

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стогов М. В., Солдатов Ю. П., Чибириков Г. М., Киреева Е. А. Лабораторные тесты в оценке риска развития гетеротопической оссификации	1
Криницына Е. А., Федоров А. А. Редкое сочетание сложного невуза с базально-клеточным раком пилоидной дифференцировки у пациента с синдромом гиперрастяжимых век. Клинико-морфологический случай	11
Ханферьян Р. А., Радыш И. В. Роль уменьшения. Меньший размер порций в борьбе с избыточным весом	18
Бельдиев С. Н., Андреева Е. В., Березина Е. И., Егорова И. В., Медведева И. В., Платонов Д. Ю. Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии	25
Комаров Б. Н. Гипотеза "открытых концов" (к вопросу об устройстве сердечно-сосудистой системы на границе артериальной и венозной ветвей)	48
Мальгин А. С., Яснецов В. В. Фармакофорный анализ структуры нового 1,3,4-тиадиазолиламидного производного вальпроевой кислоты	58
Кутимова Е. Ю., Матросова Ю. В., Шутова С. В. Анализ и прогноз исходов ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности	67
Офицерова Е. С., Алексеева Л. Н., Шклярченко А. А., Яковлев И. П. Биологическая активность новых 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор- 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидинов	76
Попова Н. В., Яблокова Н. В., Гойдин А. П. Отслойка сетчатки у беременных пациенток с миопией (диагностические обследования, определение тактики родоразрешения). Клинические примеры	85
Ирискулов Б. У., Абилов П. М. Прогностическая значимость применения <i>Ganoderma lucidum</i> в условиях оксидативного стресса	96

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 3, 2020

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.

Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)

Барях Е. А. д.м.н.

Бобров А. Е. д.м.н.

Васильченко М. И. д.м.н.

Винонен М. MD PhD (Финляндия)

Власов В. В. д.м.н.

Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)

Застрожин М. С. д.м.н.

Зубова Е. Ю. д.м.н.

МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)

Михайлов С. MChB; MRN; MSc (Великобритания)

Мокина Н. А. д.м.н., профессор

Мыльников А. Г. д.м.н.

Немцов А. В. д.м.н., профессор

Пережогин Л. О. д.м.н.

Переходов С. Н. д.м.н.

Петухов А. Е. к.фарм.н.

Плавинский С. Л. д.м.н., профессор

Платонов Д. Ю. д.м.н.

Родионов А. А. к.м.н.

Савчук С. А. д.х.н.

Тетенова Е. Ю. к.м.н.

Тульчинский Т. Г. MD MRN (Израиль)

Шабашов А. Е. к.м.н.

Шамов С. А. д.м.н.

Шахмарданов М. З. д.м.н., профессор

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н., профессор

Белобородов В. Б. д.м.н., профессор

Бондарь И. В. д.м.н.

Боярский С. Г. к.м.н.

Брюн Е. А. д.м.н., профессор

Виноградов Н. А. д.м.н.

Газизова И. Р. д.м.н.

Гаспаришвили А. Т. к.философ.н.

Кошкина Е. А. д.м.н., профессор

Крупницкий Е. М. д.м.н., профессор

Лоскутов И. А. д.м.н.

Никифоров В. В. д.м.н.

Новиков Г. А. д.м.н.

Петров С. Ю. д.м.н.

Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор

Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор

Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор

Сахарова Г. М. д.м.н., профессор

Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии

Фролов М. Ю. к.м.н.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2020

Лабораторные тесты в оценке риска развития гетеротопической оссификации

Стогов М. В.

д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория биохимии

Солдатов Ю. П.

д.м.н., профессор, руководитель, учебный отдел

Чибиров Г. М.

к.м.н., заведующий, травматолого-ортопедическое отделение № 18

Киреева Е. А.

к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория биохимии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган.

Автор для корреспонденции: Стогов Максим Валерьевич; **e-mail:** stogo_off@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Гетеротопическая оссификация (ГО) – нередкое осложнение после травм и ортопедических вмешательств.

Цель исследования. Оценка возможности применения лабораторных тестов для прогноза и определения степени риска развития гетеротопической оссификации у пациентов после хирургического лечения последствий переломов костей. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов оперативного лечения последствий перелома плечевой кости у 25 пациентов. Ретроспективно все пациенты были разделены на две группы: в основную группу были включены пациенты (n=9), у которых после хирургического лечения последствий переломов локтевого сустава наблюдались осложнения в виде ГО параартикулярных тканей локтевого сустава. Контрольную группу (n=16) составили пациенты, у которых в течение года после хирургического лечения последствий переломов костей локтевого сустава не было осложнений в виде ГО. У всех пациентов до начала лечения, через 7 суток после операции и при выписке из стационара выполняли общий анализ крови и расширенный биохимический анализ сыворотки крови. Пациенты обеих сравниваемых групп (основная и контрольная) были сопоставимы по возрасту, срокам давности травмы, по типу оперативного лечения и срокам пребывания в стационаре. **Результаты.** По результатам работы в качестве потенциальных предикторов выделено три патогенетически связанных с развитием ГО лабораторных признака, отмечающихся у пациентов основной группы на момент выписки: 1) высокие значения лактата (точка деления при 100%-й чувствительности теста – 2,32 ммоль/л); 2) высокие значения гемоглобина (точка деления при 100%-й чувствительности теста – 130 г/л); 3) сниженная активность костного изофермента кислой фосфатазы (точка деления при 100%-й чувствительности теста – 4,4 Е/л). Отношение шансов положительного результата всех трех тестов для прогноза гетеротопической оссификации равно 15,0. **Заключение.** Выявленные лабораторные тесты позволяют прогнозировать и определять степень риска развития гетеротопической оссификации у пациентов после лечения последствий переломов костей.

Ключевые слова: гетеротопическая оссификация, биохимия крови, общий анализ крови, травматология и ортопедия

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-1-10

Для цитирования: Стогов М. В., Солдатов Ю. П., Чибиров Г. М., Киреева Е. А. Лабораторные тесты в оценке риска развития гетеротопической оссификации. *Медицина* 2020; 8(3): 1-10.

Введение

Развитие гетеротопической оссификации (ГО) параартикулярных тканей после травм и ортопедических вмешательств – нередкое осложнение, наиболее часто встречающееся у пациентов после хирургического лечения последствий переломов костей, формирующих локтевой сустав (частота встречаемости по разным данным от 25 до 90%) [2,3,6,7].

К настоящему времени выявлены некоторые клиничко-амнестические показатели (возраст, масса тела, тяжесть травмы и др.), коррелирующие с развитием ГО у пациентов после хирургического лечения последствий переломов костей скелета [4,9,11,12]. При этом, работ по выявлению лабораторных критериев для оценки рисков развития ГО после хирургического лечения последствий переломов локтевого сустава нами не обнаружено, хотя возможность применения биохимических маркеров для оценки риска развития ГО после ортопедических вмешательств показана на примере прогноза ГО у пациентов после эндопротезирования крупных суставов [1,13].

Цель исследования

Цель исследования – оценка возможности применения лабораторных тестов для прогноза и определения степени риска развития гетеротопической оссификации у пациентов после хирургического лечения последствий переломов костей.

Материал и методы исследования

Проведен анализ результатов оперативного лечения последствий чрезмыщелкового перелома плечевой кости 25 пациентов. Срок давности травмы составил 9-10 месяцев. Всем пациентам восстанавливали функцию локтевого сустава посредством корригирующей остеотомии с артротомией и резекцией очагов ГО. Все пациенты пролечены в клинике НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова.

Ретроспективно все пациенты были разделены на две группы: в основную группу были включены пациенты, у которых после хирургического лечения последствий переломов локтевого сустава наблюдались осложнения в виде ГО параартикулярных тканей локтевого сустава (9 пациентов, средний возраст $32,0 \pm 8,1$ лет, ГО развивалась через 3-4 недели после выписки из стационара). Контрольную группу (группа сравнения) составили пациенты, у которых в течение года после хирургического лечения последствий переломов костей локтевого сустава, осложнений в виде ГО зафиксировано не было (16 пациентов, средний возраст $32,0 \pm 11,9$ лет).

У всех пациентов до начала лечения, через 7 суток после операции и при выписке из стационара выполняли общий анализ крови и расширенный биохимический анализ сыворотки крови. Сроки лечения в стационаре у пациентов основной группы составили в среднем $36,4 \pm 12,1$ суток, в группе сравнения – $40,8 \pm 11,9$ суток, значимых отличий в длительности сроков стационарного лечения пациентов не было. Таким образом, пациенты обеих сравниваемых групп (основная и контрольная) были сопоставимы по возрасту, срокам давности травмы, по типу оперативного лечения и срокам пребывания в стационаре.

Биохимическое исследование сыворотки крови включало: определение концентрации общего белка, мочевины, глюкозы, лактата, общего кальция, неорганического фосфата, магния, калия, натрия, хлоридов, глюкуроновых кислот (ГУК); определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), тартратрезистентного (костного) изофермента кислой фосфатазы (ТрКФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинкиназы (КК). Активность ферментов, а также концентрацию общего белка, мочевины, глюкозы, лактата, общего кальция, неорганического фосфата, магния в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/VM 902 (F.Hoffmann-La Roche Ltd./Roche Diagnostics GmbH), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostics (Россия, СПб). Содержание натрия, калия и хлоридов – ионселективным методом на ионселективном блоке биохимического анализатора Hitachi/VM 902. Концентрацию ГУК находили по реакции с карбазолом [5]. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе ABX Pentra60 (Horiba, Япония).

Результаты изученных показателей у обследованных пациентов сравнивали с показателями крови 28 практически здоровых людей обоего пола от 25 до 50 лет (референсная группа).

В таблицах результаты представлены в виде средней арифметической (X_i) и стандартного отклонения (SD). Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий показателей исследуемых групп с референсной группой оценивали с помощью непараметрического Т-критерия Манна-Уитни. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического Н-критерия Крускала-Уоллиса.

На проведение клинического исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Результаты

Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы до операции активность ЩФ в сыворотке крови была достоверно ($p < 0,05$) ниже относительно

референсных значений и показателей группы сравнения (табл. 1). На 7-е сутки лечения и на момент выписки активность ЩФ в обеих обследованных клинических группах достоверно не отличалась от значений референсной группы. Активность ТрКФ у пациентов контрольной группы к концу лечения была статистически значимо выше, как относительно пациентов основной группы, так и относительно значений референсной группы. Активность ЛДГ и КК на 7-е сутки после операции у пациентов основной группы была достоверно выше относительно группы контроля. К моменту выписки активность данных ферментов статистически значимо от референсных значений не отличалась.

В сыворотке крови пациентов основной группы на 7-е сутки лечения относительно пациентов контрольной группы был значимо повышен уровень фосфата и магния. К моменту окончания лечения содержание магния было достоверно ниже референсной нормы у пациентов обеих групп. Статистически значимых изменений содержания общего кальция, калия, натрия, хлоридов в сыворотке крови обследованных пациентов на всех сроках наблюдения не зафиксировано.

Концентрация общего белка в сыворотке обследованных контрольной группы на 7-е сутки лечения была достоверно ниже относительно пациентов основной группы, к концу стационарного лечения данный показатель возвращался к референсным значениям. На этом же сроке лечения у пациентов основной группы статистически значимо возрастал уровень мочевины как относительно группы контроля, так и значений референсной группы.

Таблица 1. Динамика изменения биохимических показателей сыворотки крови у обследованных пациентов на сроках наблюдения ($X \pm SD$)

Показатель	Группа	Референсная группа	До операции	7-е сутки после операции	При выписке
ЩФ, Е/л	К	81±19	75±11	81±15	78±14
	О		56±6*	102±30	72±25
ТрКФ, Е/л	К	4,10±0,70	3,50±1,23	4,30±1,94	4,90±0,55*
	О		3,50±1,40	5,00±0,99	3,95±0,78
ЛДГ, Е/л	К	302±51	293±72	256±22	308±51
	О		339±59	328±27	311±57
КК, Е/л	К	81±23	130±45*	164±83	115±78
	О		102±67	334±124*	107±98
Общий кальций, моль/л	К	2,44±0,14	2,31±0,05	2,33±0,03	2,32±0,13
	О		2,31±0,20	2,34±0,12	2,32±0,10
Неорганический фосфат, ммоль/л	К	1,21±0,14	1,16±0,10	1,19±0,13	1,21±0,19
	О		1,09±0,06	1,33±0,12	1,15±0,13
Магний, ммоль/л	К	0,90±0,04	0,91±0,08	0,81±0,07*	0,81±0,06*
	О		0,86±0,09	0,92±0,03	0,77±0,11*
Натрий, ммоль/л	К	141±5	142±2	140±1	141±5
	О		139±6	140±5	142±3

Калий, ммоль/л	К	4,45±0,50	4,49±0,42	4,44±0,12	4,54±0,28
	О		4,82±0,51	4,58±0,09	4,45±0,42
Хлорид, ммоль/л	К	104±6	101±4	103±1	105±6
	О		104±5	99±7	100±2
Общий белок, г/л	К	72±5	68±3	68±2	72±5
	О		76±9	73±1	71±4
Мочевина, ммоль/л	К	4,80±0,98	5,40±1,93	5,36±1,56	5,45±1,25
	О		4,79±1,59	7,11±1,46*	3,90±2,34
Глюкоза, ммоль/л	К	4,80±0,51	4,75±0,72	5,57±1,24	5,10±1,22
	О		4,82±0,29	6,20±0,34*	5,35±0,25
Лактат, ммоль/л	К	1,80±0,53	2,39±0,46*	2,68±0,63*	2,22±0,40
	О		2,00±0,70	2,38±0,24*	2,42±0,12*
ГУК, ммоль/л	К	2,99±0,56	3,95±1,14	4,38±1,95	3,27±0,64
	О		3,31±0,53	3,31±0,53	3,02±1,79

Примечания: О – значения основной группы; К – значения контрольной группы. * - достоверные различия с референсной группой при $p < 0,05$ (Т-критерий Манна-Уитни); **жирным шрифтом** выделены достоверные отличия между основной и контрольной группами при $p < 0,05$ (Н-критерии Крускала-Уоллиса).

На 7-е сутки лечения в сыворотке крови пациентов основной группы достоверно возросло содержание глюкозы относительно референсных значений. Концентрация лактата у пациентов контрольной группы до операции была статистически значимо выше относительно значений референсной группы, тогда как на момент выписки, наоборот, высокий уровень лактата относительно референсной группы был отмечен в опытной группе. Статистически значимых изменений концентрации уоновых кислот на всех сроках наблюдений не обнаружено ни в одной группе.

В периферической крови у пациентов группы контроля на 7-е сутки после операции наблюдался лейкоцитоз, к концу стационарного лечения количество лейкоцитов в крови обследованных этой группы достоверно от значений референсной группы не отличалось (табл. 2).

Таблица 2. Динамика изменения гематологических показателей у обследованных пациентов на сроках наблюдения ($\bar{X} \pm SD$)

Показатель	Группа	Референсная группа	До операции	7-е сутки после операции	При выписке
Лейкоциты (WBC), 10^9 /л	К	6,5±3,5	6,8±3,2	10,9±3,2*	8,0±2,3
	О		6,9±1,2	8,9±0,6	7,0±0,2
Эритроциты (RBC), 10^{12} /л	К	4,2±0,7	4,9±0,4	4,7±0,2	4,3±0,3
	О		4,9±0,6	4,9±0,6	5,1±0,4
Гемоглобин (HGB), г/л	К	130±14	142±19	144±12	116±5*
	О		142±14	147±14*	147±18*
Гематокрит (HCT), %	К	45,0±12,0	42,8±3,9	41,0±3,3	33,7±2,8
	О		43,7±4,2	42,5±4,8	42,1±4,8

Средний объем эритроцитов (MCV), фл	К	90±14,1	88,0±5,0	88,5±5,3	78,9±2,0
	О		87,2±2,5	86,1±1,0	83,8±4,1
Среднее содержание гемоглобина (MCH), пг	К	29,5±3,5	30,0±1,4	30,7±1,6	27,3±0,6
	О		29,0±1,9	29,8±0,8	29,3±0,5
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC), г/л	К	340±28	343±9	347±6	347±16
	О		335±124	346±6	346±6
Коэффициент анизотропии (RDW),%	К	13,5±3,5	12,2±1,0	11,8±1,2	11,8±2,0
	О		12,4±2,8	11,7±0,6	13,9±1,9
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	К	275±176	243±68	249±73	473±206
	О		281±55	325±20	284±81
Средний объем тромбоцита (MPV), фл	К	8,5±3,5	9,0±1,8	9,0±0,9	7,6±0,5
	О		8,5±0,8	6,6±4,9	9,5±1,1
Палочкоядерные лейкоциты, %	К	3,5±3,5	4,5±3,1	3,0±6,9	5,5±3,5
	О		5,0±2,1	7,0±2,8	5,0±3,5
Сегментоядерные лейкоциты, %	К	54,5±17,7	59,0±8,2	59,0±7,0	48,5±14,8
	О		53,0±11,1	53,5±6,4	56,0±4,2
Эозинофилы, %	К	2,5±0,5	1,1±0,7	2,0±1,5	3,5±1,4
	О		2,0±2,0	3,0±2,8	2,0±0,5
Моноциты, %	К	7,0±5,7	4,0±3,6	7,0±2,8	7,0±2,8
	О		5,0±2,1	8,5±4,9	7,0±4,0
Лимфоциты, %	К	32,5±10,6	30,5±8,0	28,0±7,6	34,5±9,2
	О		31,0±7,2	28,0±4,2	35,0±6,1

Примечания: О – значения основной группы; К – значения контрольной группы. * - достоверные различия с референсной группой при $p < 0,05$ (Т-критерий Манна-Уитни); **жирным шрифтом** выделены достоверные отличия между основной и контрольной группами при $p < 0,05$ (Н-критерии Крускала-Уоллиса).

У пациентов основной группы на 7-е сутки после операции отмечалось достоверное увеличение уровня гемоглобина. К моменту снятия аппарата количество гемоглобина у пациентов этой группы оставалось на высоком уровне, статистически значимо превышая уровень гемоглобина относительно пациентов контрольной и референсной групп. К концу лечения значения гематокрита, средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците у пациентов основной группы оказывались достоверно выше относительно показателей контрольной группы, но не отличались от значений референсной группы. На всех сроках наблюдения у пациентов обеих групп не было и признаков анизоцитоза и каких-либо изменений количества и объема тромбоцитов, а также лейкоцитарной формулы.

Обсуждение

Выявление прогностических лабораторных критериев, как правило, базируется на фундаментальных представлениях о ведущих этиологических механизмах патогенеза

заболевания, в данном случае ГО. Причины и патогенез последней до конца не ясны, поэтому лабораторных критериев для мониторинга пациентов на предмет развития у них ГО в настоящее время практически нет. Если исходить из представлений, что главным фактором развития ГО является остеоиндукция [10], то можно заключить, что прогностической ценностью могут обладать биохимические маркеры костного обмена. Анализ полученных нами данных действительно обнаруживает, что у пациентов контрольной группы после стационарного лечения в сыворотке крови был значимо повышен маркер остеорезорбции – ТрКФ, в то время как у пациентов основной группы к концу лечения активность ТрКФ была в пределах референсных значений. Этот факт свидетельствует о том, что поддержание высокой активности остеорезорбции (оцениваемой по росту активности ТрКФ) у пациентов контрольной группы, по-видимому, не допускало образования излишек костной ткани в виде ГО. Поэтому повышенные значения активности ТрКФ в сыворотке крови при выписке у пациентов после хирургической коррекции последствий перелома костей, участвующих в формировании локтевого сустава, можно расценивать как благоприятный признак.

Еще одним этиологическим фактором риска развития ГО у пациентов после хирургических вмешательств может быть развитие в тканях поврежденного сегмента локального ацидоза [10]. В этом плане нами также обнаружены значимые отличия некоторых лабораторных показателей, связанных с изменениями pH. Так, у пациентов основной группы в сыворотке крови на момент выписки наблюдалась повышенная концентрация лактата в сыворотке крови, а также увеличение уровня гемоглобина (в данном случае гемоглобин рассматривается как элемент буферной системы крови). Рост этих маркеров в послеоперационном периоде можно оценить как признаки, связанные с риском развития ГО у обследованных нами пациентов.

Другими факторами риска развития ГО после хирургического лечения последствий перелома могли явиться нарушения кровотока и снижение функциональной активности параартикулярных тканей и, прежде всего, скелетных мышц [8]. К косвенным признакам нарушения функции скелетных мышц можно отнести наблюдаемый нами на 7-е сутки после начала лечения рост активности ферментов мышечного происхождения (ЛДГ и КК) в крови пациентов именно основной группы.

