaA, презентруемые В-лимфоцитами и дендритными клетками, отмечена значимо большая пролиферация CD8⁺-клеток памяти [39].

Выявлено [40], что лимфоциты в воспаленной СОЖ экспрессируют обильно CCR5, численность CCR5⁺-клеток (в основном CD8⁺- и частично CD4⁺Т-клетки) положительно коррелирует со степенью нейтрофильной инфильтрации. RANTES/CCL5 (лиганд CCR5) в основном локализован в мембраносвязанных гранулах с перфорином.

Заключение

Распознавание молекулярных паттернов *H. pylori* рецепторами клеток СОЖ инициирует активацию адаптерных белков, протеинкиназ и транскрипционных факторов, приводя к продукции провоспалительных цитокинов, инфильтрации СОЖ нейтрофильными гранулоцитами, поглощению и киллингу микроорганизмов фагоцитами с презентацией антигенов лимфоцитам, при этом активность и завершенность фагоцитоза остаются на низком уровне. Эндосомальная и протеосомальная деградация бактерий индуцирует преимущественно Th1-ответ и активацию CD8⁺-, CD16⁺-лимфоцитов с последующим прямым цитотоксическим действи-

ем как на *H. pylori*, так и на эпителиоциты СОЖ. В свою очередь, из-за слабой иммуногенности антигенов *H. pylori* не образуется адекватный уровень антихеликобактерных антител.

Таким образом, совокупность факторов патогенности и специфический антигенный профиль способствуют длительной персистенции *H. pylori* в неблагоприятных условиях желудочного биотопа и иммунной эвазии. Активация иммунных факторов, в большинстве случаев, не приводит к полной элиминации патогена, но может усугублять патоморфологические изменения желудочного эпителия.

Библиографический список

1. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. № 3. С. 273—283. doi: 10.15789/2220—7619—2018—3—273—283
2. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori* // Current Microbiology. 2017. Vol. 74(7). P. 863—869. doi: 10.1007/s00284—017—1256—4
3. Radin J.N., Gaddy J.A., González-Rivera C., Loh J.T., Scott Algood H.M., Cover T.L. Flagellar Localization of a *Helicobacter pylori* Autotransporter Protein // mBio. 2013. Vol. 4(2). P. e00613—12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00613—12>.
4. Шкутин В.А., Шпурна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 2. С. 128—145.
5. Backert S., Clyne M., Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori* // Cell Commun. Signal. 2011. Vol. 9. P. 28. doi: 10.1186/1478—811X-9—28
6. Carlsohn E., Nystrom J., Bolin I., Nilsson C.L., Svennerholm A.M. HpaA is essential for *Helicobacter pylori* colonization in mice // Infect. Immun. 2006. Vol. 74. no 2. P. 920—926. doi: 10.1128/IAI.74.2.920—926.2006
7. Joo J.S., Park K.C., Song J.Y., Kim D.H., Lee K.J., Kwon Y.C., et al. A thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori* // Helicobacter. 2010. Vol. 15. no. 4. P. 295—302. doi: 10.1111/j.1523—5378.2010.00767.x
8. Mine T., Muraoka H., Saika T., Kobayashi I. Characteristics of a clinical isolate of ureasenegative *Helicobacter pylori* and its ability to induce gastric ulcers in Mongolian

- gerbils // *Helicobacter*. 2005. Vol. 10(2). P. 125—131. DOI: 10.1111/j.1523—5378.2005.00300.x
9. *Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Keates S., Ghiran I., Kelly C.P., et al. Helicobacter pylori moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. no. 34. P. 14321—14326. doi: 10.1073/pnas.0903438106*
 10. *Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., et al. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition // Biomacromolecules. 2007. Vol. 8. no. 5. P. 1580—1586. doi: 10.1021/bm0609691*
 11. *Yokota S., Amano K., Hayashi S., Kubota T., Fujii N., Yokochi T. Human antibody response to Helicobacter pylori lipopolysaccharide: presence of an immunodominant epitope in the polysaccharide chain of lipopolysaccharide // Infect. Immun. 1998. Vol. 66. no. 6. P. 3006—3011.*
 12. *Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E., Zhao Y., Nilsson C, Seguin D., et al. Gastric mucosal recognition of Helicobacter pylori is independent of Toll-like receptor 4 // J. Infect. Dis. 2003. Vol. 187. no. 5. P. 829—836. DOI: 10.1086/367896*
 13. *De Jonge R., Durrani Z., Rijpkema S.G., Kuipers E.J., Van Vliet A.H.M., Kusters J.G. Role of the Helicobacter pylori outer membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach // J. Med. Microbiol. 2004. Vol. 53. no 5. P. 375—379. doi: 10.1099/jmm.0.45551—0*
 14. *Yamaoka Y., Kikuchi S., El Zimaity H.M., Gutierrez O., Osato M.S., Graham D.Y. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. no. 2. P. 414—424. doi: 10.1053/gast.2002.34781*
 15. *Tabassam F.H., Graham D.Y., Yamaoka Y. OipA plays a role in Helicobacter pylori-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal reorganization // Cell. Microbiol. 2008. Vol. 10. no. 4. P. 1008—1020. doi: 10.1111/j.1462—5822.2007.01104.x*
 16. *Kido M., Watanabe N., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Maruoka R., et al. Dual roles of CagA protein in Helicobacter pylori-induced chronic gastritis in mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011. Vol. 412. no. 2. P. 266—272. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.081*
 17. *Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V., Kumar H. Sweeten PAMPs: role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology // Frontiers in Immunology. 2013. Vol. 4. P. 248.*
 18. *Матвеева Л.В. Механизмы индукции клеточной цитотоксичности при воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 6. С. 673—682. doi: 10.15789/1563—0625—2017—6—673—682*
 19. *Viala J., Chaput C., Boneca I.G., Cardona A., Girardin S.E., Moran A.P., et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the Helicobacter pylori cag pathogenicity island // Nat. Immunol. 2004. Vol. 5. no. 11. P. 1166—1174. doi: 10.1038/ni1131*
 20. *Amedei A., Cappon A., Codolo G., Cabrelle A., Polenghi A., Benagiano M., et al. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. no. 4. P. 1092—1101. doi: 10.1172/JCI27177*
 21. *Морозов И.А. Helicobacter pylori и воспалительные процессы в желудке // Альманах клинической медицины. 2006. Т. 14. С. 72—78.*
 22. *Ricci V., Sommi P., Romano M. The vacuolating toxin of Helicobacter pylori: a few answers, many questions // Digest. Liver Dis. 2000. Vol. 32. Suppl. 3. P. S178—S181. doi: 10.1016/S1590—8658(00)80271—6*
 23. *Cover T.L., Blanke S.R. Helicobacter pylori VacA, a paradigm for toxin multifunctionality // Nat. Rev. Microbiol. 2005. Vol. 3. no. 4. P. 320—332. doi: 10.1038/nrmicro1095*
 24. *Gong M., Ling S.S., Lui S.Y., Yeoh K.G., Ho B. Helicobacter pylori gamma-glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. no. 2. P. 564—573. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050*
 25. *Oertli M., Noben M., Engler D.B., Semper R.P., Reuter S., Maxeiner J., et al. Helicobacter pylori γ-glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110(8). P. 3047—3052. doi: 10.1073/pnas.1211248110*
 26. *Tang R.X., Luo D.J., Sun A.H., Yan J. Diversity of Helicobacter pylori isolates in expression of antibodies // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14(30). P. 4816—4822. doi: 10.3748/wjg.14.4816*
 27. *Pohl M.A., Romero-Gallo J., Guruge J.L., Tse D.B., Gordon J.I., Blaser M.J. Host-dependent Lewis (Le) antigen expression in Helicobacter pylori cells recovered from Leb-transgenic mice // J. Exp. Med. 2009. Vol. 206. no. 13. P. 3061—3072. doi: 10.1084/jem.20090683*
 28. *Monteiro M.A., St Michael F., Rasko D.A., Taylor D.E., Conlan J.W., Chan K.H., et al. Helicobacter pylori from asymptomatic hosts expressing heptoglycan but lacking Lewis O-chains: Lewis blood-group O-chains may play a role in Helicobacter pylori induced pathology // Biochem. Cell. Biol. 2001. Vol. 79. no. 4. P. 449—459. doi: 10.1139/bcb-79—4—449*
 29. *Moran A.P. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen Helicobacter pylori // Carbohydr. Res. 2008. Vol. 343. no. 12. P. 1952—1965. doi: 10.1016/j.carres.2007.12.012*