Обнаруженные особенности изменения лабораторных показателей у пациентов основной группы в целом подтверждают доминирующие в настоящее время представления о патогенезе развития ГО после хирургических вмешательств. На основе этих представлений, а также с учетом полученных данных, в качестве потенциальных предикторов оссификации мы выделили три патогенетически связанных с развитием ГО лабораторных признака, отмечающихся только у пациентов основной группы на момент выписки из стационара: 1) высокие значения лактата (точка разделения при 100%-й чувствительности теста – 2,32 ммоль/л); 2) высокие значения гемоглобина (точка разделения при 100%-й чувствительности теста – 130 г/л в крови); 3) сниженная активность ТрКФ (точка разделения при 100%-й чувствительности теста – 4,4 Е/л).

Ретроспективный анализ позволил рассчитать отношение шансов положительного результата (ОШ₊) всех трех тестов для прогноза гетеротопической оссификации: ОШ₊=15,0.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о принципиальной возможности применения лабораторных тестов, позволяющих прогнозировать и определять степень риска развития гетеротопической оссификации у пациентов после хирургического лечения последствий переломов костей. Однако, учитывая то, что объем имеющихся данных не позволяет провести расчет оптимального соотношения чувствительности и специфичности тестов, а также связанной с ними точки разделения, показатели, предложенные нами для оценки рисков ГО у пациентов обследованной нозологической группы, требуют дальнейшей валидации.

Литература

1. Елфимов С.В., Трифонова Е.Б., Макарова Э.Б., Осипенко А.В. Лабораторный мониторинг пациентов с гетеротопической оссификацией после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Гений ортопедии* 2009; (3): 78-81.
2. Овсянкин Н.А. Ошибки при восстановительном лечении детей с повреждением локтевого сустава. *Травматология и ортопедия России* 2010; (3): 118-25. doi:10.21823/2311-2905-2010-0-3-118-125
3. Солдатов Ю.П., Макушин В.Д., Чепелева М.В. Профилактика послеоперационной оссификации тканей локтевого сустава. *Гений ортопедии* 2005; (3): 11-14.
4. Bauer A.S., Lawson B.K., Bliss R.L., Dyer G.S. Risk factors for posttraumatic heterotopic ossification of the elbow: case-control study. *J. Hand Surg. Am.* 2012; 37(7): 1422-1429.e1-6. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.03.013
5. Bitter T., Muir H.M. A modified uronic acid carbazole reactions. *Anal. Biochem.* 1962; 4(4): 330-334.
6. Cai J., Wang W., Yan H., Sun Y., Chen W., Chen S., Fan C. Complications of open elbow arthrolysis in post-traumatic elbow stiffness: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138547. doi: 10.1371/journal.pone.0138547
7. Cheung E.V., Sarkissian E.J. Complications of Elbow Trauma. *Hand Clin.* 2015; 31(4): 683-691. doi: 10.1016/j.hcl.2015.06.012
8. Foruria A.M., Augustin S., Morrey B.F., Sanchez-Sotelo J.J. Heterotopic ossification after surgery for fractures and fracture-dislocations involving the proximal aspect of the radius or ulna. *Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95(10): e66. doi: 10.2106/JBJS.L.00302
9. Foruria A.M., Lawrence T.M., Augustin S., Morrey B.F., Sanchez-Sotelo J. Heterotopic ossification after surgery for distal humeral fractures. *Bone Joint J.* 2014; 96-B(12): 1681-1687. doi: 10.1302/0301-620X.96B12.34091
10. Ranganathan K., Loder S., Agarwal S., Wong V.W., Forsberg J., Davis T.A., Wang S., James A.W., Levi B. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015; 97(13): 1101-1111. doi: 10.2106/JBJS.N.01056

11. Salazar D., Golz A., Israel H., Marra G. Heterotopic ossification of the elbow treated with surgical resection: risk factors, bony ankylosis, and complications. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; 472(7): 2269-2275. doi: 10.1007/s11999-014-3591-0
12. Wiggers J.K., Helmerhorst G.T., Brouwer K.M., Niekel M.C., Nunez F., Ring D. Injury complexity factors predict heterotopic ossification restricting motion after elbow trauma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; 472(7): 2162-2167. doi: 10.1007/s11999-013-3304-0
13. Wilkinson J.M., Stockley I., Hamer A.J., Barrington N.A., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J. Orthop. Res.* 2003; 21(3): 529-534. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00236-X

Laboratory Tests in Assessing the Risk of Heterotopic Ossification

Stogov M. V.

Doctor of Biology, Assistant Professor, Leading Researcher, Biochemistry Laboratory

Soldatov Y. P.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Educational Department

Chibirov G. M.

MD PhD, Head, Trauma and Orthopedic Department № 18

Kireeva E. A.

PhD in Biology, Senior Researcher, Biochemistry Laboratory

Ilizarov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding Author: Maksim V. Stogov, e-mail: stogo_off@list.ru.

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Heterotopic ossification (HO) is a common complication after injuries and orthopedic interventions. **The aim of the study** is to assess the feasibility of using laboratory tests to predict and determine the degree of risk of developing heterotopic ossification in patients after surgical treatment of bone fractures. **Materials and methods.** The results of surgical treatment of the effects of a humeral fracture in 25 patients were analyzed. In retrospect, all patients were divided into two groups: the main group included patients (n=9), who after surgery of the elbow fractures developed complications in the form of HO elbow para-articular tissues. The control group (n=16) consisted of patients who in the year after elbow fractures surgery developed no complications in the form of HO. Blood tests were performed in all patients prior to treatment, 7 days after surgery and at discharge from the hospital. The two groups of comparison (main and control) were comparable in age, time elapsed from the injury, the type of surgery performed, and length of hospital stay. **Results.** As a result of the study three potential predictors of HO were distinguished by laboratory tests in patients of the main group at the time of discharge: 1) high values of lactate (cut point with 100% sensitivity of the test – 2.32 mmol/l); 2) high values of hemoglobin (cut point with 100% sensitivity of the test – 130 g/l); 3) decreased activity of bone isoenzyme of acid phosphatase (cut point with 100% sensitivity of the test – 4.4 U/l). The odds ratio for a positive result of all three tests for predicting heterotopic ossification is 15.0. **Conclusion.** The identified laboratory tests allow to predict and determine the degree of risk of heterotopic ossification in patients after treatment of the effects of bone fractures.

Keywords: heterotopic ossification, blood biochemistry, complete blood count, orthopedics

References

1. Elfimov S.V., Trifonova E.B., Makarova E.B., Osipenko A.V. Laboratornyy monitoring patsientov s geterotopicheskoy ossifikatsiyey posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [Laboratory monitoring of patients with heterotopic ossification after total hip arthroplasty]. *Geniy ortopedii [Genij Ortopedii]* 2009; (3): 78-81. (In Russ.)
2. Ovsyankin N.A. Oshibki pri vosstanovitel'nom lechenii detey s povrezhdeniem loktevegogo sustava [Errors at restorative treatment of children with elbow injuries]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and Orthopedics of Russia]* 2010; (3): 118-125. (In Russ.).doi:10.21823/2311-2905-2010-0-3-118-125
3. Soldatov Yu.P., Makushin V.D., Chepeleva M.V. Profilaktika posleoperatsionnoy ossifikatsii tkaney loktevegogo sustava [Prevention of the postoperative ossification of the elbow tissues]. *Geniy ortopedii [Genij Ortopedii]* 2005; 3: 11-14. (In Russ.).
4. Bauer A.S., Lawson B.K., Bliss R.L., Dyer G.S. Risk factors for posttraumatic heterotopic ossification of the elbow: case-control study. *J. Hand Surg. Am.* 2012; 37(7): 1422-1429.e1-6.doi: 10.1016/j.jhsa.2012.03.013
5. Bitter T., Muir H.M. A modified uronic acid carbazole reactions. *Anal. Biochem.* 1962; 4(4): 330-334.
6. Cai J., Wang W., Yan H., Sun Y., Chen W., Chen S., Fan C. Complications of open elbow arthrolysis in post-traumatic elbow stiffness: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138547. doi: 10.1371/journal.pone.0138547
7. Cheung E.V., Sarkissian E.J. Complications of Elbow Trauma. *Hand Clin.* 2015; 31(4): 683-691. doi: 10.1016/j.hcl.2015.06.012
8. Foruria A.M., Augustin S., Morrey B.F., Sanchez-Sotelo J.J. Heterotopic ossification after surgery for fractures and fracture-dislocations involving the proximal aspect of the radius or ulna. *Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95(10): e66. doi: 10.2106/JBJS.L.00302
9. Foruria A.M., Lawrence T.M., Augustin S., Morrey B.F., Sanchez-Sotelo J. Heterotopic ossification after surgery for distal humeral fractures. *Bone Joint J.* 2014; 96-B(12): 1681-1687.doi: 10.1302/0301-620X.96B12.34091
10. Ranganathan K., Loder S., Agarwal S., Wong V.W., Forsberg J., Davis T.A., Wang S., James A.W., Levi B. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015; 97(13): 1101-1111. doi: 10.2106/JBJS.N.01056
11. Salazar D., Golz A., Israel H., Marra G. Heterotopic ossification of the elbow treated with surgical resection: risk factors, bony ankylosis, and complications. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; 472(7): 2269-2275. doi: 10.1007/s11999-014-3591-0
12. Wiggers J.K., Helmerhorst G.T., Brouwer K.M., Nielke M.C., Nunez F., Ring D. Injury complexity factors predict heterotopic ossification restricting motion after elbow trauma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; 472(7): 2162-2167. doi: 10.1007/s11999-013-3304-0
13. Wilkinson J.M., Stockley .I, Hamer A.J., Barrington N.A., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J. Orthop. Res.* 2003; 21(3): 529-534. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00236-X

Редкое сочетание сложного невуса с базально-клеточным раком пилоидной дифференцировки у пациента с синдромом гиперрастяжимых век. Клинико-морфологический случай

Креницына Е. А.¹

аспирант, кафедра глазных болезней

Федоров А. А.²

к.м.н, руководитель, лаборатория фундаментальных исследований в офтальмологии

1 – ФGAOУ BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

2 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Креницына Екатерина Аркадьевна; **e-mail:** eka-krin@mail.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Представлен клинический случай пациента с синдромом гиперрастяжимых век, которому была выполнена резекция нижнего века по поводу новообразования. Несмотря на большой объем удаленной ткани, наличие данного синдрома позволило закрыть дефект прямым сопоставлением краев раны. Таким образом, у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век имеется преимущество при проведении пластических операций в глазничной области по поводу удаления новообразований в большом объеме без применения сложных методик.

Ключевые слова: синдром гиперрастяжимых век, базально-клеточный рак, сложный невус, пластика век

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-11-17

Для цитирования: Креницына Е. А., Федоров А. А. Редкое сочетание сложного невуса с базально-клеточным раком пилоидной дифференцировки у пациента с синдромом гиперрастяжимых век. Клинико-морфологический случай. *Медицина* 2020; 8(3): 11-17.

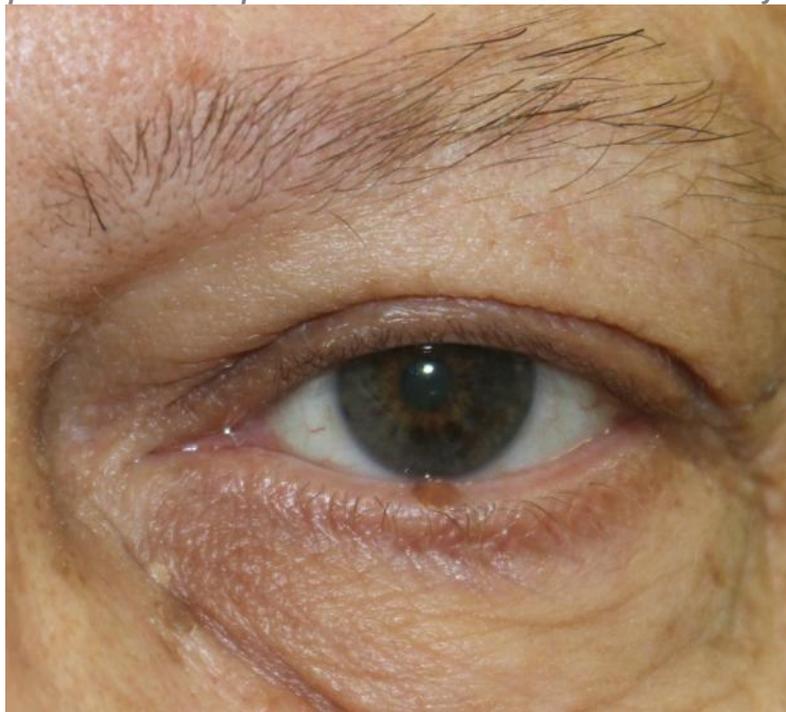
Синдром гиперрастяжимых век (СГВ) (в англоязычной литературе – Floppy eyelid syndrome) – состояние, при котором веки становятся сверхэластичными, легко растягиваются и могут спонтанно выворачиваться во время сна. Впервые данное заболевание было описано в 1981 году [1] у мужчин среднего возраста с избыточным весом, однако в дальнейшем было показано, что СГВ также может возникать у молодых пациентов, включая женщин и детей [2]. Пациенты с СГВ обычно предъявляют неспецифические жалобы, которые сопровождаются многообразием сопутствующих клинических признаков [3]. Симптомы этого заболевания схожи с другими состояниями, проявления могут быть атипичными, патология век не всегда очевидна, поэтому пациенты, как правило, долгое время не обращаются к офтальмологам, а

поликлинические врачи часто ставят ошибочный диагноз и назначают некорректную терапию. Клиническая картина включает в себя изменения со стороны конъюнктивы: папиллярный конъюнктивит и кератинизацию эпителия; роговицы: точечная кератопатия; век: птоз, гиперпигментация кожи век, дерматохалазис, выворот, птоз ресниц [4,5]. Во многих работах указывается на частое сочетание СГВ с ночным апноэ [6,7]. Многообразие сопутствующих клинических проявлений может «маскировать» и затруднять диагностику СГВ. Возможными предрасполагающими факторами СГВ могут являться избыточный вес, эндокринные нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы. Таким образом, синдром гиперрастяжимых век представляет непосредственный интерес, прежде всего для практической офтальмологии.

Клинический случай

Пациент Л., 64 года обратился в НИИ глазных болезней с жалобами на беспокоящее его кожное новообразование нижнего века левого глаза. Со слов пациента, вышеперечисленные жалобы появились 5 лет назад, в течение последних нескольких месяцев образование медленно увеличивалось в размере. Пациенту было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включая пальпацию регионарных лимфатических узлов. При наружном осмотре обращали на себя внимание: избыточная кожа верхних век, частичный птоз верхних век, птоз ресниц. При выполнении тракции в верхне-височном направлении верхнее веко легко оттягивались, при этом обнажалась проминирующая, слегка гиперемированная конъюнктива верхнего века. При осмотре выявлено пигментированное новообразование с четкими границами и размером 5x5 мм, предположительно, доброкачественного генеза, в центральной части нижнего века левого глаза (рис. 1).

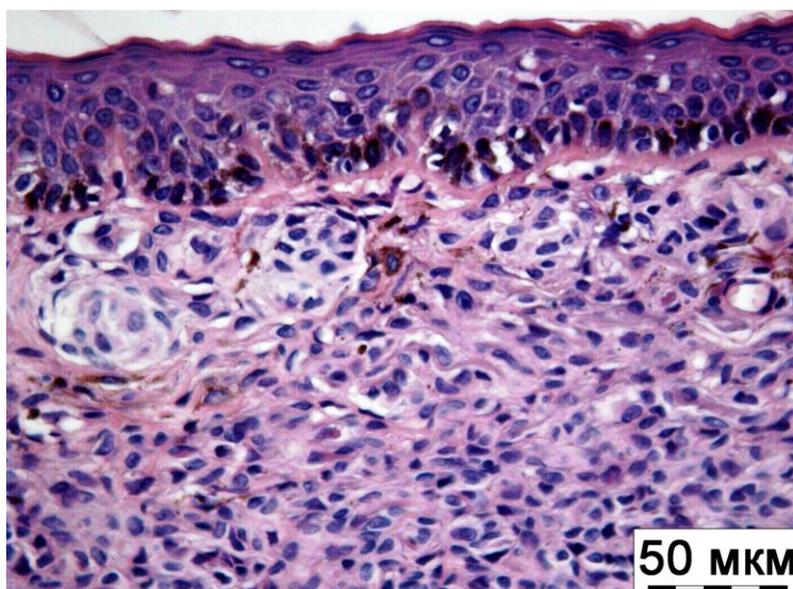
Рис. 1. Пигментированное новообразование нижнего века левого глаза у пациента с СГВ.



Пациенту была выполнена радиоволновая полнослойная резекция нижнего века в пределах здоровых тканей, отступя от видимых границ новообразования 3 мм с последующей пластикой дефекта. При стандартной технике сопоставления краев дефекта пинцетами диастаз составил 4 мм. Материал был направлен на гистологическое исследование в патоморфологический кабинет НИИ ГБ.

При гистологическом исследовании как на границе дермы и эпидермиса, так и в толще дермы на разной глубине были выявлены компактные массы невусных клеток, содержащих зерна меланина, что характеризует данное состояние как сложный (смешанный) невус (рис. 2).

Рис. 2. Картина сложного невуса. Меланинсодержащие невусные клетки располагаются как в дерме, так и на границе с эпидермисом. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином.



Кроме того, визуализировались комплексы мелких, интенсивно окрашенных клеток с характерной пилоидной дифференцировкой (рис. 3). При большем увеличении гнезда невусных клеток в пограничной дерме содержали небольшое количество пигмента. Сложный невус является переходной формой между пограничным и интрадермальным и имеет, в отличие от пограничного, обычно низкий малигнизующий потенциал.

При большем увеличении по периферии пилоидных структур различали один слой высоких призматических клеток в виде частокола, которые по мере приближения к центру клетки становились более крупными и светлыми, нередко с явлениями кератинизации в центральных отделах. Подобные высокодифференцированные образования относят к базальноклеточному раку с пилоидной дифференцировкой (син. трихобазалиома).

Рис. 3. Комплексы клеток в дерме с характерной пилоидной дифференцировкой и явлениями кератинизации в центральных отделах. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином.



Обсуждение

Приведенный клинический случай свидетельствует, во-первых, о редком сочетании одновременно двух патологических процессов: сложного невуса и базалиомы. Удаление этого сочетанного новообразования имело последствием наличие достаточно большого дефекта тканей века. Однако наличие третьего патологического состояния – синдрома гиперрастяжимых век – позволило закрыть дефект прямым сопоставлением тканей век. До сих пор нет единой точки зрения на патогенез синдрома гиперрастяжимых век. Предполагают, что в основе процесса лежат дегенеративные изменения эластических волокон в тарзальной пластинке в результате повышения активности эластолитических матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-7 и MMP-9 [8]. Другая теория предполагает, что хроническая механическая травма (постоянное трение века о подушку во время спонтанного выворачивания верхнего века во время сна) является основным этиопатогенетическим фактором развития СГВ [1,8]. Как известно, БКР может развиваться de novo или реже на участках кожи, поврежденных химическими, термическими и другими факторами. Мы предполагаем, что длительное механическое воздействие могло быть фактором риска развития БКР у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век. Что касается развития БКР на фоне невуса, то нам удалось найти лишь несколько аналогичных случаев [9,10]. Также есть несколько сообщений, описывающих случай развития БКР на фоне невуса сальных желез Ядассона, который является врожденной патологией [11]. Как известно, основной проблемой после резекции века является реконструкция дефекта. Существуют различные методики закрытия дефекта века, выбор которых зависит от таких параметров как размер и локализация новообразования. Немаловажную роль также

играет эластичность и растяжимость тканей век и периокулярной области. Таким образом, у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век, как минимум, имеется одно преимущество – отсутствие необходимости применения сложных пластик, например, при удалении новообразований век. При осмотре пациента через 6 месяцев достигнут хороший функциональный и косметический результат, положение нижнего века правильное, ряд ресниц достаточно ровный, выемка заднего ребра в области операции отсутствует. Рецидива новообразований (сложного невуса и трихобазалиомы) на этом сроке не отмечено.

Литература

1. Culbertson W.W., Ostler H.B. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92(4): 568-75.
2. Hammersmith, K. M., Nagra, P. K. The Associations of Floppy Eyelid Syndrome: A Case Control Study. *Yearbook of Ophthalmology.* 2011; 117-119.
3. Parunovic A. Floppy eyelid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67(4): 264-6. doi:10.1136/bjo.67.4.264
4. Sredkova, M.I. Clinical Investigations: Lash Ptosis as a Characteristic Sign of Floppy Eyelid Syndrome. *Folia Medica* 2014; 56(3), 170-174. doi: 10.2478/folmed-2014-0024
5. Netland P.A., Sugrue S.P., Albert D.M. et al. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 174-81. doi:10.1016/s0161-6420(94)31368-6
6. McNab A.A. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1997; 13(2): 98-114. doi: 10.1097/00002341-199706000-00005
7. Young T.T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(9): 1217-39. doi:10.1164/rccm.2109080
8. Schlotzer-Schrehardt U., Stojkovic M., Hofmann-Rummelt C. et al. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 694-704. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.031.
9. Lee C.C., Lai H.T., Kuo Y.R., Lee S.S., Lai CS. Floppy eyelid syndrome: an unfamiliar entity for plastic surgeons. *Ann Plast Surg* 2018; 80-6. doi: 10.1097/SAP.0000000000001311.
10. Takeshi N., Kohei N., Takaaki H. et al. A case of basal cell carcinoma with a neighbouring melanocytic nevus: dermoscopic features. *European Journal of Dermatology* 2017; 4: 441-2.
11. Viana A., Aguinaga F., MarinhoBasal F., et al. Cell Carcinoma Arising on a Verrucous Epidermal Nevus: A Case Report *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 20-24.
12. Молочков В.А., Марди Ш. К развитию базалиомы на фоне невуса сальных желез Ядассона. *Альманах клинической медицины* 2007; (15): 232-235.