30. Wessler S., Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori* // Trends Microbiol. 2008. Vol. 16. no. 8. P. 397—405. doi: 10.1016/j.tim.2008.05.005
31. Iunusova A.I., Litvinova I.S., Karpenok P.A., Tohidpour A. The Cytotoxin-Associated Gene A (CagA) of *Helicobacter pylori*: the Paradigm of an Oncogenic Virulence Factor // J. Sib. Fed. Univ. Biol. 2018. Vol. 11(1). P. 4—15. doi: 10.17516/1997—1389—0015.
32. Hosoda K., Shimomura H., Hayashi S, Yokota K., Hirai Y. Steroid hormones as bactericidal agents to *Helicobacter pylori* // FEMS microbiology letters. 2011. Vol. 318(1). P. 68—75. doi: 10.1111/j.1574—6968.2011.02239.x
33. Lindgren A., Pavlovic V., Flach C.F., Sjöling A., Lundin S. Interferon-gamma secretion is induced in IL-12 stimulated human NK cells by recognition of *Helicobacter pylori* or TLR2 ligands // Innate Immunity. 2011. Vol. 17. no. 2. P. 191—203. doi: 10.1177/1753425909357970
34. Rieder G., Fischer W., Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules // Cur. Opin. Microbiol. 2005. Vol. 8(1). P. 67—73. doi: 10.1016/j.mib.2004.12.004
35. De Bernard M., D’Elios M.M. The immune modulating activity of the *Helicobacter pylori* HP-NAP: Friend or foe? // Toxicon. 2010. Vol. 56. no. 7. P. 1186—1192. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.020
36. Kim I.J., Blanke S.R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012. no. 2. P. 37. doi: 10.3389/fcimb.2012.00037
37. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson N., Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8⁺T cells and cytotoxic responses during *Helicobacter pylori* infection // Gut Microbes. 2014. Vol. 5. no. 3. P. 357—362. doi: 10.4161/gmic.28899
38. Bagheri N., Shirzad H., Elahi S., Azadegan-Dehkordi F., Rahimian G., Shafiq M., et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection // Microbial Pathogenesis. 2017. P. 165—175. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.040
39. Azem J., Svennerholm A.M., Lundin B.S. B cells pulsed with *Helicobacter pylori* antigen efficiently activate memory CD8⁺T cells from *H. pylori*-infected individuals // Clinical Immunology. 2006. Vol. 118. P. 284—291. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.011
40. Ohtani N., Ohtani H., Nakayama T., Naganuma H., Sato E., Imai T., et al. Infiltration of CD8⁺T cells containing RANTES/CCL5⁺cytoplasmic granules in actively inflammatory lesions of human chronic gastritis // Laboratory investigation. 2004. Vol. 84. no. 3. P. 368—375. doi: 10.1038/labinvest.3700039

References

- Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with epithelium of gastric mucosa. I. Pathogenic factors promoting successful colonization. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2018. 8(3): 273—83. doi: 10.15789/2220—7619—2018—3—273—283
- Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology*. 2017. 74(7):863—9. doi: 10.1007/s00284—017—1256—4
- Radin J.N., Gaddy J.A., González-Rivera C., Loh J.T., Scott Algood H.M., Cover T.L. Flagellar Localization of a *Helicobacter pylori* Autotransporter Protein. *mBio*. 2013. 4(2): e00613—12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00613—12>
- Schkitin V.A., Schpirna A.I., Starovoytov G.N. Role of *Helicobacter pylori* in Human Pathology. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2002. 4(2): 128—45.
- Backert S., Clyne M., Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. *Cell Commun. Signal*. 2011. 9: 28. doi: 10.1186/1478—811X-9—28
- Carlsohn E., Nystrom J., Bolin I., Nilsson C.L., Svennerholm A.M. HpaA is essential for *Helicobacter pylori* colonization in mice. *Infect. Immun*. 2006. Vol. (2): 920—6. doi: 10.1128/IAI.74.2.920—926.2006
- Joo J.S., Park K.C., Song J.Y., Kim D.H., Lee K.J., Kwon Y.C., et al. A thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2010. 15. (4): 295—302. doi: 10.1111/j.1523—5378.2010.00767.x
- Mine T., Muraoka H., Saika T., Kobayashi I. Characteristics of a clinical isolate of ureasenegative *Helicobacter pylori* and its ability to induce gastric ulcers in Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2005. Vol. 10(2):125—31. DOI: 10.1111/j.1523—5378.2005.00300.x
- Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Keates S., Ghiran I., Kelly C.P., et al. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. 106. (34): 14321—6. doi: 10.1073/pnas.0903438106
- Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., et al. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition. *Biomacromolecules*. 2007. 8(5): 1580—6. doi: 10.1021/bm0609691
- Yokota S., Amano K., Hayashi S., Kubota T., Fujii N., Yokochi T. Human antibody response to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: presence of an immunodominant