A Rare Combination of a Complex Nevus with Basal Cell Carcinoma of Piloid Differentiation in a Patient with Hyper-Extensible Eyelid Syndrome. Clinical and Morphological Case

Krinitzyna E. A.¹

Postgraduate, Chair for Ophthalmology

Fedorov A. A.²

MD, PhD, Head, Laboratory for Basic Research in Ophthalmology

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

2 – Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Krinitzyna Ekaterina; e-mail: eka-krin@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

A clinical case of a patient with floppy eyelid syndrome who underwent a resection of the lower eyelid for a neoplasm is presented. Despite of the large volume of tissue removed and given his current state, it was possible to close the defect by direct tissue matching. Thus, patients with floppy eyelid syndrome have an advantage in case of removal of large volume neoplasms, which in the future do not require the use of complex plastics.

Keywords: floppy eyelid syndrome, basal cell carcinoma, compound nevus, eyelid plastic

References

1. Culbertson W.W., Ostler H.B. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92(4): 568-75.
2. Hammersmith, K. M., Nagra, P. K. The Associations of Floppy Eyelid Syndrome: A Case Control Study. *Yearbook of Ophthalmology* 2011; 117-119.
3. Parunovic A. Floppy eyelid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67(4): 264-6. doi:10.1136/bjo.67.4.264
4. Sredkova, M.I. Clinical Investigations: Lash Ptosis as a Characteristic Sign of Floppy Eyelid Syndrome. *Folia Medica* 2014; 56(3), 170-174. doi: 10.2478/foimed-2014-0024
5. Netland P.A., Sugrue S.P., Albert D.M. et al. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 174-81. doi:10.1016/s0161-6420(94)31368-6
6. McNab A.A. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1997; 13(2): 98-114. doi: 10.1097/00002341-199706000-00005
7. Young T.T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(9): 1217-39. doi:10.1164/rccm.2109080
8. Schlotzer-Schrehardt U., Stojkovic M., Hofmann-Rummelt C. et al. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 694-704. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.031.
9. Lee C.C., Lai H.T., Kuo Y.R., Lee S.S., Lai CS. Floppy eyelid syndrome: an unfamiliar entity for plastic surgeons. *Ann Plast Surg* 2018; 80-6. doi: 10.1097/SAP.0000000000001311.

10. Takeshi N., Kohei N., Takaaki H. et al. A case of basal cell carcinoma with a neighbouring melanocytic nevus: dermoscopic features. *European Journal of Dermatology* 2017; 4: 441-2.
11. Viana A., Aguinaga F., MarinhoBasal F., et al. Cell Carcinoma Arising on a Verrucous Epidermal Nevus: A Case Report *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 20-24.
12. Molochkov V.A., Mardi Sh. K razvitiyu bazaliomy na fone nevusa sal'nyh zhelez Yadassona [To the development of basal cell carcinoma against the background of the nevus of the Jadassohn sebaceous glands]. *Al'manah klinicheskoy mediciny [Almanac of Clinical Medicine]*2007; (15): 232-235 (In Russ.)

Роль уменьшения. Меньший размер порций в борьбе с избыточным весом

Ханферьян Р. А.

д.м.н., профессор, кафедра иммунологии и аллергологии

Радыш И. В.

д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной работе

Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Ханферьян Роман Авакович; **e-mail:** khanfer1949@gmail.com

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

На протяжении десятилетий размеры порций в упакованных и неупакованных продуктах постоянно увеличивались. Это не только влияет на потребляемые калории, но и сдвигает наше представление о «нормальных» размерах порций. Уменьшение размеров упаковки может внести существенный вклад в снижение потребления энергии и, следовательно, в борьбу с избыточным весом. В большой степени это актуально в отношении сладких безалкогольных напитков, содержащих около 10 % сахара, таким образом, порция 500 мл содержит около 50 г сахара, что составляет 200 % рекомендованной ВОЗ дневной порции в 25 г.

Ключевые слова: порция, калории, избыточный вес, ожирение

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-18-24

Для цитирования: Ханферьян Р. А., Радыш И. В. Роль уменьшения. Меньший размер порций в борьбе с избыточным весом. *Медицина* 2020; 8(3): 18-24.

Несмотря на то, что прошло чуть более 15 лет, многие, вероятно, все еще могут вспомнить «Super Size Me». Документальный фильм американского режиссера Моргана Спурлока, основанный на своеобразной самооценке, появился в 2004 году, в то время, когда тенденция к все большим порциям достигла нового пика не только в известных американских сетях быстрого питания [1], но и в отечественных супермаркетах и сети общественного питания.

Краеугольный камень роста размеров порций был заложен в США в середине прошлого века. В поисках способов увеличить доходность сети кинотеатров Дэвид Уоллерштейн в 1967 году придумал идею предложить еще больший вариант, помимо обычной в то время стандартной порции попкорна. Его расчет заключался в том, что посетители были более склонны покупать одну большую порцию попкорна, чем две стандартные порции [2]. Уже тогда людям было неприятно выглядеть ненасытными, покупая две порции вместо одной. Операторы кинотеатров, в свою очередь, получали больше прибыли с новым вариантом, поскольку дополнительные затраты на продукт и упаковку не сильно

расли при большей порции. Счет пошел вверх, посетители кинотеатров с удовольствием приняли новую, большую порцию, а чуть позже концепция «Supersizing» была успешно реализована и у Mcdonald's, нового работодателя Дэвида Уоллерштейна, в виде большей порции картофеля фри. В США ассортимент больших порций в супермаркетах с 1970 года вырос в десять раз, а в ресторанах порции и сама поверхность тарелки возросла с 1960 года почти на треть [3,4,5]. История получила свое продолжение: практически все компании в области продуктов питания и гастрономии с течением времени переняли тенденцию к большим размерам порций и соответствующим образом скорректировали свое предложение, будь то огромный шницель, 300 г плитка шоколада или 3-х литровая бутылка газированной воды.

Проблемой в постоянном увеличении размеров порций является не их существование как таковое, а тот факт, что потребители относительно быстро воспринимают новые, большие размеры порций как адекватное, пригодное для личного потребления количество. Это адаптированное и искаженное восприятие в литературе, соответственно, называется «искажением порции» [6]. В научных исследованиях было показано, что потребление больших размеров порций приводит к увеличению потребления пищи и, следовательно, калорий. Для этого прослеживаемого эффекта, который, однако, в меньшей степени известен потребителю, ученые создали термин «эффект размера порции» (PSE). PSE не делает существенной разницы между социально-экономическими группами или между информированными потребителями и потребителями, не заинтересованными в питании [7,8]. Поскольку PSE свидетельствует о повышенном потреблении калорий, связанном с болезненным избыточным весом (ожирением), он является предметом научных исследований, в которых делаются попытки найти способы предотвратить дальнейшее распространение ожирения [9,10].

Во всем мире число людей, страдающих ожирением, в период с 1975 по 2016 год практически утроилось. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает, что в 2016 году почти два миллиарда взрослых имели избыточный вес, из них 650 миллионов страдали ожирением. Таким образом, в это время страдали ожирением около 13% взрослого населения мира [11]. Несмотря на то, что причины возникновения болезненного избыточного веса разнообразны и сложны, центральную роль играет чрезмерное потребление калорий, что признается не только профессионалами, но и ВОЗ [12,13]. Также актуальной является рекомендация регионального бюро ВОЗ по Европе следить за размерами порций при приготовлении пищи в домашних условиях и, при возможности, уменьшать их [14]. Меры самоизоляции и домашнего карантина, введенные во многих странах мира в условиях пандемии COVID-19, привели к тому, что потребность в калорийности рациона, как правило, ниже, чем обычно, и поэтому риск увеличения веса от слишком больших порций дополнительно повышен. Но даже без влияния вирусных пандемий ожирение является и остается одной из самых больших проблем для человечества. Таким образом, болезненное ожирение уже сейчас входит в число трех крупнейших факторов социального стресса и наносит не только физические страдания непосредственно пострадавшим, но и экономический ущерб всей системе

здравоохранения. В обзоре «Overcoming Obesity: Initial Economic Assessment», опубликованном McKinsey Global Institute в 2014 году [15], глобальные экономические последствия, связанные с ожирением, оцениваются примерно в 2000 миллиардов долларов, что сопоставимо с последствиями от потребления табака и вооруженных конфликтов, включая войну и террор. По оценкам McKinsey Global Institute, при постоянном увеличении числа случаев в 2030 году чуть менее половины всех взрослых людей во всем мире будут страдать ожирением.

Упомянутая публикация McKinsey Global Institute, обсуждает сокращение размера порции (контроль порции), как весьма эффективную меру. Институт пришел к выводу, что контроль порций является наиболее эффективной мерой борьбы с избыточным весом и ожирением, гораздо более эффективной, чем законодательные запреты, введение налогов, ограничения рекламы или расширение маркировки продуктов питания [10]. Психологическая сторона влияния уменьшения размера порций, как отмечалось в [15], заключается в том, что даже осознающие проблему избыточного потребления люди нуждаются в помощи, которую предоставляет возможность выбора меньших порций. Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) также указывает на важность меньших размеров порций в своем недавно опубликованном отчете об ожирении «The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention» [16]. Мета-анализ исследований размеров порций, опубликованный в 2014 году, пришел к выводу, что удвоение размера порции в среднем приводит к увеличению количества потребления на 35%. Этот эффект, как правило, более выражен на меньших порциях, чем на больших [17]. В исследовательской работе, опубликованной в 2019 году о влиянии уменьшенных размеров порций в отношении сладких безалкогольных напитков, было показано, что ограничение размера порции до 250 мл может внести важный вклад в профилактику ожирения [18].

В последние годы было проведено много исследований на тему размеров порций. Ученые и власти согласны с тем, насколько важны меньшие размеры порций для сокращения потребления калорий. Это, в первую очередь, относится к непосредственной возможности потребления, то есть, если, например, 250 мл банка сладкого напитка выпивается вместо альтернативы 500 мл. Вдвое меньшая банка содержит вдвое меньше сахара и, соответственно, калорий. Если говорить о безалкогольных энергетических напитках, то помимо сахара, у экспертов определенную озабоченность вызывает кофеин. При средней концентрации кофеина в энергетиках 280-300 мг на литр, 250 мл банка содержит 70-80 мг кофеина, что не является проблемой даже для уязвимых групп населения, таких, как дети и беременные женщины. В то же время вдвое большая банка 500 мл содержит кофеин в количестве 150-160 мг, что сравнимо с национальной максимальной дневной нормой 150 мг [23].

Но, по-видимому, есть и среднесрочный, чрезвычайно положительный эффект меньших размеров порций: эффект нормирования. Последние научные результаты показали, что воздействие меньших размеров порций (по сравнению с большими размерами порций)

запускает у испытуемых некий механизм перекалибровки и определяет, что будет восприниматься как «нормальный размер порции» в будущем. Это влияние нормирования в свою очередь, оказывает долгосрочное влияние на выбор и потребление пищи и соответственно калорий [19,20,21].

Время «Super Size Me» в ЕС уже уходит в прошлое, хотя ту или иную крупногабаритную версию напитка или продукта питания все еще можно купить, как и обнаружить в ресторанах. Что касается Российской Федерации, то идея ограничения размера порций по-прежнему актуальна. Надо отметить недостаточную популярность этой меры, несмотря на имеющиеся отечественные научные данные и рекомендации [22].

С точки зрения политики здравоохранения было бы крайне необходимо принять меры по поощрению меньших размеров порций, чтобы потребители могли лучше контролировать потребление калорий и в идеале устойчиво сокращать эффекты нормирования. Научные данные о положительном влиянии меньших размеров порций убедительны, и, таким образом, необходимо найти способ продолжать продвигать разворот тенденции в размерах порций с тем, чтобы меньшая порция стала нормой.

Литература

1. BK's King-sized burger. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://news.foodfacts.info/2005/12/bks-kong-sized-burger.html>. (дата обращения 22.04.2020).
2. Independent UK. Supersized: Why Our Portion Sizes Are Ballooning. June 2012. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.independent.co.uk/life-style/food-and-drink/features/supersized-why-our-portion-sizes-are-ballooning-7852014.html> (дата обращения 22.04.2020).
3. Young L.R., Nestle M. Expanding portion sizes in the US marketplace: Implications for nutritional counseling. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 231-234.
4. Young L.R. The Portion Teller: Smart size Your Way to Permanent Weight Loss. New York, NY: Morgan Road Books; 2005.
5. Schwartz J., Byrd-Bredbenner C. Portion distortion: Typical portion sizes selected by young adults. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106: 1412-1418.
6. Hetherington M.M., Blundell-Birtill P., Caton S.J., Cecil J.E., Evans C.E., Rolls B.J., Tang T. Understanding the science of portion control and the art of downsizing. *Proc Nutr Soc.* 2018 Aug; 77 (3): 347-355.
7. Wansink B., Van Ittersum K., Painter J.E. Ice cream illusions: Bowls, spoons and self-served portion sizes. *Am J Prev Med.* 2006; 31: 240-243.
8. Colapinto C.K., Fitzgerald A., Taper L.J., Veugelers P.J. Children's preference for large portions: Prevalence, determinants, and consequences. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107: 1183-1190.
9. Zuraikat F.M., Smethers A.D., Rolls B.J. Potential moderators of the portion size effect. *Physiol Behav.* 2019 May 15; 204: 191-198.

10. Rogers P.J. Combating Excessive Eating: A Role for Four Evidence-Based Remedies. *Obesity (Silver Spring)* 2018 Oct; 26 Suppl 3: S18-S24.
11. World Health Organization. Obesity and Overweight. March 2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (дата обращения 22.04.2020).
12. Marteau T.M., Hollands G.J., Shemilt I., Jebb S.A. Downsizing: policy options to reduce portion sizes to help tackle obesity. *BMJ* 2015 Dec 2; 351: h5863.
13. World Health Organization. Facts on Obesity. Februar 2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity> (дата обращения 22.04.2020).
14. Food and nutrition tips during self-quarantine. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine> (дата обращения 22.04.2020).
15. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, et al. Overcoming obesity: an initial economic assessment. A discussion paper by the McKinsey Global Institute. November 2014. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity> (дата обращения 22.04.2020).
16. OECD, The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, 2019 *doi:* 10.1787/67450d67-en.
17. Zlatevska N., Dubelaar C., Holden S. Sizing Up the Effect of Portion Size on Consumption: A Meta-Analytic Review. *J Mark.* 2014; 78: 140-154
18. Cleghorn C., Blakely T., Mhurchu C.N., Wilson N., Neal B., Eyles H. Estimating the health benefits and cost-savings of a cap on the size of single serve sugar-sweetened beverages. *Prev Med.* 2019 Mar; 120: 150-156.
19. Robinson E., Kersbergen I. Portion size and later food intake: evidence on the "normalizing" effect of reducing food portion sizes. *Am J Clin Nutr.* 2018 Apr 1; 107 (4): 640-646.
20. Robinson E., Henderson J., Keenan G.S., Kersbergen I. When a portion becomes a norm: Exposure to a smaller vs. larger portion of food affects later food intake. *Food Qual Prefer.* 2019 Jul; 75: 113-117.
21. Raghoebar S., Haynes A., Robinson E., Kleef E.V., Vet E. Served Portion Sizes Affect Later Food Intake Through Social Consumption Norms. *Nutrients.* 2019 Nov 20; 11 (12). pii: E2845
22. Методические рекомендации 2.3.0171-20. Специализированный рацион питания для детей и взрослых, находящихся в режиме самоизоляции или карантина в домашних условиях в связи с COVID-19. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2020. 34 с.
23. Методические рекомендации 2.3.1.1915-04. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2004. 46 с.

The Role of Reduction. Smaller Portion Sizes to Fight Overweight

Hanfer'yan R. A.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Immunology and Allergology

Radysh I. V.

Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Academic Affairs

Institute of Medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Roman A. Hanfer'yan, **e-mail:** khanfer1949@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

For decades, portion sizes in packaged and unpackaged foods have been growing steadily. This not only affects amount of calories consumed, but also shifts our perception of "normal" serving sizes. Reducing the size of the package can make a significant contribution to the reduction of energy consumption and, hence, in fight against excess weight. This is especially true for sugary soft drinks containing about 10% sugar, so a 500 ml serving contains about 50 g of sugar, which makes up 200% of the WHO recommended 25 g daily serving.

Keywords: serving, calory, overweight, obesity

References

1. BK's King-sized burger. Available at: <http://news.foodfacts.info/2005/12/bks-kong-sized-burger.html>. Assessed: 22.04.2020.
2. Independent UK. Supersized: Why Our Portion Sizes Are Ballooning. June 2012. Available at: <https://www.independent.co.uk/life-style/food-and-drink/features/supersized-why-our-portion-sizes-are-ballooning-7852014.html> Assessed: 22.04.2020.
3. Young L.R., Nestle M. Expanding portion sizes in the US marketplace: Implications for nutritional counseling. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 231-234.
4. Young L.R. The Portion Teller: Smart size Your Way to Permanent Weight Loss. New York, NY: Morgan Road Books; 2005.
5. Schwartz J., Byrd-Bredbenner C. Portion distortion: Typical portion sizes selected by young adults. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106: 1412-1418.
6. Hetherington M.M., Blundell-Birtill P., Caton S.J., Cecil J.E., Evans C.E., Rolls B.J., Tang T. Understanding the science of portion control and the art of downsizing. *Proc Nutr Soc.* 2018 Aug; 77 (3): 347-355.
7. Wansink B., Van Ittersum K., Painter J.E. Ice cream illusions: Bowls, spoons and self-served portion sizes. *Am J Prev Med.* 2006; 31: 240-243.
8. Colapinto C.K., Fitzgerald A., Taper L.J., Veugelers P.J. Children's preference for large portions: Prevalence, determinants, and consequences. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107: 1183-1190.
9. Zuraikat F.M., Smethers A.D., Rolls B.J. Potential moderators of the portion size effect. *Physiol Behav.* 2019 May 15; 204: 191-198.

10. Rogers P.J. Combating Excessive Eating: A Role for Four Evidence-Based Remedies. *Obesity (Silver Spring)* 2018 Oct; 26 Suppl 3: S18-S24.
11. World Health Organization. Obesity and Overweight. March 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Assessed: 22.04.2020.
12. Marteau T.M., Hollands G.J., Shemilt I., Jebb S.A. Downsizing: policy options to reduce portion sizes to help tackle obesity. *BMJ* 2015 Dec 2; 351: h5863.
13. World Health Organization. Facts on Obesity. Februar 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity> Assessed: 22.04.2020.
14. Food and nutrition tips during self-quarantine. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine> Assessed: 22.04.2020.
15. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, et al. Overcoming obesity: an initial economic assessment. A discussion paper by the McKinsey Global Institute. November 2014. Available at: <http://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity> Assessed: 22.04.2020.
16. OECD, The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, 2019 doi: 10.1787/67450d67-en.
17. Zlatevska N., Dubelaar C., Holden S. Sizing Up the Effect of Portion Size on Consumption: A Meta-Analytic Review. *J Mark.* 2014; 78: 140-154
18. Cleghorn C., Blakely T., Mhurchu C.N., Wilson N., Neal B., Eyles H. Estimating the health benefits and cost-savings of a cap on the size of single serve sugar-sweetened beverages. *Prev Med.* 2019 Mar; 120: 150-156.
19. Robinson E., Kersbergen I. Portion size and later food intake: evidence on the "normalizing" effect of reducing food portion sizes. *Am J Clin Nutr.* 2018 Apr 1; 107 (4): 640-646.
20. Robinson E., Henderson J., Keenan G.S., Kersbergen I. When a portion becomes a norm: Exposure to a smaller vs. larger portion of food affects later food intake. *Food Qual Prefer.* 2019 Jul; 75: 113-117.
21. Raghoobar S., Haynes A., Robinson E., Kleef E.V., Vet E. Served Portion Sizes Affect Later Food Intake Through Social Consumption Norms. *Nutrients.* 2019 Nov 20; 11 (12). pii: E2845
22. Metodicheskie rekomendacii 2.3.0171-20. Specializirovannyj racion pitaniya dlya detej i vzroslyh, nahodyashchih'sya v rezhime samoizolyacii ili karantina v domashnih usloviyah v svyazi s COVID-19. Moskva. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. [Methodical recommendations 2.3.0171-20. A specialized diet for children and adults in self-isolation or quarantine at home due to COVID-19. Moscow. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare.] 2020. (In Russ.)
23. Metodicheskie rekomendacii 2.3.1.1915-04. Rekomenduemye urovni potrebleniya pishchevyh i biologicheski aktivnyh veshchestv. Moskva. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. [Methodical recommendations 2.3.1.1915-04. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances. Moscow. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare.] 2004. (In Russ.)

Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Андреева Е. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Березина Е. И.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Егорова И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Медведева И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Согласно результатам ряда краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), никорандил не уступает по антиангинальной эффективности бета-блокаторам (ББ), блокаторам кальциевых каналов (БКК) и нитратам пролонгированного действия (НПД). Вместе с тем, в некоторых краткосрочных РКИ, а также в долгосрочном РКИ IONA (2002) показано, что антиангинальная эффективность никорандила в виде монотерапии и в комбинации с другими антиангинальными препаратами не отличается от плацебо. Способность никорандила снижать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, продемонстрированная в РКИ IONA, требует подтверждения в исследовании с более твердой первичной конечной точкой и сопутствующим лечением, которое соответствует современным рекомендациям по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами. Учитывая изложенное, а также принимая во внимание доказанную способность никорандила вызывать изъязвления желудочно-кишечного тракта, европейские эксперты в настоящее время рассматривают никорандил как препарат, уступающий по приоритетности выбора антиангинальным препаратам первой линии (ББ, БКК), а в ряде случаев – и препаратам второй линии (НПД, ивабрадину, ранолазину, триметазидину).

Ключевые слова: никорандил, стабильная стенокардия, эффективность, безопасность

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-25-47

Для цитирования: Бельдиев С. Н., Андреева Е. В., Березина Е. И., Егорова И. В., Медведева И. В., Платонов Д. Ю. Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии. *Медицина* 2020; 8(3): 25-47.

Введение

В 2019 г. опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС), в которых, как и в предыдущих рекомендациях по ведению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) 2013 г., антиангинальные препараты разделены на две линии: 1-я – бета-блокаторы (ББ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК); 2-я – нитраты пролонгированного действия (НПД), ивабрадин, никорандил, ранолазин и триметазидин [1,2]. При этом из приведенных в рекомендациях 2019 г. таблиц и схемы пошаговой долгосрочной антиишемической терапии следует, что активатор калиевых каналов с нитратоподобным действием никорандил теперь рассматривается экспертами ESC как препарат, уступающий по приоритетности выбора не только препаратам 1-й линии, но и НПД, а в некоторых ситуациях – и трем остальным препаратам 2-й линии [1].

Такой подход может представляться отечественному читателю недостаточно обоснованным, так как во многих отечественных публикациях подчеркивается, что никорандил – эффективный антиангинальный препарат, выгодно отличающийся от НПД отсутствием развития толерантности к его действию и выделяющийся среди всех препаратов 1-2-й линии доказанной способностью улучшать прогноз пациентов со стабильной стенокардией, что было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) IONA [3-15]. Некоторые отечественные исследователи даже полагают, что «с учетом сопутствующей патологии и лучшей переносимости при длительном приеме никорандил можно использовать в качестве препарата 1-й линии в лечении больных со стабильной стенокардией» [11].

В рекомендациях 2019 г. отсутствуют детальные объяснения того, почему эксперты ESC отводят никорандилу далеко не первую роль в антиангинальной терапии стабильной стенокардии. Тем не менее, на наш взгляд, европейский подход вполне оправдан, а представление о его недостаточной обоснованности обусловлено лишь тем, что в отечественной литературе не нашли должного отражения некоторые сведения об эффективности и безопасности никорандила, полученные как за рубежом, так и в России. Рассмотрим эти сведения подробно.

Исследования никорандила в Европе и США (1989-1994)

Незадолго до того, как в середине 90-х годов прошлого века никорандил был зарегистрирован в Великобритании, Франции, Германии и ряде других европейских стран, в этих странах были выполнены сравнительно небольшие по продолжительности и числу участников двойные слепые РКИ, в которых с помощью проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле или велоэргометре оценивалась

антиангинальная и антиишемическая эффективность монотерапии никорандилом у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (табл. 1) [16-22].

Таблица 1. Европейские предрегистрационные РКИ монотерапии никорандилом

Публикация	Страна	Число пациентов	Длительность, недели	Препарат сравнения	Доза, мг никорандил / контроль
Meany et al., 1989 [16]	Великобритания	46	2	плацебо	20-40 / –
Hughes et al., 1990 [17]	Великобритания	37	6	атенолол	20-40 / 50-100
Meeter et al., 1992 [18]	Нидерланды	77	6	пропранолол	20-40 / 120-240
Di Somma et al., 1993 [19]	Италия	20	6	метопролол	20-40 / 200
Ulvenstam et al., 1992 [20]	Швеция	58	8	нифедипин	20-40 / 40
Guermonprez et al., 1993 [21]	Франция	123	12	дилтиазем	20-40 / 180
Döring, 1992 [22]	Германия	126	4	ИСМН	40 / 40
Döring, 1992 [22]	Германия	66	6	ИСДН	20-40 / 30-60

ИСМН – изосорбида мононитрат; ИСДН – изосорбида динитрат

Исследования показали, что никорандил в дозе 10-20 мг 2 раза в день (р/д) по эффективности превосходит плацебо и не уступает ББ, БКК и НПД [16-22]. Наряду с этим в США было проведено аналогичное по дизайну РКИ (двойное слепое, продолжительность – 2 недели, число участников – 83, доза никорандила – 10 мг 2 р/д в 1-ю неделю, 20 мг 2 р/д – во 2-ю неделю), не выявившее преимуществ никорандила перед плацебо ни при повседневной активности, ни при выполнении ПДФН на тредмиле [23].

После того, как в 2009 г. никорандил был зарегистрирован в России (под торговым названием Коронель, измененном с 2012 г. на Кординик) [7], в отечественных журналах неоднократно появлялись работы, в которых со ссылкой на публикации с результатами европейских РКИ сообщалось, что по антиангинальной и антиишемической эффективности никорандил сопоставим с ББ, БКК и НПД [5, 14, 15, 24, 25]. В одной из отечественных работ, опубликованной в 2011 г. [4], приведены также сведения о британском РКИ, в котором никорандил сравнивался с плацебо:

«В клинических исследованиях была доказана антиангинальная, антигипертензивная и кардиопротективная эффективность никорандила, что обуславливает его существенные преимущества перед другими антиангинальными средствами. Так, было проведено двойное слепое исследование в параллельных группах пациентов со стабильной стенокардией напряжения, в котором после периода отмывки назначался никорандил в дозе 10 и 20 мг 2 раза в сутки. Контроль эффективности терапии проводили с помощью тредмил-теста по протоколу Брюса до приема препарата и через 2 ч после него. По результатам теста прием никорандила приводил к значимому увеличению общей продолжительности физической нагрузки и времени до появления стенокардии и

депрессии сегмента ST 1 мм и более. Максимальная мощность достигаемой нагрузки также увеличилась по сравнению с таковой в группе плацебо» [4].

Следует отметить, что содержание оригинальной публикации передано в отечественной работе недостаточно корректно. В британском РКИ двухнедельный прием никорандила, по сравнению с приемом плацебо, приводил к статистически значимому увеличению только времени до появления стенокардии [16]. Три других показателя (общая продолжительность физической нагрузки; время до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм; максимальная мощность достигаемой нагрузки) увеличивались при приеме никорандила в большей степени, чем при приеме плацебо, однако различия не достигали уровня статистической значимости, возможно, из-за сравнительно малого числа участников исследования (46 человек: плацебо – 13, никорандил 10 мг 2 р/д – 16, никорандил 20 мг р/д – 17) [16].

Несмотря на то, что американское РКИ в методологическом отношении не уступает британскому, а по числу участников (83 человека) превосходит последнее, сведения о нем не нашли отражения в отечественной литературе. Возможно, это вызвано тем, что в отличие от британского и остальных европейских РКИ, американское РКИ было представлено в периодической печати только в форме краткого резюме (абстракта), но не полнотекстовой статьи. Впрочем, последнее обстоятельство не помешало исследованию приобрести известность за рубежом: ссылки на абстракт встречаются в полнотекстовых зарубежных статьях, посвященных лечению стабильной ИБС [26-29], а в некоторых статьях подчеркивается, что результаты американского РКИ стали одной из причин, по которым никорандил так и не был зарегистрирован в США [30,31].

Австралийское исследование никорандила (1999)

В 1999 г. были опубликованы результаты австралийского двойного слепого РКИ, в котором так же, как в британском и американском РКИ, пациенты со стабильной стенокардией получали никорандил либо плацебо, а для оценки эффективности лечения использовалась ПДФН [27]. В отличие от предыдущих исследований, в австралийском РКИ изучалась эффективность никорандила не при монотерапии, а в комбинации с другим антиангинальным препаратом: все 24 участника в период исследования продолжали принимать назначенный ранее ББ или ритмурежающий БКК [27]. Вторым отличием был перекрестный дизайн исследования: каждый из 24 участников в течение 2 недель получал никорандил или плацебо, а затем, после недельного «отмывочного» периода, в течение еще 2 недель пациенту назначался препарат сравнения. И, наконец, в отличие от предыдущих РКИ, в австралийском исследовании ставилась задача проверить гипотезу о возможном развитии толерантности к никорандилу, учитывая, что его антиангинальные и антиишемические свойства обусловлены не только открытием калиевых каналов, но и нитратоподобным действием. С этой целью оценка эффективности никорандила

проводилась дважды. В 1-й день двухнедельного цикла пациент получал исследуемый препарат в стартовой дозе 20 мг, при этом до и после приема выполнялась ПДФН на велоэргометре. Далее прием препарата продолжался в течение 1-й недели по 10 мг 2 р/д и в течение 2-й недели – по 20 мг 2 р/д, а в последний (14-й) день цикла вновь выполнялась ПДФН до и после приема очередной дозы препарата [27].

Оказалось, что в 1-й день никорандил вызывал значительно более выраженный антиишемический эффект, чем плацебо: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ($T=1,0$), которое регистрировалось при выполнении ПДФН перед приемом никорандила, возрастало спустя 2 часа после приема дозы 20 мг в среднем на 1,61 минуты (мин), тогда как прием плацебо сопровождался приростом $T=1,0$ в среднем на 0,60 мин. Различия между никорандилом и плацебо, составлявшие в среднем чуть более минуты, были статистически значимы ($p<0,01$) [27]. Однако через 2 недели никорандил утрачивал свое преимущество перед плацебо: величина $T=1,0$, которая регистрировалась на 14-й день перед очередным приемом препарата, возростала спустя 2 часа после приема дозы 20 мг в среднем на 1,06 мин, а после приема плацебо – на 0,93 мин, и различия между никорандилом и плацебо (в среднем – 0,13 мин) уже не достигали уровня статистической значимости. Таким образом, гипотеза о возможном развитии толерантности к действию никорандила при его непрерывном («хроническом») приеме подтвердилась [27].

В последующие годы австралийское РКИ неоднократно упоминалось в зарубежных статьях, посвященных лечению стабильной стенокардии [28,32-34]. В 2006 г. вышли в свет рекомендации экспертов ESC по ведению стабильной стенокардии, в которых со ссылкой на публикацию 1999 г. отмечалось, что при «хроническом дозировании» (в оригинале: *chronic dosing*) может развиваться толерантность к антиангинальному действию никорандила [35]. В 2012 г. американские эксперты включили сведения об австралийском РКИ в рекомендации по ведению стабильной ИБС [36]. В разделе, содержащем краткую характеристику трех не зарегистрированных в США антиангинальных препаратов – никорандила, триметазидина, ивабрадина (последний был зарегистрирован позднее – в 2015 г. [37]), со ссылкой на публикацию 1999 г. сообщалось, что к никорандилу при «длительном дозировании» (в оригинале: «*long-term dosing*») может развиваться толерантность [36].

В отечественной литературе нам не удалось обнаружить ни одной публикации, в которой сообщалось бы об австралийском РКИ. В некоторых отечественных статьях со ссылкой на американские рекомендации 2012 г. по ведению стабильной ИБС приведены заимствованные оттуда сведения о никорандиле, однако присутствующая в оригинале фраза о возможном развитии толерантности к никорандилу в этих статьях отсутствует [6,24,25]. В опубликованных в 2015 г. российских рекомендациях по ведению хронической ИБС, а также в рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы утверждается, что

«никорандил не вызывает развития толерантности» [9,10]. Данное утверждение не подкреплено в рекомендациях ссылками на какие-либо литературные источники [9,10].

Британское исследование IONA (2002)

В 2002 г. были опубликованы основные результаты проведенного в Великобритании двойного слепого РКИ IONA, в котором 5126 пациентов со стабильной стенокардией получали в дополнение к стандартной антиангинальной терапии (ББ, БКК и/или НПД) никорандил по 20 мг 2 р/д либо плацебо [3]. Первичной конечной точкой исследования был выбран комбинированный показатель – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или незапланированная госпитализация по поводу «кардиальных болей в грудной клетке» (в оригинале «cardiac chest pain») [3].

За время наблюдения, составившее в среднем 1,6 года, в группе никорандила, по сравнению с группой плацебо, отмечалось статистически значимое снижение частоты первичной конечной точки, а также еще двух комбинированных показателей – «смерть от ИБС, нефатальный ИМ или нестабильная стенокардия» и «все сердечно-сосудистые события» (табл. 2) [3].

Таблица 2. Основные клинические исходы в РКИ IONA

Показатели	Никорандил (n = 2565)	Плацебо (n = 2561)	ОР (95% ДИ)	p
Смерть от ИБС, нефатальный ИМ или госпитализация по поводу кардиальных болей	337 (13,1%)	398 (15,5%)	0,83 (0,72-0,97)	0,014
Смерть от ИБС или нефатальный ИМ	107 (4,2%)	134 (5,2%)	0,79 (0,61-1,02)	0,068
Смерть от ИБС, нефатальный ИМ или нестабильная стенокардия	156 (6,1%)	195 (7,6%)	0,79 (0,64-0,98)	0,028
Все сердечно-сосудистые события	378 (14,7%)	436 (17,0%)	0,86 (0,75-0,98)	0,027
Смертность от всех причин	111 (4,3%)	129 (5,0%)	0,85 (0,66-1,10)	0,222

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда. Адаптировано из [3].

Несмотря на благоприятное влияние на прогноз, никорандил не продемонстрировал (табл. 3) преимуществ перед плацебо по влиянию на выраженность стенокардии, определяемую по функциональному классу (ФК) в соответствии с классификацией Канадского кардиоваскулярного общества (Canadian Cardiovascular Society).

Таблица 3. Функциональный класс стенокардии у пациентов в РКИ IONA

ФК стенокардии	Исходно, n (%)		В конце исследования, n (%)	
	никорандил	плацебо	никорандил	плацебо
I	671 (26%)	692 (27%)	985 (43%)	989 (43%)
II	1605 (63%)	1583 (62%)	1159 (50%)	1124 (49%)
III	272 (11%)	275 (11%)	162 (7%)	163 (7%)
IV	15 (1%)	9 (<1%)	9 (<1%)	15 (1%)

ФК – функциональный класс; n – количество пациентов. Адаптировано из [3].

Хотя ухудшение ФК регистрировалось у принимавших никорандил несколько реже, чем у принимавших плацебо, различия оказались слабо выраженными (22% и 24% случаев соответственно) и не достигали уровня статистической значимости: относительный риск (ОР) ухудшения ФК в группе никорандила, по сравнению с группой плацебо – 0,93, 95%-й доверительный интервал (ДИ) – 0,81-1,06; $p=0,26$ [3].

Поиск в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU показывает, что, начиная с 2009 г., в отечественных медицинских журналах было опубликовано несколько десятков статей, в которых говорится о выявленном в РКИ IONA благоприятном влиянии никорандила на прогноз больных со стабильным течением ИБС [38]. Лишь в единичных работах одновременно сообщается о том, что в РКИ IONA никорандил не продемонстрировал преимуществ перед плацебо по влиянию на ФК стенокардии. Так, в трех работах 2012-2013 гг. указано, что «к концу исследования прием никорандила не приводил к изменению ФК стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям» [24,25,39]. Еще в одной работе 2013 г. отмечается, что в РКИ IONA «лечение никорандилом не сопровождалось снижением симптомов, оцениваемых по Канадской классификации» [6].

Наряду с этим в некоторых отечественных статьях встречаются утверждения, исходя из которых можно прийти к ошибочному заключению о том, что в РКИ IONA никорандил превосходил плацебо по антиангинальной эффективности. Например, в работе 2014 г. об РКИ IONA говорится как об исследовании, «установившем способность препарата увеличивать физическую толерантность» [40]. В работе 2015 г. РКИ IONA охарактеризовано как исследование, в котором «доказано, что никорандил дает выраженный антиангинальный эффект у больных стабильной ИБС и снижает на 17% риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с приступами стенокардии ($p=0,014$), на 21% уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома» [8]. Союз «и» после первой части фразы создает впечатление, что никорандил оказывал и выраженный антиангинальный эффект, и благоприятное влияние на прогноз. Аналогичная неточность допущена также в работе 2019 г., в которой отмечается, что «активатор АТФ-зависимых калиевых каналов никорандил по результатам РКИ IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) продемонстрировал не только выраженный антиангинальный эффект, но и способность благоприятно влиять на прогноз заболевания и жизни у пациентов с ИБС» [41].

Мета-анализ исследований комбинированной антиангинальной терапии (2015)

В 2015 г. были опубликованы результаты мета-анализа 46 двойных слепых РКИ, продемонстрировавшие, что комбинация ББ с БКК, а также комбинация ББ либо БКК с одним из антиангинальных препаратов 2-й линии (НПД, ивабрадином, ранолазином или

триметазидином) превосходит монотерапию по влиянию на показатели ПДФН и/или клинические показатели (частоту приступов стенокардии в неделю, потребность в приеме быстродействующих нитратов) [42]. Вместе с тем, при поиске в базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановском центральном регистре клинических испытаний (Cochrane Central Register of Clinical Trials) авторы мета-анализа не обнаружили двойных слепых РКИ, в которых было бы показано, что комбинация ББ либо БКК с никорандилом обладает аналогичными преимуществами перед терапией одним антиангинальным препаратом [42].

Результаты мета-анализа нашли отражение в рекомендациях ESC по ведению ХКС (2019), в которых со ссылкой на публикацию 2015 г. отмечается, что для контроля симптомов стенокардии «несколько антиишемических препаратов 2-й линии (НПД, ранолазин, триметазидин и, в меньшей степени, ивабрадин) могут оказаться полезными в комбинации с ББ или БКК как терапия 1-й линии, в то время как о никорандиле таких данных нет» – в оригинале: «several second-line add-on anti-ischaemic drugs (long-acting nitrates, ranolazine, trimetazidine, and, to a lesser extent, ivabradine) may prove beneficial in combination with a beta-blocker or a calcium channel blocker as first-line therapy, while no data were available for nicorandil» [1].

В отличие от рекомендаций ESC, в отечественных работах, содержащих ссылки на мета-анализ 2015 г., не выделяется тот факт, что никорандил – единственный среди антиангинальных препаратов, чья эффективность в составе двухкомпонентной комбинации («препарат 1-й линии + препарат 1-й или 2-й линии») не была подтверждена результатами мета-анализа. Например, в отечественной статье 2019 г., освещающей основные положения рекомендаций ESC по ведению ХКС, со ссылкой на мета-анализ 2015 г. сообщается, что его результаты «подтвердили эффективность стартового назначения комбинации ББ и дигидропиридиновых БКК» [43], а вслед за этим приведена почти дословная цитата из рекомендаций ESC, но без заключительной фразы про никорандил:

«В этом же мета-анализе было продемонстрировано, что некоторые другие антиишемические препараты второй линии (нитраты длительного действия, ранолазин, триметазидин и, в меньшей степени, ивабрадин) могут быть эффективными в комбинации с ББ или БКК в качестве терапии первой линии» [43].

Еще более показательным примером является статья 2016 г., посвященная российскому исследованию никорандила КВАЗАР, в которой говорится следующее:

«Основные принципы терапии стабильно протекающей ИБС сформировались более 10 лет назад, однако до сих пор не прекращаются попытки повысить ее качество за счет добавления новых лекарственных препаратов. Не всегда эти попытки являются успешными, поэтому в настоящее время не менее актуальным представляется вопрос о рациональном использовании имеющихся препаратов с учетом накопленной ранее доказательной базы об их эффективности. В этом

отношении немалый интерес представляет использование никорандила – препарата, появившегося более 20 лет назад и доказавшего в ряде крупных исследований наличие у него не только выраженного антиангинального эффекта, но и способности положительно влиять на исходы заболевания» [44].

После фразы «Не всегда эти попытки являются успешными» в статье приведены ссылки на две работы, одна из которых – мета-анализ 2015 г. Поскольку далее в статье говорится о доказанном в крупных исследованиях выраженном антиангинальном эффекте никорандила, без непосредственного обращения к мета-анализу невозможно предположить, что он содержит совсем иные сведения о никорандиле.