- epitope in the polysaccharide chain of lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 1998. 66(6): 3006—11.
12. Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E., Zhao Y., Nilsson C., Seguin D., et al. Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4. *J. Infect. Dis.* 2003. 187(5): 829—36. DOI: 10.1086/367896
 13. De Jonge R., Durrani Z., Rijpkema S.G., Kuipers E.J., Van Vliet A.H.M., Kusters J.G. Role of the *Helicobacter pylori* outer membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J. Med. Microbiol.* 2004. 53 (5): 375—79. doi: 10.1099/jmm.0.45551—0
 14. Yamaoka Y., Kikuchi S., El Zimaity H.M., Gutierrez O., Osato M.S., Graham D.Y. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology.* 2002. 123(2): 414—24. doi: 10.1053/gast.2002.34781
 15. Tabassam F.H., Graham D.Y., Yamaoka Y. OipA plays a role in *Helicobacter pylori*-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal reorganization. *Cell. Microbiol.* 2008. 10(4): 1008—20. doi: 10.1111/j.1462—5822.2007.01104.x
 16. Kido M., Watanabe N., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Maruoka R., et al. Dual roles of CagA protein in *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. 412(2): 266—272. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.081
 17. Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V., Kumar H. Sweeten PAMPs: role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology. *Frontiers in Immunology.* 2013. 4: 248.
 18. Matveeva L.V. Mechanisms of cellular cytotoxicity induction in gastric mucosal inflammation. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2017. 19 (6): 673—682. doi: 10.15789/1563—0625—2017—6—673—682
 19. Viala J., Chaput C., Boneca I.G., Cardona A., Girardin S.E., Moran A.P., et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat. Immunol.* 2004. 5(11): 1166—74. doi: 10.1038/ni1131
 20. Amedei A., Cappon A., Codolo G., Cabrelle A., Polenghi A., Benaglio M., et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J. Clin. Invest.* 2006. 116. 4: 1092—1101. doi: 10.1172/JCI27177
 21. Morozov I.A. *Helicobacter pylori* and inflammatory processes in the stomach. *Almanac of clinical medicine.* 2006. 14: 72—8.
 22. Ricci V., Sommi P., Romano M. The vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*: a few answers, many questions. *Digest. Liver Dis.* 2000. 32. Suppl. 3. P. S178—S181. doi: 10.1016/S1590—8658(00)80271—6
 23. Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. 3(4):320—32. doi: 10.1038/nrmicro1095
 24. Gong M., Ling S.S., Lui S.Y., Yeoh K.G., Ho B. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 2010. 139(2): 564—73. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050
 25. Oertli M., Noben M., Engler D.B., Semper R.P., Reuter S., Maxeiner J., et al. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013.110(8): 3047—52. doi: 10.1073/pnas.1211248110
 26. Tang R.X., Luo D.J., Sun A.H., Yan J. Diversity of *Helicobacter pylori* isolates in expression of antibodies // *World J. Gastroenterol.* 2008. 14(30): 4816—22. doi: 10.3748/wjg.14.4816
 27. Pohl M.A., Romero-Gallo J., Guruge J.L., Tse D.B., Gordon J.I., Blaser M.J. Host-dependent Lewis (Le) antigen expression in *Helicobacter pylori* cells recovered from Leb-transgenic mice. *J. Exp. Med.* 2009.206(3):3061—72. doi: 10.1084/jem.20090683
 28. Monteiro M.A., St Michael F., Rasko D.A., Taylor D.E., Conlan J.W., Chan K.H., et al. *Helicobacter pylori* from asymptomatic hosts expressing heptoglycan but lacking Lewis O-chains: Lewis blood-group O-chains may play a role in *Helicobacter pylori* induced pathology. *Biochem. Cell. Biol.* 2001. 79(4): 449—59. doi: 10.1139/bcb-79—4—449
 29. Moran A.P. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen *Helicobacter pylori*. *Carbohydr. Res.* 2008. 343(12): 1952—65. doi: 10.1016/j.carres.2007.12.012
 30. Wessler S., Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*. *Trends Microbiol.* 2008. 16(8): 397—405. doi: 10.1016/j.tim.2008.05.005
 31. Iunusova A.I., Litvinova I.S., Karpenok P.A., Tohidpour A. The Cytotoxin-Associated Gene A (CagA) of *Helicobacter pylori*: the Paradigm of an Oncogenic Virulence Factor. *J. Sib. Fed. Univ. Biol.* 2018. 11(1):4—15. doi: 10.17516/1997—1389—0015.
 32. Hosoda K., Shimomura H., Hayashi S, Yokota K., Hirai Y. Steroid hormones as bactericidal agents to *Helicobacter pylori*. *FEMS microbiology letters.* 2011. 318(1): 68—75. doi: 10.1111/j.1574—6968.2011.02239.x
 33. Lindgren A., Pavlovic V., Flach C.F., Sjöling A., Lundin S. Interferon-gamma secretion is induced in IL-12 stimulated human NK cells by recognition of *Helicobacter pylori* or TLR2 ligands. *Innate Immunity.* 2011.17 (2):191—203. doi: 10.1177/1753425909357970

34. Rieder G., Fischer W., Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules. *Cur. Opin. Microbiol.* 2005. 8(1):67—73. doi: 10.1016/j.mib.2004.12.004
35. De Bernard M., D'Elios M.M. The immune modulating activity of the *Helicobacter pylori* HP-NAP: Friend or foe? *Toxicon.* 2010. 56 (7): 1186—11. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.020
36. Kim I.J., Blanke S.R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012. 2: 37—40.. doi: 10.3389/fcimb.2012.00037
37. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson N., Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8⁺T cells and cytotoxic responses during *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes.* 2014. 5 (3): 357—62. doi: 10.4161/gmic.28899
38. Bagheri N., Shirzad H., Elahi S., Azadegan-Dehkordi F., Rahimian G., Shafigh M., et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection. *Microbial Pathogenesis.* 2017. 6:165—75. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.040
39. Azem J., Svennerholm A.M., Lundin B.S. B cells pulsed with *Helicobacter pylori* antigen efficiently activate memory CD8⁺T cells from *H. pylori*-infected individuals. *Clinical Immunology.* 2006.118: 284—91. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.011
40. Ohtani N., Ohtani H., Nakayama T., Naganuma H., Sato E., Imai T., et al. Infiltration of CD8⁺T cells containing RANTES/CCL5⁺cytoplasmic granules in actively inflammatory lesions of human chronic gastritis. *Laboratory investigation.* 2004. 84(3): 368—75. doi: 10.1038/labinvest.3700039

Ответственный за переписку: Любовь Васильевна Матвеева, д. м. н., доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва». 430032, ул. Ульянова, д. 26, Саранск, Россия.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Матвеева Л.В. ORCID: 0000—0001—9342—3157, SPIN-код: 6017—0118
Капкаева Р.Х. ORCID: 0000—0003—2710—5569, SPIN-код: 5044—1253
Чудайкин А.Н. ORCID: 0000—0002—0197—4574
Новикова Л.В. ORCID: 0000—0001—8279—7495, SPIN-код: 5575—3619

Corresponding Author: Matveeva Ljubov Vasiljevna, M.D., associate Professor, Professor of the Department of immunology, Microbiology and Virology of the Medical Institute of National Research Mordovia State University. 430032, Ulyanov str., 26, Saransk, Russian Federation.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

ORCID: 0000—0001—9342—3157
Карпаева Р.Х.: ORCID: 0000—0003—2710—5569
Чудайкин А.Н.: ORCID: 0000—0002—0197—4574
Novikova L.V.: ORCID: 0000—0001—8279—7495

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: резюме, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы, финансирование, вклад авторов, список литературы.

Используется редактор Microsoft Word. Шрифт Times New Roman. Печать — через один интервал. Название статьи — шрифт 14, жирный, **прописные** буквы. Далее через интервал по центру строки указываются инициалы и фамилии автора (авторов) шрифтом 14, жирным (например, **А.В. Иванов**^{1,2}), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 14, прямым, простым (например,¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;² Институт водных проблем РАН, Москва, Россия).

Перед текстом статьи помещается резюме на русском языке шрифтом 14, прямым. В нем должны быть кратко отражены суть проблемы (чему посвящена работа), используемые материалы и методы, основные полученные результаты. Объем аннотации — около 200–250 слов. В конце аннотации приводятся 5–8 ключевых слов (словосочетания). Здесь же приводится информация автора, ответственного за переписку: Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание. Название и адрес организации, e-mail.

Укажите, пожалуйста, идентификатор ORCID каждого автора (подробнее тут: <http://orcid.org/>), и SPIN-код eLibrary (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)

Далее — текст статьи 14 шрифтом прямым через 1 интервал.