Российское исследование КВАЗАР (2017)

В 2017 г. были опубликованы результаты российского двойного слепого РКИ КВАЗАР [45], которые стали своего рода ответом на констатированное в мета-анализе 2015 г. отсутствие доказательств антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила при его использовании в комбинации с препаратом 1-й линии. В РКИ КВАЗАР участвовали 120 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которые в дополнение к ББ (метопрололу по 50 мг 2 р/д) получали в течение 6 недель никорандил (в первые 2 недели – 10 мг 2 р/д, в последующие 4 недели – 20 мг 2 р/д) либо плацебо. Для оценки эффективности терапии выполнялась ПДФН на тредмиле – исходно (до начала приема никорандила или плацебо) и в конце 6-й недели лечения (перед приемом очередной дозы исследуемого препарата и спустя 1-1,5 часа после приема). Оценивались время до развития приступа стенокардии, время до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм (T=1,0) и общее время выполнения ПДФН [45].

Анализ изменений этих показателей под влиянием лечения выявил только одно статистически значимое отличие никорандила от плацебо. В подгруппах пациентов, у которых регистрировались ишемические изменения сегмента ST как исходно, так и в конце 6-й недели исследования, на фоне лечения никорандилом перед приемом очередной дозы отмечался прирост величины T=1,0 относительно исходного уровня, тогда как на фоне приема плацебо – некоторое ее снижение, при этом различия в динамике данного показателя между подгруппами никорандила и плацебо оказались статистически значимы [45]. Вместе с тем, спустя 1-1,5 часа после приема очередной дозы и в основной, и в контрольной группах наблюдался прирост всех трех показателей, включая T=1,0, относительно величин, зарегистрированных перед приемом, причем по степени прироста каждого из трех показателей, в том числе T=1,0, группы не отличались статистически значимо друг от друга [45].

Таким образом, в РКИ КВАЗАР был получен результат, аналогичный полученному ранее в австралийском РКИ (1999) [27], в котором в конце исследования никорандил после

приема очередной дозы (т.е. на теоретическом максимуме своего действия) не отличался статистически значимо от плацебо по способности вызывать прирост показателя $T=1,0$. Однако, в отличие от австралийских коллег, российские исследователи не стали включать соответствующие сведения в резюме работы, ограничившись указанием на то, что «в подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST на фоне приема препарата никорандила непосредственно перед очередным назначением отмечен существенный прирост продолжительности ПДФН до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p<0,05$)» [45].

Возможно, именно это способствовало тому, что в отечественных статьях, содержащих ссылки на публикацию 2017 г., говорится о продемонстрированной в РКИ КВАЗАР антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила [46-50]. В действительности же результаты ПДФН свидетельствуют либо об отсутствии преимуществ никорандила перед плацебо, так как при выполнении пробы через 6 недель лечения статистически значимые различия в пользу никорандила выявлены только для одного из трех зарегистрированных показателей и только перед приемом очередной дозы препарата, но не на теоретическом максимуме его действия, либо о том, что фармакодинамика никорандила как антиишемического препарата сложнее, чем предполагается, и ее оценка в описанной выше ПДФН через 1-1,5 ч после приема препарата, возможно, не отражает всей полноты достигнутого лечебного эффекта.

Решение ЕМА (2015)

Вслед за опубликованием в 2002 г. основных результатов британского РКИ IONA в ряде европейских стран, в том числе в Великобритании, были официально одобрены два показания к назначению никорандила: 1) профилактика и длительное лечение хронической стабильной стенокардии; 2) снижение риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с хронической стабильной стенокардией, имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска (перенесенный ИМ; выполненное ранее коронарное шунтирование; подтвержденная с помощью ПДФН или ангиографии ИБС, сочетающаяся с любым из следующих состояний – возраст более 65 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, документированное заболевание сосудов, гипертрофия или дисфункция левого желудочка) [51,52]. Основанием для одобрения второго показания стали результаты РКИ IONA [3] и использованные в нем критерии включения пациентов [53].

В 2015 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА) приняло решение сохранить только первое показание, изменив при этом его формулировку: «Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов в случае недостаточной эффективности или противопоказаний к применению или непереносимости антиангинальной терапии 1-й линии (такой как ББ и/или БКК)» [54].

В документе, размещенном на сайте ЕМА с июня 2015 г. [54], приведены следующие аргументы в пользу принятого решения.

Во-первых, статистическая значимость различий в частоте первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ или госпитализация по поводу кардиальных болей) в группах никорандила и плацебо, продемонстрированная в РКИ IONA, близка к пограничному уровню: $p=0,014$ (см. табл. 2 в разделе, посвященном исследованию IONA). При этом сама первичная конечная точка является слабой, поскольку включает критерий «госпитализация по поводу кардиальных болей», который недостаточно объективен для оценки способности препарата предупреждать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ИБС и стенокардией. При удалении этого критерия различия между группами никорандила и плацебо по частоте комбинированного показателя «смерть от ИБС или нефатальный инфаркт миокарда» становятся статистически незначимыми ($p=0,068$; табл. 2), что подтверждает слабость и нерелевантность первичной конечной точки [54].

Во-вторых, РКИ IONA проводилось в конце 90-х – начале 2000-х годов, когда стандарты медицинской помощи пациентам с ИБС существенно отличались от принятых в настоящее время, что не позволяет сделать вывод о профилактической эффективности никорандила у современных пациентов с ИБС и стенокардией [54].

И, наконец, начиная с 1997 г., в базе данных ЕМА зарегистрировано около 1300 сообщений об ассоциированных с приемом никорандила случаях изъязвлений различной локализации, преимущественно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также гениталий, кожи, глаз, в том числе с развитием серьезных и угрожающих жизни осложнений (кишечных кровотечений, перфораций кишечника) [54].

С учетом изложенного эксперты ЕМА приняли решение сохранить в инструкциях к препаратам никорандила, зарегистрированным в странах Евросоюза, только одно показание к применению, изменив его формулировку, а также включить в инструкции более подробные, чем раньше сведения о риске развития изъязвлений [54,55].

Следует добавить, что на момент выхода документа ЕМА еще не были обнародованы данные о частоте изъязвлений ЖКТ в РКИ IONA. Они появились только в 2016 г. [56], спустя 14 лет после опубликования основных результатов исследования [3]. Оказалось, что применение никорандила сопровождалось в РКИ IONA выраженным и статистически значимым увеличением риска изъязвлений ЖКТ (табл. 4), что подтвердило причинно-следственную связь между приемом препарата и развитием данного осложнения [56].

Таблица 4. Изъязвления ЖКТ, зарегистрированные в РКИ IONA

Показатели	Никорандил (n = 2565)	Плацебо (n = 2561)	ОР (95%-й ДИ)	p
Изъязвления во рту (oral ulceration)	5 (0,2%)	0 (0,0%)	–	0,074
Проктит и ректальное кровотечение	15 (0,6%)	3 (0,1%)	4,99 (1,45-17,22)	0,010
Дивертикулярная болезнь и дивертикулит	14 (0,6%)	3 (0,1%)	4,66 (1,34-16,19)	0,015
Итого	34 (1,3%)	6 (0,2%)	5,66 (2,38-13,45)	<0,001

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. Адаптировано из [38, 56].

В отличие от инструкций к европейским препаратам никорандила, инструкция к отечественному препарату Коронель, переименованному с 2012 г. в Кординик, уже с момента регистрации в 2009 г. включала только показания к его применению для симптоматического лечения, но не для снижения риска развития ОКС: 1) купирование приступов стенокардии; 2) профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами), а также в качестве монотерапии в случаях противопоказаний или непереносимости ББ или БКК [57]. Наряду с этим в первые годы после регистрации препарата в отечественных периодических изданиях иногда появлялись статьи, содержащие оценку результатов РКИ IONA, близкую к той, что впоследствии была дана в документе ЕМА 2015 г. Например, в двух работах, опубликованных в 2013 г., краткое описание результатов исследования сопровождалось следующим заключением:

«Необходимо подчеркнуть, что снижение частоты развития неблагоприятных исходов было в основном обусловлено менее высокой частотой развития менее тяжелых осложнений ИБС, но не смертностью или частотой развития ИМ, так что для более определенной оценки влияния терапии никорандилом на прогноз требуются дополнительные исследования» [24,25].

Вместе с тем, в отечественных статьях, опубликованных после 2015 г., аналогичные комментарии уже не встречаются, и поэтому приведенные в них результаты РКИ IONA могут восприниматься читателем как бесспорное доказательство способности никорандила улучшать прогноз больных со стабильной стенокардией.

Весьма скудно представлены в отечественной литературе и сведения об ulcerогенном действии никорандила [38]. При этом в течение 10 лет с момента регистрации в инструкции к препарату Коронель, а впоследствии в инструкции к препарату Кординик сообщалось лишь о том, что никорандил способен вызывать «стоматит (крайне редко)» [58]. Сравнительно полная информация об ulcerогенных эффектах никорандила, близкая к той, что была утверждена экспертами ЕМА в 2015 г., появилась в инструкции к препарату Кординик только с ноября 2019 г. [59]. Примечательно, что в августе 2019 г. в России зарегистрирован еще один препарат никорандила – Коревинте, в инструкции к которому, как и ранее в инструкциях к препаратам Коронель и Кординик, указано, что он может вызывать «стоматит (крайне редко)», но не приведено никаких иных сведений об ulcerогенном действии никорандила [60].

Не исключено, что перечисленные обстоятельства могли препятствовать формированию должной настороженности у отечественных врачей, и именно этим объясняется тот факт, что с 2009 г. в отечественной литературе не описано, а в наблюдательных исследованиях, даже таких сравнительно крупных и продолжительных, как НИКЕЯ, не выявлено ни одного случая изъязвлений, вызванных приемом никорандила [41]. В пользу данного предположения свидетельствует пример Японии, в которой никорандил внедрен в практику с 1984 г. [56]. Несмотря на широкое использование и 6-летнее

пострегистрационное наблюдательное исследование, охватившее около 15 тысяч пациентов, принимавших никорандил, его способность вызывать изъязвления оставалась незамеченной [61]. Лишь после того, как в конце 90-х годов в европейских странах были описаны первые случаи никорандил-индуцированных язв с локализацией в полости рта и данный побочный эффект привлек всеобщее внимание, в Японии, начиная с 2001 г., одна за другой стали появляться публикации с описанием аналогичных наблюдений [62].

Заключение

Результаты ряда краткосрочных РКИ больных стабильной стенокардией содержат противоречивую информацию о наличии или отсутствии у никорандила статистически значимых преимуществ перед плацебо по влиянию на показатели ПДФН как при его использовании в виде монотерапии, так и в комбинации с антиангинальными препаратами 1-й линии. Клинически важным обстоятельством является продемонстрированное в одном из этих исследований возможность развития толерантности к действию никорандила, возникающее уже в первые недели его приема. В долгосрочном РКИ IONA не обнаружено статистически значимых преимуществ никорандила перед плацебо по влиянию на ФК стенокардии при его использовании в составе комбинированной антиангинальной терапии. Способность никорандила снижать риск развития острых коронарных событий, установленная в РКИ IONA, требует подтверждения в исследовании с более твердой первичной конечной точкой и сопутствующей терапией, соответствующей современным подходам к ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами. В пострегистрационный период в зарубежных странах выявлены нередкие случаи изъязвлений различной локализации, ассоциированных с приемом никорандила, а способность препарата оказывать ulcerогенное действие на ЖКТ подтверждена и в РКИ IONA. Учитывая изложенное, соотношение польза/риск не позволяет рассматривать никорандил как антиангинальный препарат 1-й линии и требует от практического врача не характерной для других антиангинальных препаратов особой «ulcerогенной настороженности» при его применении в качестве препарата 2-й линии.

Литература

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314): 1269-75. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00678-5.
4. Малышева А.М., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Применение никорандила – препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами – у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2011; 83(9): 14-19.
5. Белоусов Ю.Б. Применение никорандила при сердечно-сосудистых заболеваниях и оптимизация схем его назначения. *Архивъ внутренней медицины* 2012; (1): 46-52. doi:10.20514/2226-6704-2012-0-1-46-52.
6. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца (новые американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца, 2012 г.). *РМЖ* 2013; 21(4): 170-174.
7. Нифонтов Е.М., Андреев Я.В. Применение открывателя АТФ-зависимых калиевых каналов никорандила для лечения ишемической болезни сердца. *Российский семейный врач* 2014; 18(3): 18-22.
8. Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2015; 55(2): 10-15.
9. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник* 2015; 10(3): 3-33.
10. Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал* 2015; (1): 6-52. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
11. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией. *Кардиология* 2016; 56(11): 12-17. doi: 10.18565/cardio.2016.11.12-17.
12. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. *Consilium Medicum* 2017; 19(1): 30-35.
13. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии. *Поликлиника* 2018; (5): 49-54.
14. Ханаи Ю., Мита М., Хисинума С., Сёдзи М. Систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности никорандила при непродолжительном лечении стабильной стенокардии в сравнении с β -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов. *Врач* 2019; 30(2): 60-67.
15. Сравнительный анализ эффективности и безопасности никорандила при лечении пациентов со стабильной стенокардией в сравнении с терапией β -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов (реферат). *РМЖ. Медицинское обозрение* 2019; 3(6): 24-30.
16. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., Coltart J., Griffith M., Maltz M.B., et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63(21): 66J-70J. doi: 10.1016/0002-9149(89)90208-7.
17. Hughes L.O., Rose E.L., Lahiri A., Raftery E.B. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66(7): 679-682. doi: 10.1016/0002-9149(90)91129-t.
18. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G., Bucx J.J., Henneman J.A., Kerker J.P., et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S59-S66. PMID: 1282178.

19. Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(1): 119-123. doi: 10.1007/BF00878320.
20. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., Gudbrandsson T., Hedbäck B., Höglund C., et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S67-S73. doi: 10.1097/00005344-199206203-00012.
21. Guernonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl B): 30-34. doi: 10.1093/eurheartj/14.suppl_b.30.
22. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S74-S81. doi: 10.1097/00005344-199206203-00013.
23. Thadani U., Strauss W., Glasser S.P., Frishman W., Burger A.J., Locker P.K., et al. Evaluation of antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil: results of a multicenter study. Abstracts of original contributions: 43rd Annual Scientific Session. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(2 Suppl 1): 276A. doi: 10.1016/S0735-1097(10)80315-8.
24. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Роль альтернативных подходов к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2013; (11): 84-89.
25. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Современные подходы к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Медицинский алфавит* 2013; 2(21): 15-20.
26. Goldschmidt M., Landzberg B.R., Frishman W.H. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(7): 559-572. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x.
27. Rajaratnam R., Brieger D.B., Hawkins R., Freedman S.B. Attenuation of anti-ischemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83(7): 1120-1124. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00025-9.
28. Thadani U. Can nicorandil treat angina pectoris effectively? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(4): 186-187. doi: 10.1038/ncpcardio0159.
29. Chaitman B.R., Sano J. Novel therapeutic approaches to treating chronic angina in the setting of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2007; 30(2 Suppl I): I25-I30. doi:10.1002/clc.20050.
30. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77(3): 265-284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.
31. Rousan T.A., Thadani U. Stable angina medical therapy management guidelines: A critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 18-22. doi: 10.15420/ecr.2018.26.1.
32. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004; 64(17): 1941-1955. doi:10.2165/00003495-200464170-00012.
33. Manolis A.J., Poulimenos L.E., Ambrosio G., Kallistratos M.S., Lopez-Sendon J., Dechend R., et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445-453. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.150.
34. Tarkin J.M., Kaski J.C. Nicorandil and long-acting nitrates: vasodilator therapies for the management of chronic stable angina pectoris. *Eur Cardiol* 2018; 13(1): 23-28. doi:10.15420/ecr.2018.9.2.

35. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. 2006. Available at: https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2006/guidelines_Angina_FT_2006.pdf. Accessed: 09/30/2020.
36. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
37. Fala L. Corlanor (Ivabradine), First HCN channel blocker, FDA approved for the treatment of patients with heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016; 9 (Spec Feature): 56-59. PMID:27668045.
38. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., Березина Е.И., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Отражение зарубежных данных об ульцерогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. *Медицина* 2019; 7(2): 40-58. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.
39. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8(3): 457-462. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-457-462.
40. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архивъ внутренней медицины* 2014; (2): 33-40. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-33-40.
41. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(5): 641-648. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
42. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7): 837-848. doi: 10.1177/2047487314533217.
43. Карпов Ю.А. Антиангинальная терапия: эволюция подходов в новых европейских рекомендациях. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2019; (4): 39-48. doi: 10.24411/2076-4189-2019-12173.
44. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2016; 56(10): 30-34. doi: 10.18565/cardio.2016.10.30-34.
45. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР. *Российский кардиологический журнал* 2017; (3): 97-103. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-97-103.
46. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Акимова А.В., Воронина В.П., Лерман О.В. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. *Российский кардиологический журнал* 2017; (9): 75-82. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
47. Минушкина Л. Антиангинальная терапия больных со стабильной стенокардией. *Врач* 2017; (5): 25-29.
48. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л., Аверьянова О., Романчиков А. Эффективность никорандила в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Врач* 2017; (12): 23-27.

49. Гостищев Р., Соболева Г., Самко А., Осиев А. Фармакологическое прекондиционирование. В фокусе – никорандил. *Врач* 2018; (8): 75-81.
50. Макаровская М.В., Рязанов А.С., Кудрявцев А.А., Капитонов К.И. Влияние никорандила на качество жизни и течение заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum* 2018; 20(10): 47-52. doi: 10.26442/2075-1753_2018.10.47-52.
51. Ramrakha P., Hill J. Oxford handbook of cardiology. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2012.
52. Ikorel (nicorandil) 10mg and 20mg tablets. Summary of product characteristics. Marketing authorisation holder: Sanofi-Aventis. Date of first authorisation / renewal of authorisation: 24 February 2009. Date of (partial) revision of text: 15 April 2011. Available at: http://products.sanofi.co.uk/ikorel_SPC.pdf. Accessed: 09/30/2020.
53. IONA Study Group. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart* 2001; 85(6): E9. doi: 10.1136/heart.85.6.e9.
54. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Assessment report. First published: 30/06/2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report_en.pdf. Accessed: 09/30/2020.
55. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Summary of product characteristics, labelling and package leaflet. Last updated: 30/06/2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-annex-iii_en.pdf. Accessed: 09/30/2020.
56. Pisano U., Deosaran J., Leslie S.J., Rushworth G.F., Stewart D., Ford I., et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther* 2016; 33(3): 320-344. doi: 10.1007/s12325-016-0294-9.
57. Лупанов В.П. Применение никорандила – активатора калиевых каналов – в лечении больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача* 2011; (8): 44-48.
58. Петрова Е.Д., Платонова М.Д., Бельдиев С.Н., Егорова И.В. Описание ulcerогенных эффектов никорандила в европейской и отечественной инструкциях по медицинскому применению препарата. Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Тверь, 22 сентября 2018 г.). Тверь, 2019. С. 314-317.
59. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кординик (никорандил). Дата переоформления регистрационного удостоверения – 29.11.2019 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 30.09.2020).
60. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коревинте (никорандил). Дата государственной регистрации – 08.08.2019 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 30.09.2020).
61. Frampton J., Buckley M.M., Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs* 1992; 44(4): 625-655. doi: 10.2165/00003495-199244040-00008.
62. Yamamoto K., Matsusue Y., Horita S., Minamiguchi M., Komatsu Y., Kirita T. Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112(6): 754-759. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.031.

Why Nicorandil is not Considered to be the First-line Antianginal Drug

Bel'diev S. N.

MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Andreeva E. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Berezina E. I.

MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Egorova I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Medvedeva I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Platonov D. Yu.

MD, PhD, MPH, Head, Chair for Therapy and Cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

According to the results of several short-term randomized controlled trials (RCTs), nicorandil is not inferior in its antianginal efficacy to beta-blockers (BB), calcium channel blockers (CCB) and long-acting nitrates (LAN). At the same time, in some short-term RCTs, as well as in the long-term RCT IONA (2002), it was shown that antianginal efficacy of nicorandil as monotherapy or in combination with other antianginal drugs did not differ from placebo. Ability of nicorandil to reduce the risk of adverse cardiovascular events, demonstrated in the RCT IONA, requires confirmation in a long-term trial with a stronger primary endpoint and concomitant treatment that would meet the current guidelines for the management of patients with chronic coronary syndromes. In this regard, and also taking into account the proven ability of nicorandil to cause gastrointestinal ulcerations, European experts currently consider nicorandil as a drug that is inferior in priority of choice to the first-line antianginal drugs (BB, CCB) and, in some cases, to the second-line drugs (LAN, ivabradine, ranolazine, trimetazidine).

Keywords: nicorandil, stable angina, efficacy, safety

References

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314): 1269-75. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00678-5.