Ссылки на цитируемую литературу приводятся в порядке их цитирования, заключаются в квадратные скобки и размещаются в конце предложения до знака препинания.

Введение содержит обоснование цели и задач, а также актуальность проведенного исследования.

Материалы и методы могут содержать подзаголовки. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т. д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института). В медицинских исследованиях обязательно указывается учреждение, в котором проводилось исследование, а также, что исследование одобрено этическим комитетом соответствующего учреждения и у всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных. В экспериментальных исследованиях с использованием животных указывается, что исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Обязательно указываются способы статистической обработки данных.

Результаты могут содержать подзаголовки, излагают суть проведенных исследований.

В разделе **Обсуждение** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается в разделе Финансирование.

В разделе **Вклад авторов** разъясняется характер участия каждого из авторов.

В разделе **Конфликт интересов** авторы заявляют об отсутствии/наличии конфликта интересов.

После текста статьи через 1 интервал по центру страницы под заголовком «**Библиографический список**» приводится список цитируемых в работе литературных источников в порядке их цитирования. Фамилии и инициалы авторов цитируемых работ, названия статей, книг, издательство, выходные данные — кеглем 14, форматирование — по ширине страницы.

Литературные источники на русском языке представляются следующим образом:

Для статей. *Фамилии и инициалы авторов курсивом.* Название статьи // Название журнала. Год. Номер (том) выпуска. Номер журнала. Страницы начала — конца статьи. Если нет номера (тома) выпуска, то указывается только номер журнала (прямым шрифтом).

Для книг. *Фамилии и инициалы авторов курсивом.* Название книги. Место издания: Название издательства (без кавычек). Год издания. Число страниц в книге (прямой шрифт).

Примеры:

1. *Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А.* Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2007. № 3. С. 55–58.
2. *Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R.* Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // J Hypertens. 2008. V. 6. № 9. P. 711–717.
3. *Сениашивили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 328 с.

Далее приводится **на английском языке** полный перевод **названия статьи** (кглем 14, жирным шрифтом, по центру страницы, прописными буквами), через интервал — **фамилия и инициалы автора** (авторов), ниже — **место работы, город и страна каждого автора**, перевод **аннотации и ключевых слов** теми же шрифтами, что и на русском языке. При необходимости аннотация на английском языке может быть расширена. Идентификатор **ORCID** указывается для каждого автора. Разделы **Финансирование (Study financing)** и **Вклад авторов (Author Contributions)**, **Конфликт интересов (Conflict of Interest Statement)** также должны быть представлены на английском языке.

Затем, по центру страницы под заголовком **«References»** следует полный перевод на английский язык всех цитируемых в статье литературных источников. Курсивом выделяется название журнала или книги:

1. *Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al.* Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014. № 11. P. 509–24.

Таблицы размещаются в необходимом месте текста и печатаются шрифтом, позволяющим читать

их без затруднения, при этом таблица не должна выходить на поля и переходить на следующую страницу. Большие таблицы могут быть размещены в тексте на отдельной странице в альбомной ориентации. Обязательно указывать номер таблицы и ее название над таблицей на русском и английском языках. Каждая таблица должна быть пронумерована. Заголовки столбцов и строк в каждой таблице пишутся на двух языках — русском и **английском**.

Рисунки должны быть вставлены в текст, используя только редакторы, надежно совместимые с редактором «Word» (номер рисунка, его название и необходимые пояснения указывать обязательно шрифтом 10 под рисунком). Названия рисунков, легенда и подписи к ним также пишутся на двух языках — русском и **английском**.

В списке литературы должны быть представлены только цитируемые в статье источники. Список литературы в оригинальной статье должен включать около 20 источников, в обзоре литературы — не лимитируется.

К рукописи, подаваемой в журнал, авторы в обязательном порядке прикладывают справку о результатах проверки на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ». При выявлении неправомерных заимствований, а также при низком коэффициенте оригинальности текста (<85%) рукопись отклоняется от публикации.

Выявление плагиата идей и плагиата данных проводится в рамках научного рецензирования, а также после публикации рукописей — по факту обращения читателей с соответствующими заявлениями. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет отозвана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не по правилам, возвращаются авторам на доработку без рассмотрения рецензентами.

Адрес редакции журнала:

117198 Москва. Ул. Миклухо — Маклая 8.

РУДН, Медицинский факультет

Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия Медицина» Телефон: +7 9104651537

E-mail: svgur@mail.ru

Для заметок