4. Malysheva A.M., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L. Primenenie nikorandila – preparata s dopolnitel'nymi kardioprotektivnymi svojstvami – u pacientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca [Cardioprotective drug nicorandil in coronary heart disease]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]* 2011; 83(9): 14-19. (In Russ.).
5. Belousov Yu.B. Primenenie nikorandila pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah i optimizacija shem ego naznachenija [The use of nicorandil in cardiovascular diseases and the optimization of schemes of its administration]. *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2012; (1): 46-52. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-46-52. (In Russ.).
6. Lupanov V.P. Sovremennoe medikamentoznoe lechenie stabil'noj ishemicheskoj bolezn'i serdca (novye amerikanske rekomendacii po diagnostike i lecheniju stabil'noj ishemicheskoj bolezn'i serdca, 2012 g.) [Modern drug treatment of stable ischemic heart disease (new American guideline for the diagnosis and treatment of stable ischemic heart disease, 2012)]. *RMZh [Russian Medical Journal]* 2013; 21(4): 170-174. (In Russ.).
7. Nifontov E.M., Andreev Ja.V. Primenenie otkryvatelja ATF-zavisimyh kalievych kanalov nikorandila dlja lechenija ishemicheskoj bolezn'i serdca [The application of ATP-sensitive potassium channels' opener nicorandil in treatment of coronary heart disease]. *Rossijskij semejnij vrach [Russian Family Doctor]* 2014; 18(3): 18-22. (In Russ.).
8. Sizova Zh.M., Kozlova N.V., Zakharova V.L., Shameeva E.S. Sravnitel'naja ocenka vlijanija izosorbida dinitrata, izosorbida-5-mononitrata i nikorandila na chastotu pristupov stenokardii i vazoregulirujushhuju funkciju jendotelija u bol'nyh ishemicheskoj bolezn'ju serdca [Comparative assessment of effects of isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate and nicorandil on the frequency of angina attacks and vasoregulating endothelial function in patients with ischemic disease hearts]. *Kardiologija [Cardiology]* 2015; 55(2): 10-15. (In Russ.).
9. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L., et al. Diagnostika i lechenie hronicheskoj ishemicheskoj bolezn'i serdca [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease]. *Kardiologicheskij vestnik [Cardiological Bulletin]* 2015; 10(3): 3-33. (In Russ.).
10. Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doletsky A.A., Krasnitsky V.B., Lebedev E.V., Lyamina N.P., et al. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST jelektrokardiogrammy: reabilitacija i vtorichnaja profilaktika [Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2015; (1): 6-52. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52. (In Russ.).
11. Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. Ocenka vlijanija terapii nikorandilom na pokazateli kachestva zhizni i prognoza u bol'nyh stabil'noj stenokardiej [Assessment of the impact of nicorandil on the quality of life and prognosis indicators in patients with stable angina]. *Kardiologija [Cardiology]* 2016; 56(11): 12-17. doi: 10.18565/cardio.2016.11.12-17. (In Russ.).
12. Mazur N.A. Optimal'naja medikamentoznaja terapija bol'nyh so stenokardiej i ee vlijanie na smertnost' [Optimal drug therapy for patients with angina and its impact on mortality]. *Consilium Medicum* 2017; 19(1): 30-35. (In Russ.).
13. Vertkin A.L., Knorring G.Yu. Za ramkami invazivnoj kardiologii [Beyond the scope of invasive cardiology]. *Poliklinika [Polyclinic]* 2018; (5): 49-54. (In Russ.).
14. Hanai Y., Mita M., Hishinuma S., Shoji M. Sistemicheskij obzor i metaanaliz jeffektivnosti i bezopasnosti nikorandila pri neprodolzhitel'nom lechenii stabil'noj stenokardii v sravnenii s β -adrenoblokatorami, nitratami prolongirovannogo dejstvija i blokatorami medlennyh kal'cievyh kanalov [Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of β -blockers, nitrates and calcium antagonists]. *Vrach [The Doctor]* 2019; 30(2): 60-67. (In Russ.).
15. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti i bezopasnosti nikorandila pri lechenii pacientov so stabil'noj stenokardiej v sravnenii s terapijej β -adrenoblokatorami, nitratami prolongirovannogo dejstvija i blokatorami medlennyh kal'cievyh kanalov (referat) [Comparative analysis of nicorandil efficacy and safety in the treatment for patients with stable angina in comparison with therapy with β -blockers, long-acting nitrates, and slow calcium channels blockers (report)]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie [Russian Medical Journal. Medical Review]* 2019; 3(6): 24-30. (In Russ.).

16. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., Coltart J., Griffith M., Maltz M.B., et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63(21): 66J-70J. doi: 10.1016/0002-9149(89)90208-7.
17. Hughes L.O., Rose E.L., Lahiri A., Raftery E.B. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66(7): 679-682. doi: 10.1016/0002-9149(90)91129-t.
18. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G., Bucx J.J., Henneman J.A., Kerker J.P., et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S59-S66. PMID: 1282178.
19. Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(1): 119-123. doi: 10.1007/BF00878320.
20. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., Gudbrandsson T., Hedbäck B., Höglund C., et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S67-S73. doi: 10.1097/00005344-199206203-00012.
21. Guermonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl B): 30-34. doi: 10.1093/eurheartj/14.suppl_b.30.
22. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S74-S81. doi: 10.1097/00005344-199206203-00013.
23. Thadani U., Strauss W., Glasser S.P., Frishman W., Burger A.J., Locker P.K., et al. Evaluation of antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil: results of a multicenter study. Abstracts of original contributions: 43rd Annual Scientific Session. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(2 Suppl 1): 276A. doi: 10.1016/S0735-1097(10)80315-8.
24. Gilyarevskiy S.R., Rezvan V.V., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. The role of alternative approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable course of ischemic heart disease. *Kardiologija [Cardiology]* 2013; (11): 84-89. (In Russ.).
25. Gilyarevskiy S.R., Rezvan V.V., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. Sovremennye podhody k protivoshemicheskoy terapii u bol'nyh so stabil'nym techeniem ishemicheskoy bolezni serdca [The modern approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable course of ischemic heart disease]. *Medicinskij alfavit [Medical Alphabet]* 2013; 2(21): 15-20. (In Russ.).
26. Goldschmidt M., Landzberg B.R., Frishman W.H. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(7): 559-572. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x.
27. Rajaratnam R., Brieger D.B., Hawkins R., Freedman S.B. Attenuation of anti-ischemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83(7): 1120-1124. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00025-9.
28. Thadani U. Can nicorandil treat angina pectoris effectively? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(4): 186-187. doi: 10.1038/ncpcardio0159.
29. Chaitman B.R., Sano J. Novel therapeutic approaches to treating chronic angina in the setting of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2007; 30(2 Suppl I): I25-I30. doi:10.1002/clc.20050.
30. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77(3): 265-284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.

31. Rousan T.A., Thadani U. Stable angina medical therapy management guidelines: A critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 18-22. doi: 10.15420/ecr.2018.26.1.
32. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004; 64(17): 1941-1955. doi:10.2165/00003495-200464170-00012.
33. Manolis A.J., Poulimenos L.E., Ambrosio G., Kallistratos M.S., Lopez-Sendon J., Dechend R., et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445-453. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.150.
34. Tarkin J.M., Kaski J.C. Nicorandil and long-acting nitrates: vasodilator therapies for the management of chronic stable angina pectoris. *Eur Cardiol* 2018; 13(1): 23-28. doi:10.15420/ecr.2018.9.2.
35. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. 2006. Available at: https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2006/guidelines_Angina_FT_2006.pdf. Accessed: 09/30/2020.
36. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
37. Fala L. Corlanor (Ivabradine), First HCN channel blocker, FDA approved for the treatment of patients with heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016; 9(Spec Feature): 56-59. PMID:27668045.
38. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Gavrilenko N.G., Berezina E.I., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Otrazhenie zarubezhnykh dannykh ob ul'cerogenom dejstvii nikorandila v otechestvennykh publikacijah 2009-2018 godov [The reflection of foreign data on nicorandil-induced ulcerations in Russian publications in 2009-2018 years]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(2): 40-58. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58. (In Russ.).
39. Gilyarevskiy S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M. Problema vybora optimal'noj lekarstvennoj terapii u bol'nykh so stabil'nym techeniem ishemicheskoy bolezni serdca [The problem of the optimal pharmacotherapy choice in patients with stable coronary artery disease]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2012; 8(3): 457-462. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-3-457-462. (In Russ.).
40. Mikhin V.P. Citoprotekcija v kardiologii: dostignutyje uspehi i perspektivy. Chast' 2 [Cytoprotection in cardiology: successes and prospects. Part 2]. *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2014; (2): 33-40. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-33-40. (In Russ.).
41. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Jeffektivnost', bezopasnost' i otdalennye ishody primenenija nikorandila u bol'nykh stabil'noj ishemicheskoy bolezni serdca po dannykh randomizirovannogo i nabljudatel'nogo issledovanij [Efficacy, safety and long-term outcomes of nicorandil use in patients with stable ischemic heart disease according to the results of randomized and observational studies]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(5): 641-648. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648. (In Russ.).
42. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7): 837-848. doi: 10.1177/2047487314533217.
43. Karpov Yu.A. Antianginal'naja terapija: jevoljucija podhodov v novykh evropejskikh rekomendacijah [Antianginal therapy: evolution of approaches in new European guidelines]. *Atmosfera. Novosti kardiologii [Atmosphere. Cardiology News]* 2019; (4): 39-48. doi:10.24411/2076-4189-2019-12173. (In Russ.).

44. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Sravnitel'naja ocenka antianginal'noj jeffektivnosti i bezopasnosti preparata nikorandil na fone bazisnoj terapii β -adrenoblokatorami u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca so stabil'noj stenokardiej [Comparative assessment of antianginal efficacy and safety of nicorandil at the background of therapy with β -adrenoblockers in ischemic heart disease patients with stable angina]. *Kardiologija [Cardiology]* 2016; 56(10): 30-34. doi: 10.18565/cardio.2016.10.30-34. (In Russ.).
45. Voronina V.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Ocenka antiischemicheskogo i antianginal'nogo jeffektov nikorandila s pomoshh'ju nagruzochnyh testov na tredmyle v ramkah issledovanija KVAZAR [Assessment of antiischemic and antianginal effects of nicorandil by treadmill test, under the framework of KVAZAR study]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2017; (3): 97-103. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-97-103. (In Russ.).
46. Martsevich S.Yu., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Akimova A.V., Voronina V.P., Lerman O.V., et al. Nabljudatel'noe mnogocentrovoe issledovanie primenenija nikorandila u bol'nyh stabil'noj ishemicheskoj bolezni serdca s vysokim serdechno-sosudistym riskom (NIKEJa): dizajn, pervye rezul'taty [Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2017; (9): 75-82. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-75-82. (In Russ.).
47. Minushkina L. Antianginal'naja terapija bol'nyh so stabil'noj stenokardiej [Antianginal therapy in patients with stable angina]. *Vrach [The Doctor]* 2017; (5): 25-29. (In Russ.).
48. Potupchik T., Veselova O., Evert L., Averyanova O., Romanchikov A. Jeffektivnost' nikorandila v lechenii bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca [Efficacy of nicorandil in the treatment of patients with coronary heart disease]. *Vrach [The Doctor]* 2017; (12): 23-27. (In Russ.).
49. Gostishchev R., Soboleva G., Samko A., Osiev A. Farmakologicheskoe pre Kondicionirovanie. V fokuse – nikorandil [Pharmacological preconditioning. Focus on nicorandil]. *Vrach [The Doctor]* 2018; (8): 75-81. (In Russ.).
50. Makarovskaya M.V., Ryazanov A.S., Kudryavtsev A.A., Kapitonov K.I. Vlijanie nikorandila na kachestvo zhizni i techenie zabolevanija u pacientov s serdechnoj nedostatochnost'ju pri ishemicheskoj bolezni serdca [Effect of nicorandil on the quality of life and course of the disease in patients with heart failure in ischemic heart disease]. *Consilium Medicum* 2018; 20(10): 47-52. doi: 10.26442/2075-1753_2018.10.47-52. (In Russ.).
51. Ramrakha P., Hill J. Oxford handbook of cardiology. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2012.
52. Ikorel (nicorandil) 10mg and 20mg tablets. Summary of product characteristics. Marketing authorisation holder: Sanofi-Aventis. Date of first authorisation / renewal of authorisation: 24 February 2009. Date of (partial) revision of text: 15 April 2011. Available at: http://products.sanofi.co.uk/ikorel_SPC.pdf. Accessed: 09/30/2020.
53. IONA Study Group. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart* 2001; 85(6): E9. doi: 10.1136/heart.85.6.e9.
54. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Assessment report. First published: 30/06/2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report_en.pdf. Accessed: 09/30/2020.
55. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Assessment report. First published: 30/06/2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report_en.pdf. Accessed: 09/30/2020.
56. Pisano U., Deosaran J., Leslie S.J., Rushworth G.F., Stewart D., Ford I., et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther* 2016; 33(3): 320-344. doi: 10.1007/s12325-016-0294-9.
57. Lupanov V.P. Primenenie nikorandila – aktivatora kalievyh kanalov – v lechenii bol'nyh s ishemicheskoj bolezni serdca [The use of nicorandil – an activator of potassium channels – in the treatment of patients with

ischemic heart disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha [Directory of Polyclinic Doctor]* 2011; (8): 44-48. (In Russ).

58. Petrova E.D., Platonova M.D., Bel'diev S.N., Egorova I.V. Opisaniye ul'cerogennykh effektorov nikorandila v evropejskoj i otechestvennoj instrukcijah po medicinskomu primeneniju preparata [Description of nicorandil-induced ulceration in European and Russian instructions for the medical use of the drug]. *Molodezh' i medicinskaja nauka: stat'i VI Vserossijskoj mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem (Tver', 22 sentjabrja 2018 g.) [Youth and medical science: articles of VI Russian inter-university scientific and practical conference of young scientists with international participation (Tver, September 22, 2018)].* Tver', 2019. P. 314-317. (In Russ.).

59. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Kordinik (nikorandil). Data pereoformlenija registracionnogo udostoverenija – 29.11.2019 [State Register of Medicines (Russian Federation). Instructions for medical use of the drug Kordinik (nicorandil). Date of registration certificate renewal – 11/29/2019]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 09/30/2020. (In Russ.).

60. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Korevinte (nikorandil). Data gosudarstvennoj registracii – 08.08.2019 [State Register of Medicines (Russian Federation). Instructions for medical use of the drug Korevinte (nicorandil). Date of state registration – 08/08/2019]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 09/30/2020. (In Russ.).

61. Frampton J., Buckley M.M., Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs* 1992; 44(4): 625-655. doi: 10.2165/00003495-199244040-00008.

62. Yamamoto K., Matsusue Y., Horita S., Minamiguchi M., Komatsu Y., Kirita T. Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112(6): 754-759. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.031.

Гипотеза «открытых концов» (к вопросу об устройстве сердечно-сосудистой системы на границе артериальной и венозной ветвей)

Комаров Б. Н.

Институт геологии и нефтегазовых технологий, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Комаров Борис Николаевич; e-mail: boris.komarov@mail.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Аннотация

Рассмотрена гипотеза английского физиолога Старлинга Е.Г. (Starling E.H.), объясняющая механизм фильтрации артериальной крови и механизм венозного подъема в области «микроциркуляторного русла» (МЦР) органов. Приводятся аргументы, свидетельствующие о несостоятельности этой гипотезы. Главным из них является то, что она противоречит фундаментальным физическим законам. Предложена, для обсуждения, гипотеза «открытых концов», объясняющая венозный подъем без противоречий с физическими законами. В основе предложенной гипотезы лежит утверждение, что «общепринятое» мнение физиологов и медиков об анатомической замкнутости сердечно-сосудистой системы (ССС) является ошибочным. Приводятся примеры применения гипотезы «открытых концов» для более обоснованного объяснения кровоснабжения простого (мышца) и сложного (легкое) органов. Предложено считать основным механизмом подъема межклеточной жидкости в вены капиллярный эффект, а не диффузию.

Ключевые слова: посткапилляр, закон гидравлики, гипотеза «открытых концов», капиллярный подъем

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-48-57

Для цитирования: Комаров Б. Н. Гипотеза «открытых концов» (к вопросу об устройстве сердечно-сосудистой системы на границе артериальной и венозной ветвей). *Медицина* 2020; 8(3): 48-57.

Введение

В физиологии человека есть твердо установленный ФАКТ (Гарвей, Harvey W.) – в организме человека существует непрерывное направленное движение крови (по большому и малому кругам). До сих пор нет НАУЧНОГО (то есть не противоречащего твердо установленным законам) объяснения этого факта. Гипотеза английского физиолога Старлинга [1], объясняющая механизм кровотока на границе артериальной и венозной ветвей ССС, является несостоятельной именно по причине противоречия с фундаментальными законами физики. Гипотеза «открытых концов» позволяет объяснить возможность непрерывного кровотока без противоречия с законами физики.

Транскапиллярный обмен в органах в области микроциркуляторного русла (МЦР) проходит в три этапа: а) поступление артериальной крови в межклеточное пространство

органа, б) собственно обменные процессы между клетками органа и межклеточной жидкостью и в) отсос (реабсорбция) межклеточной жидкости в венозное русло. Пункты а) и в) рассматриваются в гипотезе Старлинга и к ним есть вопросы, на которые нет удовлетворительных ответов. Главные из них: механизм поступления артериальной крови в межклеточное пространство органа и механизм отсоса межклеточной жидкости в венозное русло. В работе предлагается обсудить альтернативный вариант ответа на эти вопросы.

Критический раздел

В настоящее время «общепринятым» является мнение, что ССС является анатомически замкнутой системой, которая состоит из артериальной и венозной ветвей, соединенных друг с другом: с одной стороны – в сердце, а с другой – в капиллярных сетях органов (в так называемом «микроциркуляторном русле» МЦР) [2]. Это мнение неявно обосновывается аргументом под названием «здравый смысл», согласно которому длительный направленный кровоток в анатомически разомкнутой системе НЕВОЗМОЖЕН.

В учебниках по физиологии и медицине утверждается, что на границе артериальной и венозной ветвей конечные артериальные капилляры (гемокапилляры) непосредственно ПЕРЕХОДЯТ в вены (венозные капилляры), образуя разветвленную, но анатомически замкнутую систему.

Артериальная кровь доставляется в межклеточное пространство органов путем фильтрации через стенки артериол и гемокапилляров. По структурно-функциональным свойствам в организме человека имеется три типа гемокапилляров: соматические (сплошные), фенестрированные и перфорированные (синусоидные) [3]. Поэтому конкретные особенности кровоснабжения органов в значительной степени определяются типом гемокапилляра в этом органе.

Так, в русле соматического капилляра кровоток имеет вполне четкое направление, а в синусоидном направлении кровотока практически отсутствует, то есть в этом случае налицо «разрыв» непрерывного направленного кровотока. Так как при движении крови гидравлическое давление в артериальном русле падает (из-за трения) и на конце любого (соматического, фенестрированного или перфорированного) артериального русла оно близко к нулю (за нуль принимается атмосферное давление), то кровоток в русле, согласно законам гидравлики, должен прекратиться, так как в этом месте русла нет механизма (насоса), который бы обеспечивал дальнейшее направленное движение жидкости в венозную ветвь. Но венозный подъем есть, это – неопровержимый факт.

Чтобы разрешить это противоречие, английский физиолог Старлинг предложил следующую гипотезу: Конец артериальной ветви ССС (гемокапилляр) соединяется с

венулой (началом венозной ветви) не непосредственно, а через посткапилляр, начальный участок которого (артериальный) является фильтрующим, а конечный (венозный) – всасывающим. Для кровотока это утверждение математически оформлено в виде критерия:

$$\Delta Q = k [(P_k + O_m) - (P_m + O_k)]$$

Здесь ΔQ – градиент давления (причина движения) в русле посткапилляра, «к» – коэффициент проницаемости стенки посткапилляра, P_k – гидравлическое давление в капилляре, P_m – гидростатическое давление в межклеточной жидкости органа, O_k – онкотическое давление плазмы крови в капилляре, O_m – онкотическое давление межклеточной жидкости.

Утверждается, что если ΔQ больше нуля, то на этом участке посткапилляра происходит фильтрация плазмы и форменных элементов артериальной крови из русла в межклеточное пространство, если ΔQ меньше нуля, то на этом участке посткапилляра происходит всасывание межклеточной жидкости в русло. Таким образом, посткапилляр (точнее, его венозный конец), согласно Старлингу, выполняет роль насоса на этом участке непрерывного русла и обеспечивает непрерывный кровоток в ССС. Основная мысль этой гипотезы – в организме существуют капилляры с экзотическими («чудесными») свойствами. Отличие более разработанной гипотезы венозного подъема Куприянова В.В. и других исследователей от гипотезы Старлинга не является принципиальным. В обоих случаях считается, что ССС – анатомически замкнутая система. У Старлинга артериальная и венозная ветви соединяются посткапилляром, у Куприянова – непосредственно.

Гипотезы принято аргументировать либо фактами, которые можно перепроверить, либо логическими доводами.

Наиболее убедительным фактом, подтверждающим наличие в организме таких экзотических капилляров, могла бы служить, например, ссылка на работу, в которой была бы представлена фотография участка соединения: «артериальный гемокапилляр – посткапилляр – вена». Такой работы и такой фотографии (артериовенулярного анастомоза, шунта) нет до сих пор, несмотря на успехи в микроскопии. Таким образом, существование в органе посткапилляра Старлинга экспериментально пока не подтверждено.

Механизм диффузии межклеточной жидкости в венозном конце посткапилляра Старлинга не может служить причиной дальнейшего движения, так как не создает градиента давления в русле. Согласно закону Паскаля, любое дополнительное давление в жидкости, чем бы оно не было вызвано, равно по всем направлениям и, следовательно, давление в русле по кровотоку равно давлению против кровотока. Следовательно, включение Q_k в критерий Старлинга не имеет физических оснований. Онкотическое давление межклеточной жидкости Q_m к кровотоку в русле вообще не имеет никакого отношения,

оно имеет отношение к взаимодействию клетки органа с межклеточной жидкостью. Таким образом, критерий упрощается до: $\Delta Q = k (P_k - P_m)$. Но даже этот уточненный критерий физически некорректен. На саму возможность кровотока коэффициент проницаемости стенки посткапилляра почти не влияет и, следовательно, критерий кровотока принимает очевидный вид; $\Delta Q = (P_k - P_m)$. Есть градиент давления в русле – есть движение, нет градиента – нет движения. Таким образом, диффузионный механизм венозного конца посткапилляра не может служить причиной существующего венозного подъема.

Элементарный логический анализ показывает, что «экзотический» посткапилляр Старлинга в любом случае не может выполнять то, для чего он придуман. Ведь если на входе посткапилляра градиент давления положителен (условие фильтрации), а на выходе отрицателен (условие всасывания), то где-то в русле посткапилляра он неизбежно должен проходить через ноль и, следовательно, кровоток в этом месте русла должен прекратиться. То есть, непрерывный венозный подъем, в соответствии с физическим законом, невозможен даже для посткапилляра Старлинга, так как в анатомически замкнутом русле есть место, где градиент давления равен нулю.

Итак, гипотеза Старлинга до сих пор не подтверждена экспериментально, порождает много вопросов и, главное, не может, без противоречий с фундаментальными физическими законами, объяснить ФАКТ длительного направленного кровотока. По этой причине она должна быть признана несостоятельной и исключена из учебных пособий по очевидному соображению, что ошибочное представление о фундаментальном явлении (венозный подъем) вреднее «голового» незнания. Недопустимо, когда студент на лекции по физике слышит одно, а через пару часов, на лекции по физиологии, прямо противоположное.

Гипотеза «открытых концов»

Факт непрерывного длительного кровотока в ССС может быть объяснен без противоречия с физическими законами, если признать «общепринятое» мнение об анатомически замкнутой ССС как ошибочное и принять следующую гипотезу: «ССС не является анатомически замкнутой системой. Конечные артериальные гемокапилляры не переходят в вены, а своими открытыми концами непосредственно погружены в межклеточную жидкость органа. Там же находятся открытые концы венул и лимфатических капилляров».

Согласно этой гипотезе, вся артериальная кровь под действием: а) сердечной мышцы, б) силы тяжести (веса крови) и в) «периферического сердца» артериол поступает в межклеточное пространство органов. Это осуществляется: а) частично, путем фильтрации через стенки артериол и артериальных капилляров и, б) окончательно, через открытые концы артериальных капилляров. Микроциркуляторное русло (МЦР) органа является

герметичным коллектором, куда поступает вся предназначенная для этого органа артериальная кровь, причём состав этой крови на входе в МЦР органа одинаков для всех без исключения органов. Микроциркуляторная область (МЦО) является более общим и более строгим определением чем МЦР, так как в случае перфорированного (синусоидного) гемокапилляра, само понятие «русло» исчезает. В этом случае налицо имеется типичный «разрыв» направленного кровотока. Наличие на конце артериальной ветки синусоидных капилляров (в головном мозге, селезенке и других органах) прямо противоречит «общепринятому» мнению о непрерывном и замкнутом русле ССС, по крайней мере, в этих органах.

Поступившая в межклеточное пространство артериальная кровь равномерно распределяется в этом пространстве, взаимодействует с клетками органа, превращаясь в венозную кровь соответствующего органа. Так как она теперь находится под атмосферным давлением, то, естественно, возникает вопрос: каков механизм ее всасывания в венозную ветвь ССС? Ответ – капиллярный эффект, возможный только при наличии в межклеточном пространстве органа открытых концов венул и лимфатических капилляров.

Через открытые концы венул часть межклеточной жидкости конкретного органа, вследствие капиллярного эффекта ($hr = \text{const}$, здесь r – радиус венулы, а h – высота подъема жидкости в ней [4]), за доли секунды отсасывается в венозное русло. Это начальный, наиболее быстрый и важный этап общего венозного подъема, который осуществляется непрерывно и автоматически. Ввиду малых диаметров венул (чем меньше внутренний диаметр, тем выше капиллярный подъем) капиллярный эффект гарантировано обеспечивает быстрый подъем межклеточной жидкости в мелкие вены. Дальнейшее, более медленное, движение крови в мелких и крупных венах обеспечивается уже другими (известными и достаточно изученными) механизмами – созданием отрицательного давления за счет дыхания, пульсирующими изменениями просвета в венах, работой венозных клапанов. Это – второй этап венозного подъема, и он регулируется уже нервной и гуморальной системами органов.

Данная гипотеза (концы артериальных и венозных капилляров не переходят друг в друга, а открытыми концами погружены в межклеточную жидкость органов) предполагает, что материал внутренней стенки венозных капилляров (венул), с точки зрения физики, должен смачиваться межклеточной жидкостью. «Смачиваемость» венозных капилляров позволяет всасывать межклеточную жидкость в венозное русло.

Таким образом, «микроциркуляторную область» органа можно представить как губку из гемокапилляров, венул и лимфокапилляров с открытыми концами. Очевидно, что состав венозной крови (межклеточной жидкости) зависит от конкретного органа.

Все вышесказанное относится к нормальной работе ССС в здоровом органе. Однако возможный «сбой» (кратковременный или длительный) на втором этапе венозного

подъема (который регулируется нервной и гуморальной системами) неминуемо приводит к нарушению динамического равновесия в органе и вызывает определенную ответную реакцию организма на это нарушение. «Сбой» может быть вызван различными причинами – физической нагрузкой, лекарством, эмоциональным стрессом.

Таким образом, гипотеза «открытых концов», позволяет объяснить возможность длительного кровотока без противоречия с законами физики на примере кровотока в простом органе (с одним – артериальным – входом и одним – венозным – выходом).

Ниже приводится вариант объяснения механизма кровотока через сложный орган (легкое), в котором задействованы уже оба круга кровообращения.

При объяснении факта кровотока через легкие, в качестве рабочей гипотезы, используется гипотеза «открытых концов», а альвеола (структурный элемент легкого) рассматривается как отдельный самостоятельный орган, причем все альвеолы легкого полагаются тождественными.

Известно, что альвеола представляет собой двойной мешочек, который имеет вход для входа/выхода альвеолярного воздуха. Наружная герметичная стенка внешнего мешочка альвеолы представляет собой упругий каркас, организованный эластичными коллагеновыми волокнами, которые позволяют значительно увеличивать внутренний объем альвеолы (при вдохе). Внутренняя стенка альвеолярного мешочка, которая контактирует с альвеолярным воздухом, также представляет собой каркас из эластичных коллагеновых волокон. Внутреннюю поверхность стенок альвеолы выстилает однослойный плоский эпителий, в состав которого входят три вида клеток:

- сквалозные (дыхательные) альвеолоциты. Их функция – респираторная.
- большие альвеолоциты. Их основная функция – выделять в межклеточную жидкость альвеолы СУРФАКТАНТ – вещество, которого нет больше ни в одном человеческом органе. Особенность сурфактанта – способность резко снижать величину коэффициента поверхностного натяжения межклеточной жидкости.
- хеморецепторы. Их основная функция – регулировать количество сурфактанта.

Предлагается, для обсуждения, следующая модель устройства альвеолы, которая позволяет более ясно представить механизм кровотока через легкие.

Известно, что кровоток в легких осуществляется через соматические капилляры. Капилляры легкого бывают двух типов: узкие, диаметром 7-8 мкм и широкие, диаметром 20-40 мкм. Объем крови, протекающей в секунду через широкий капилляр, на два порядка больше, чем через узкий. В предлагаемой модели через внешнюю стенку альвеолы, в пространство между внешней и внутренней стенками альвеолярного мешочка, входят следующие капилляры: а) узкий, несущий артериальную кровь для питания альвеолы, б) широкий, несущий венозную кровь для газообмена. Из альвеолы выходит один широкий капилляр, несущий обогащенную кислородом кровь (в систему легочной вены, то есть в левое предсердие). Поступившая внутрь альвеолярного мешочка артериальная и венозная кровь смешивается. Через тонкую внутреннюю стенку альвеолы венозная кровь посредством осмоса освобождается от углекислого газа и одновременно обогащается кислородом из альвеолярного воздуха. Обогащенная кислородом кровь удаляется из альвеолярного мешочка через открытый конец широкого капилляра. Это возможно только при условии, что обогащенная кислородом кровь может смачивать широкий открытый выходной капилляр. Только в случае смачивания возможен капиллярный подъем и, следовательно, дальнейший транспорт обогащенной кислородом крови в левое предсердие. Именно способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение венозной крови и, тем самым, улучшать ее способность к смачиванию, делает возможным «капиллярный эффект» и, в конечном итоге, обеспечивает непрерывный кровоток в анатомически разомкнутой сосудистой системе. Хеморецепторы обеспечивают необходимое количество сурфактанта в пространстве между внешней и внутренней стенками альвеолярного мешочка. Такая конструкция альвеолы, помимо более ясного понимания механизма кровотока через легкие, снимает также большинство неясных вопросов и о механизме газообмена в легких человека.

Согласно существующим представлениям, артериальные и венозные капилляры в легких, во-первых, якобы анатомически соединены друг с другом и, во-вторых, якобы «обволакивают» внешнюю поверхность альвеолы. Если это так, то отсюда следует, что насыщенная углекислым газом венозная кровь должна вначале преодолеть стенку соматического широкого капилляра, а затем еще и внешнюю стенку альвеолы, чтобы попасть внутрь альвеолярного мешочка, где и происходит газообмен. Так как газообмен осуществляется посредством осмоса, а он наиболее эффективен в системе: «венозная кровь – тонкая внутренняя стенка альвеолярного мешочка – альвеолярный воздух», то любые дополнительные перегородки (стенка широкого капилляра, внешняя стенка альвеолы) затрудняют газообмен, то есть являются очевидным тормозом при выполнении основной функции легких. Поэтому более естественным представляется вариант, при котором узкие и широкие капилляры не «обволакивают» внешнюю поверхность альвеолы, а просто входят внутрь двойного альвеолярного мешочка.

Таким образом, гипотеза «открытых концов» предлагает вариант объяснения кровотока в случае сложного органа, в котором одновременно задействованы и большой и малый круги.

Итак, основными аргументами в пользу гипотезы «открытых концов», в сравнении с гипотезой Старлинга-Куприянова, являются следующие факты и очевидные логические доводы:

1. Она позволяет, в отличие от гипотезы Старлинга-Куприянова, объяснить венозный подъем без противоречий с фундаментальными законами физики.
2. Наличие перфорированных (синусоидных) гемокапилляров на конце артериального русла некоторых органов прямо противоречит «общепринятому» мнению об анатомической замкнутости ССС.
3. Наличие в организме действующей незамкнутой лимфатической системы.

Из гипотезы «открытых концов» следуют некоторые, теоретически допустимые, выводы, например:

1. Из допущения, что не существует замкнутого непрерывного русла, следует очевидный вывод, что органы должны иметь на выходе свою, только этому органу присущую, венозную кровь вполне определённого состава (своего рода паспорт здорового или больного органа). Также очевидно, что она должна отличаться от состава стандартного анализа венозной крови. С методической точки зрения это особенно важно для фармакологии и диагностики.
2. Ранее непонятный факт, почему в организме количество венозных капилляров более чем вдвое превышает количество артериальных капилляров, становится понятным и естественным – повышается надёжность системы. Кстати, этот факт явным образом противоречит гипотезе о замкнутости ССС, согласно которой количество артериальных капилляров должно быть равным количеству венул,
3. Смысл и предназначение артериальных и венозных анастомозов очевиден (повышается надёжность системы), чего нельзя сказать об «артериовенозных анастомозах», особенно шунтах. Их изначальное существование в организме нецелесообразно, их возможное образование опасно для органа. Фотографии шунта пока нет [5].

Выводы

Предъявлены аргументы свидетельствующие, что гипотеза Старлинга-Куприянова, в основе которой лежит идея об анатомической замкнутости ССС. противоречит физическим законам и, следовательно, несостоятельна. Предложена, для обсуждения, гипотеза «открытых концов», объясняющая длительный кровоток без противоречий с физическими законами.

Для опровержения любой гипотезы достаточно всего лишь одного достоверного факта, который противоречит этой гипотезе. Если при обсуждении гипотезы «открытых концов» такого факта в физиологии не найдется, многовековая история изучения механизма кровообращения в своих основных положениях будет завершена. Последний неясный момент в работе ССС (механизм венозного подъема) объясняется известным физическим явлением – капиллярным эффектом.

Литература

1. Фундаментальная и клиническая физиология. Под ред. А. Камкина и А. Каменского, М.: Academia, 2004. С. 625-650.
2. Куприянов В.В., Микроциркуляторное русло, М.: Медицина, 1975. 216 с.
3. Популярная медицинская энциклопедия, М.: Советская Энциклопедия, 1979. С. 564-568.
4. Комаров Б.Н. Новая (феноменологическая) теория капиллярности. *Потенциал современной науки* 2015; (5): 19-24.
5. Клоссовский Б.Н., Циркуляция крови в мозгу, 2004 г.

Hypothesis of "Open Ends". (On the Issue of the Structure of the Cardiovascular System at the Border of the Arterial and Venous Branches)

Komarov B. N.

Institute of Geology and Oil and Gas Technologies, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Corresponding Author: Boris N. Komarov, **e-mail:** boris.komarov@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The hypothesis of British physiologist Starling explaining the mechanism of venous rise is considered. The theoretical arguments demonstrating its insolvency are presented. The principal one is, that Sterling's hypothesis contradicts basic laws of physics. It is offered, for discussion, the hypothesis explaining venous rise not contradicting with physical laws. The hypothesis is based on the idea, that the common view of physiologists and

doctors on the locked anatomy of blood circulation system is false. Examples of “open end” circulation in muscle and lung based on capillary effect and not on diffusion are presented.

Keywords: post-capillary, law of hydraulics, hypothesis of "open ends", capillary rise

References

1. Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya. Pod red. A. Kamkina i A. Kamenskogo [Fundamental and clinical physiology. Edited by A. Kamkin and A. Kamensky], Moscow: Academia, 2004. P. 625-650. (In Russ.)
2. Kupriyanov V.V., Mikrocirkulyatornoe ruslo [Microcirculatory bed], Moscow: Medicina, 1975. (In Russ.)
3. Populyarnaya medicinskaya enciklopediya [Popular medical encyclopedia], Moscow: Sovetskaya Enciklopediya, 1979. S. 564-568. (In Russ.)
4. Komarov B.N. Novaya (fenomenologicheskaya) teoriya kapillyarnosti. [A new (phenomenological) theory of capillarity.] *Potencial sovremennoj nauki [Potential of modern science]* 2015; (5): 19-24. (In Russ.)
5. Klossovskij B.N., Cirkulyaciya krovi v mozgu [Blood circulation in the brain], 2004. (In Russ.)

Фармакофорный анализ структуры нового 1,3,4-тиадиазолиламидного производного вальпроевой кислоты

Малыгин А. С.¹

аспирант, кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Яснецов В. В.²

д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии

1 – ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

2 – ФБУН Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук

Автор для корреспонденции: Малыгин Александр Сергеевич; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Проведен фармакофорный анализ структуры вальпрозоламида – 1,3,4-тиадиазолиламидного производного вальпроевой кислоты. Показано, что новый вальпроат содержит замещенную амидную группу, гидрофобный и электронодонорный домены – фармакофоры, которые определяют его противоэпилептическую активность. Вальпроевая кислота имеет только гидрофобный фрагмент. Модификация вальпроевой кислоты путем введения в ее структуру дополнительного фармакофора – 1,3,4-тиадиазола приводит к снижению токсичности и повышению противоэпилептической активности.

Ключевые слова: фармакофорный анализ, вальпроевая кислота, 1,3,4-тиадиазол, противоэпилептическая активность

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-58-66

Для цитирования: Малыгин А. С., Яснецов В. В. Фармакофорный анализ структуры нового 1,3,4-тиадиазолиламидного производного вальпроевой кислоты. *Медицина* 2020; 8(3): 58-66.

Введение

Проведение фармакофорного анализа биологически активных веществ и моделирование новых молекул на основе фармакофоров является перспективным направлением в повышении эффективности лекарственных средств различных фармакологических групп, в том числе с противоэпилептической активностью. Актуальность разработки новых антиконвульсантов связана с высокой частотой фармакорезистентности [1] и недостаточной безопасностью имеющихся препаратов [2]. В настоящее время известны различные фармакофоры, которые участвуют в реализации противосудорожных свойств лекарственных средств. В исследовании [3] показано, что простейшим фармакофором, определяющим противоэпилептическую активность, является α -замещенная амидная

группа. S.N. Pandeya [4] предложил фармакофорную модель, в которой для противоэпилептических средств значимыми являются следующие фармакофоры: электронодонорный домен, гидрофобный арильный или иной дистальный гидрофобный радикал, водородные связи. Фармакофорный подход был успешно использован для поиска соединений с противоэпилептическими свойствами [5].

Антиконвульсантом наиболее простого строения является вальпроевая кислота, которая представляет собой жирную кислоту с химической структурой – 2-пропилпентановая кислота. Преимуществом вальпроевой кислоты является ее эффективность при эпилепсии различных форм, а также широкий спектр фармакологической активности, в том числе противоопухолевое, обезболивающее, антиретровирусное, нейропротекторное действие и др. [6-7]. В связи с этим целесообразным представляется модификация химической структуры вальпроевой кислоты путем введения дополнительных фармакофоров.

Новым 1,3,4-тиадиазолиамидным производным вальпроевой кислоты является N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, синтезированный в АО «ВНЦ БАВ» (Московская область, Старая Купавна) [8]. Экспериментально было показано наличие у нового вальпроата противоэпилептической активности [9-10] и низкой токсичности [11]. Для оценки полученных результатов и определения направлений дальнейшего поиска эффективных противоэпилептических средств целесообразным является проведение фармакофорного анализа структуры данного вальпроата.

Цель исследования

Цель исследования – провести сравнительный фармакофорный анализ структуры вальпроевой кислоты и ее нового 1,3,4-тиадиазолиамидного производного.

Материалы и методы исследования

В работе исследовали N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид – новое 1,3,4-тиадиазолиамидное производное вальпроевой кислоты с лабораторным наименованием вальпрозоламид. Химическую структуру нового вальпроата устанавливали спектроскопическими методами (ИК-, ЯМР-, масс-спектрометрии) [9]. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$) вальпрозоламида: 3302, 3030 (NH), 2981, 2959, 2860 (CH), 1545 (NHCO). ЯМР-спектр: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 0,97 (s, 3H, CH₃), 1,33 (s, 2H, CH₂), 1,41–1,50 (m, 4H), 2,65 (s, 2H, CH₂), 10,63 (s, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,48, 13,66, 20,06, 24,70, 35,27, 43,22, 155,85, 156,5, 175,00. Масс-спектр (с использованием электроспрей ионизации – ESI): ESI⁺ – m/z 256,1 ([M + H]⁺); ESI⁻ – m/z 254,0 ([M – H]⁻).

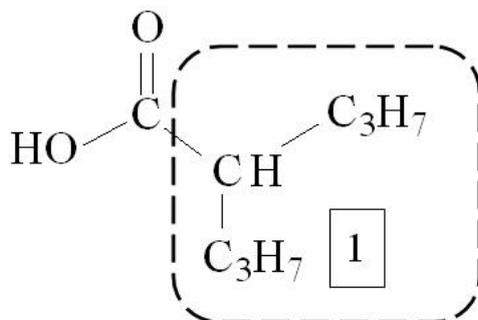
Оценку фармакологической активности и токсичности вальпроламида проводили в экспериментах на аутбредных мышах SNK обоего пола массой 19-21 г. Содержание подопытных животных и обращение с ними во время экспериментов соответствовали всем установленным требованиям [12-13]. В качестве референтного препарата применяли вальпроевую кислоту. Значение LD_{50} (полулетальной дозы) вальпроламида и вальпроевой кислоты определяли методом пробит-анализа. Нейротоксичность антиконвульсантов оценивали в тесте вращающегося стержня (rotarod test) [14]. Моделирование эпилепсии осуществляли с использованием отечественных [14] и зарубежных [15] рекомендаций. Оценку противозепилептической активности проводили на моделях максимального электрошока, антагонизма с пентилентетразолом, изониазидом, тиосемикарбазидом, пилокарпином и камфорой. Определяли значения ED_{50} (средней терапевтической дозы), терапевтического (TI – отношение полулетальной дозы к средней терапевтической) и протективного (PI – отношение средней токсической дозы к средней терапевтической) индексов.

Для статистического анализа использовали «BioStat, 2009» (AnalystSoft; США). Для оценки типа распределения данных применяли W -критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при отсутствии нормального распределения – критерий Краскела-Уоллиса и U -тест Манна-Уитни. Расчет доз осуществляли методом пробит-анализа Финни с указанием 95% доверительного интервала.

Результаты исследования и их обсуждение

Вальпроевая (2-пропилпентановая) кислота – это короткоцепочечная насыщенная жирная кислота с разветвленной цепью, которая очень мало растворима в воде. Основным фармакофором, определяющим противозепилептическую активность вальпроевой кислоты, является гидрофобный фрагмент, представляющий собой разветвленную углеводородную цепь (рис.1).

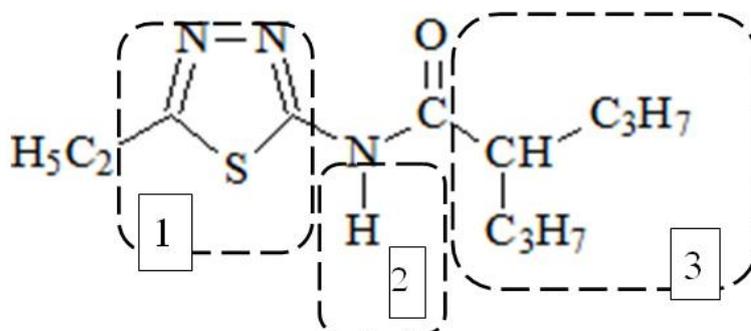
Рис. 1. Фармакофорный анализ структуры вальпроевой кислоты.



1 – гидрофобный фрагмент (разветвленный углеводородный радикал)

Вальпрозоламид (N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид) был получен путем модификации молекулы вальпроевой кислоты за счет введения дополнительных фармакофоров: замещенной амидной группы и электронодонорного домена (1,3,4-тиадиазола) (рис. 2).

Рис. 2. Фармакофорный анализ структуры вальпрозоламида.



1 – электронодонорный домен; 2 – замещенная амидная группа; 3 – гидрофобный фрагмент

По результатам пробит-анализа величина полулетальной дозы (LD_{50}) вальпрозоламида при внутрибрюшинном введении мышам составила 924,8 ($756,9 \div 1063,7$) мг/кг, что было в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у вальпроевой кислоты – 512,9 ($399,0 \div 611,7$) мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о меньшей острой токсичности модифицированного вальпроата.

Наличие противозепилептической активности у вальпрозоламида было показано в экспериментах на мышах при судорогах, индуцированных максимальным электрошоком (МЭШ) и в тестах антагонизма с конвульсантами, имеющими различные механизмы действия (табл. 1).

Таблица 1. Механизм действия конвульсантов и эффективность вальпрозоламида при судорогах, индуцированных химическими агентами

Конвульсант	Механизм действия конвульсанта	Эффективность вальпрозоламида
Пентилентетразол (95 мг/кг, подкожно)	Антагонист ГАМК _A -рецепторов	Уменьшение летальности Удлинение латентного периода судорог
Изониазид (250 мг/кг внутрибрюшинно)	Ингибитор синтеза ГАМК (ингибитор глутаматдекарбоксилазы)	Уменьшение летальности Удлинение латентного периода судорог
Тиосемикарбазид (30 мг/кг внутрибрюшинно)	Ингибитор синтеза ГАМК (ингибитор глутаматдекарбоксилазы)	Уменьшение летальности Удлинение латентного периода судорог
Пилокарпин (350 мг/кг внутрибрюшинно)	M-холиномиметик	Удлинение латентного периода судорог (миоклонус головы)
Камфора (1000 мг/кг, внутрибрюшинно)	Аналептик, нарушение обмена моноаминов в ЦНС	Удлинение латентного периода судорог

Наибольшую противоэпилептическую активность новый вальпроат проявлял при судорогах, индуцированных максимальным электрошоком, а также средствами, уменьшающими содержание ГАМК в головном мозге – антагонистом ГАМК_A-рецепторов пентилентетразолом и ингибитором синтеза ГАМК изониазидом. Для данных моделей эпилепсии значения ED₅₀ вальпрозоламида (внутрибрюшинно, мыши) составили соответственно 138,4 (97,2÷197,2) мг/кг, 74,5 (46,8÷106,4) мг/кг и 126,8 (65,5÷245,4) мг/кг. При тиосемикарбазид-индуцированных судорогах у мышей новый вальпроат в дозе 150 мг/кг уменьшал летальность подопытных мышей на 37,5% по сравнению с контролем, что было сопоставимо с эффектами вальпроевой кислоты в дозе 200 мг/кг. При судорогах, индуцированных МЭШ и подкожным введением пентилентетразола значения терапевтического и протективного индексов вальпрозоламида статистически значимо превышали аналогичные у вальпроевой кислоты (табл. 2).

Таблица 2. Противоэпилептическая активность вальпроевой кислоты и вальпрозоламида при судорогах, индуцированных максимальным электрошоком и пентилентетразолом при подкожном введении у мышей

Серия опытов	МЭШ			ПТЗ		
	ED ₅₀ , мг/кг	ТИ	ПИ	ED ₅₀ , мг/кг	ТИ	ПИ
ВК	234,0 (181,4÷278,1)	2,2	1,7	179,3 (137,8÷326,0)	2,9	2,1
ВПЗ	138,4 (97,2÷197,2)	6,7	3,3	74,5 (46,8÷106,4)	12,4	6,1

Примечание: МЭШ – максимальный электрошок, ПТЗ – пентилентетразол, ED₅₀ – средняя терапевтическая доза, ТИ – терапевтический индекс, ПИ – протективный индекс, ВК – вальпроевая кислота, ВПЗ – вальпрозоламид.

В тестах антагонизма с пилокарпином и камфорой вальпрозоламид статистически значимо удлинял латентный период первого судорожного приступа, однако не влиял на выживаемость подопытных животных.

Таким образом, сравнительный анализ фармакологической активности вальпрозоламида и вальпроевой кислоты показал, что новый вальпроат обладал более выраженными противоэпилептическими свойствами и меньшей острой токсичностью по сравнению с референтным препаратом. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, изучавших модифицированные формы вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазолы с противоэпилептической активностью.

Наиболее простым по химическому строению модифицированным вальпроатом является вальпромид (2-пропилпентанамид), представляющий собой амидированную форму вальпроевой кислоты. В тестах максимального электрошока и антагонизма с пентилентетразолом у мышей вальпромид был в среднем в 2-5 раз эффективнее вальпроевой кислоты, однако имел более выраженные седативные свойства и большую токсичность [16]. В исследованиях [17-18] показано, что амидирование карбоксильной группы вальпроевой кислоты приводило к снижению тератогенных свойств, что важно

для клинической практики, так как одним из наиболее значимых побочных эффектов вальпроевой кислоты является ее тератогенность.

Наряду с замещенной амидной группой в структуре нового вальпроата имеется электронодонорный домен 1,3,4-тиадиазола. Среди производных 1,3,4-тиадиазола выявлено большое число соединений с выраженными противоэпилептическими свойствами [19-20]. Показано, что введение фрагмента 1,3,4-тиадиазола в структуру известного антиконвульсанта фенитоина приводило к повышению его противоэпилептической активности [21]. Известно, что многие 1,3,4-тиадиазоловые производные обладают меньшей токсичностью по сравнению с исходными веществами [22-23]. Приведенные данные показывают актуальность использования фармакофорного подхода к созданию новых противоэпилептических средств.

Выводы

1. Установлены фармакофоры, определяющие фармакологические свойства вальпроевой кислоты и вальпрозоламида – ее нового 1,3,4-тиадиазолиламидного производного: они содержат в своей структуре гиброфобный домен (дистальный углеводородный радикал), с которым связано их противоэпилептическое действие.
2. Модификация вальпроевой кислоты путем введения дополнительных фармакофоров – замещенной амидной группы и электронодонорного фрагмента (1,3,4-тиадиазола) – привела к снижению острой токсичности и повышению противоэпилептической активности нового вальпроата.

Литература

1. Kalilani L., Sun X, Pelgrims B. et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018; 59 (12): 2179-2193.
2. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2019; 11 (4): 395-406.
3. Krivoshein A.V. Antiepileptic Drugs Based on the α -Substituted Amide Group Pharmacophore: From Chemical Crystallography to Molecular Pharmaceutics. *Curr Pharm Des.* 2016; 22 (32): 5029-5040.
4. Pandeya S.N., Raja A.S., Stables J.P. Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants – role of hydrogen bonding. *J Pharm Pharm Sci.* 2002; 5 (3): 266-271.
5. Khan H.N., Kulsoom S., Rashid H. Ligand based pharmacophore model development for the identification of novel antiepileptic compound. *Epilepsy Res.* 2012; 98 (1): 62-71.
6. Tomson T., Battino D., Perucca E. The remarkable story of valproic acid. *Lancet Neurol.* 2016; 15(2): 141.

7. Perucca E. Pharmacological and therapeutical properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2012; 16 (10): 695-714.
8. Пат. 2651572 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/433 N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противоэпилептической и обезболивающей активностями. С.Я. Скачилова, А.С. Малыгин, Н.С. Попов [и др.]; заявитель и патентообладатель ОАО ВНЦ БАВ. – № 267288; заявл. 13.03.2018; опубл. 20.11.2018, Бюл. № 32. 8 с.
9. Malygin A.S., Demidova M.A., Skachilova S.Ya., Shilova E.V. Synthesis of a novel amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole with antiepileptic activity. *Bulletin of RSMU*. 2020; 1: 75-80.
10. Малыгин А.С. Исследование противоэпилептической активности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2019; 4: 357-363.
11. Малыгин А.С. Оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола. *Медицина* 2019; 3: 37-46.
12. Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н "Правила надлежащей лабораторной практики".
13. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Directive 2010/63/EU).
14. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 944 с.
15. Kandratavicius L., Balista P., Lopes-Aguiar C. et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1693-1705.
16. Löscher W., Nau H. Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid: anticonvulsant and toxic potencies in mice. *Neuropharmacology* 1985; 24(5): 427-435.
17. Okada A., Kurihara H., Aoki Y. et al. Amidic modification of valproic acid reduces skeletal teratogenicity in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2004; 71(1): 47-53.
18. Radatz M., Ehlers K., Yagen B. et al. Valnoctamide, valpromide and valnoctic acid are much less teratogenic in mice than valproic acid. *Epilepsy Res*. 1998; 30(1):41-48.
19. Raj V., Rai A., Singh M. Recent Update on 1,3,4-Thiadiazole Derivatives: As Anticonvulsant Agents. *American Research Journal of Pharmacy* 2015; 1(1): doi: 10.21694/2380-5706.15005
20. Luszczki J.J., Kaspinska M., Matysiak J., Niewiadomy A. Characterization and preliminary anticonvulsant assessment of some 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharmacol Rep*. 2015; 67(3): 588-592.
21. Botros S., Khalil N.A., Naguib B.H., El-Dash Y. Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin. *Eur J Med Chem*. 2013; 60: 57-63.
22. Matysiak J. Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2015; 15 (9): 762-775.
23. Popov N., Demidova M., Malygin A. Assessment of pharmacological activity and bioavailability of the new derivative 1,3,4-thiadiazole. *Research Results in Pharmacology* 2018; 4(2): 27-46.

Pharmacophoric Analysis of the Structure of a New 1,3,4-Thiadiazolylamide Derivative of Valproic Acid

Malygin A. S.¹

Post-graduate student, Chair for Pharmacology and Clinical Pharmacology

Yasnetsov V. V.²

Doctor of Medicine, Leading Researcher, Chair for Experimental and Clinical Pharmacology

1 – Tver State Medical University, Tver, Russia

2 – State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Malygin A.S.; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru.

Conflict of interest: None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

Pharmacophoric analysis of the structure of valprazolamide, a 1,3,4-thiadiazolylamide derivative of valproic acid, was carried out. It was shown that the new valproate contains a substituted amide group, hydrophobic and electron-donor domains – pharmacophores, determining its antiepileptic activity. Valproic acid has only a hydrophobic moiety. Modification of valproic acid by introducing an additional pharmacophore, 1,3,4-thiadiazole, into its structure leads to a decrease in toxicity and an increase in antiepileptic activity.

Keywords: pharmacophoric analysis, valproic acid, 1,3,4-thiadiazole, antiepileptic activity

References

1. Kalilani L., Sun X, Pelgrims B. et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018; 59(12): 2179-2193.
2. Avakyan G.N., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Problemy epileptologii. Klyuchevye priority, zadachi, vyzovy i sposoby ih resheniya. [Problems of epileptology. Key priorities, tasks, challenges and ways to address them.] *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya [Epilepsy and paroxysmal conditions]* 2019; 11 (4): 395-406. (In Russ.)
3. Krivoshein A.V. Antiepileptic Drugs Based on the α -Substituted Amide Group Pharmacophore: From Chemical Crystallography to Molecular Pharmaceutics. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(32): 5029-5040.
4. Pandeya S.N., Raja A.S., Stables J.P. Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants – role of hydrogen bonding. *J Pharm Pharm Sci.* 2002; 5(3): 266-271.
5. Khan H.N., Kulsoom S., Rashid H. Ligand based pharmacophore model development for the identification of novel antiepileptic compound. *Epilepsy Res.* 2012; 98(1): 62-71.
6. Tomson T., Battino D., Perucca E. The remarkable story of valproic acid. *Lancet Neurol.* 2016; 15(2): 141.
7. Perucca E. Pharmacological and therapeutical properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2012; 16(10): 695-714.
8. Pat. 2651572 Rossijskaya Federaciya, MPK A 61 K 31/433 N-(5-Etil-1,3,4-thiadiazol-2-il)-2-propilpentanamid, obladayushchij protivoepilepticheskoj i obezbolivayushchej aktivnostyami. S.Ya. Skachilova, A.S. Malygin, N.S. Popov i dr.; zayavitel' i patentoobladatel' OAO VNC BAV. [Pat. 2651572 Russian Federation, IPC A 61 K 31/433 N-(5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-propylpentanamide, possessing antiepileptic and analgesic activities S.Ya.

Skachilova, A.S. Malygin, N.S. Popov et al.; applicant and patentee of OJSC VNTs BAV.] № 267288; declared 03.13.2018; publ. 20.11.2018, Bul. 32. (In Russ.)

9. Malygin A.S., Demidova M.A., Skachilova S.Ya., Shilova E.V. Synthesis of a novel amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole with antiepileptic activity. *Bulletin of RSMU*2020; 1: 75-80.

10. Malygin A.S. Issledovanie protivoepilepticheskoy aktivnosti novogo amidnogo proizvodnogo val'proevoy kisloty i 1,3,4-tiadiazola. [Investigation of antiepileptic activity of a new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole.] *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya [Epilepsy and paroxysmal conditions]* 2019; 4: 357-363. (In Russ.)

11. Malygin A.S. Ocenka ostroj toksichnosti i nejrotoksichnosti novogo amidnogo proizvodnogo val'proevoy kisloty i 1,3,4-tiadiazola. [Evaluation of acute toxicity and neurotoxicity of a new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole.] *Medicine* 2019; 3: 37-46. (In Russ.)

12. Prikaz MZ RF ot 01.04.2016 № 199n "Pravila nadlezhashchej laboratornoj praktiki" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016 №199n "Rules of Good Laboratory Practice"]. (In Russ.)

13. Evropejskaya konvenciya o zashchite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlya eksperimentov ili v inyh nauchnyh celyah (Directive 2010/63/EU). [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes (Directive 2010/63/EU)]. (In Russ.)

14. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs.] Moscow: Grif i K., 2012. (In Russ.)

15. Kandratavicius L., Balista P., Lopes-Aguiar C. et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 1693-1705.

16. Löscher W., Nau H. Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid: anticonvulsant and toxic potencies in mice. *Neuropharmacology* 1985; 24(5): 427-435.

17. Okada A., Kurihara H., Aoki Y. et al. Amidic modification of valproic acid reduces skeletal teratogenicity in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2004; 71(1): 47-53.

18. Radatz M., Ehlers K., Yagen B. et al. Valnoctamide, valpromide and valnoctic acid are much less teratogenic in mice than valproic acid. *Epilepsy Res.* 1998; 30(1):41-48.

19. Raj V., Rai A., Singh M. Recent Update on 1,3,4-Thiadiazole Derivatives: As Anticonvulsant Agents. *American Research Journal of Pharmacy* 2015; 1(1): doi: 10.21694/2380-5706.15005

20. Luszczki J.J., Kaspinska M., Matysiak J., Niewiadomy A. Characterization and preliminary anticonvulsant assessment of some 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(3): 588-592.

21. Botros S., Khalil N.A., Naguib B.H., El-Dash Y. Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin. *Eur J Med Chem.* 2013; 60: 57-63.

22. Matysiak J. Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2015; 15(9): 762-775.

23. Popov N., Demidova M., Malygin A. Assessment of pharmacological activity and bioavailability of the new derivative 1,3,4-thiadiazole. *Research Results in Pharmacology* 2018; 4(2): 27-46.

Анализ и прогноз исходов ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности

Кутимова Е. Ю.

врач-офтальмолог

Матросова Ю. В.

к.м.н., заведующий, детское отделение

Шутова С. В.

к.б.н., научный сотрудник

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Тамбов, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Кутимова Елена Алексеевна; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Цель: анализ и прогноз исходов ретинопатии недоношенных (РН) в зависимости от солнечной активности во время рождения и срока гестации. **Материал и методы.** Произведена случайная выборка 229 карт недоношенных детей, рожденных с 2017 по 2019 г. Исследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа – дети с РН (1, 2 и 3 степени) и 2 группа – без РН (переретинопатия). У детей с РН учитывали исход заболевания: проведение лазерной коагуляции (ЛК) и самопроизвольный регресс. Также все дети были распределены по сезонам рождения: зима, весна, лето, осень. **Результаты.** Получены сезонные различия исхода ретинопатии: у детей, рожденных весной и летом, процент самопроизвольного регресса был значительно ниже и составил 15% весной, 13,2% летом, 29% осенью и 29,6% зимой. Доля проведенной ЛК, наоборот, составила 21,7%-28,3 % в весенне-летний период и 9,7%-14,8% в осеннее-зимний. **Заключение.** Построена математическая модель прогноза исхода ретинопатии новорожденных, определяющая вероятность самопроизвольной регрессии заболевания на основании таких независимых переменных как уровень инсоляции и гестационный возраст ребенка. Согласно полученной формуле, вероятность самопроизвольной регрессии ретинопатии возрастает с увеличением гестационного возраста и снижением солнечной активности в период рождения. Вероятность необходимости лазеркоагуляции, напротив, возрастает при уменьшении гестационного возраста и увеличении интенсивности инсоляции.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, солнечная активность, срок гестации, профилактика, прогноз

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-67-75

Для цитирования: Кутимова Е. Ю., Матросова Ю. В., Шутова С. В. Анализ и прогноз исходов ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности. *Медицина* 2020; 8(3): 67-75.

Актуальность исследования

В настоящее время благодаря совершенствованию методов выхаживания и развитию службы интенсивной терапии и реанимации неуклонно увеличивается выживаемость глубоко недоношенных детей [5]. Ежегодно в России рождается около 100 тыс. недоношенных детей. По данным выборочных научных исследований, из этих детей

около 70% относится к группе риска по развитию заболеваний органа зрения. Примерно у 25-37% формируется ретинопатия недоношенных, терминальные стадии которой являются одной из наиболее частых причин слепоты [3,4].

Ретинопатия недоношенных является тяжелым мультифакториальным заболеванием, на частоту и степень которого влияет ряд факторов: масса и гестационный возраст ребенка, наличие соматических и инфекционных заболеваний у матери, гипероксигенация.

Однако причины прогрессирующей ретинопатии недоношенных и патогенез заболевания полностью не изучены. В прошлом многие факторы, такие как применение кислородотерапии, чрезмерное воздействие света и гипоксия, рассматривались как возможные причины [1,6].

В связи с этим появились работы, направленные на изучение влияния воздействия солнечного света на сетчатку недоношенных детей.

Несмотря на то, что работы по исследованию влияния солнечного света на развитие ретинопатии недоношенных единичны, многие авторы сходились во мнении, что уменьшение воздействия на сетчатку недоношенных детей яркого света не влияет на частоту развития заболевания.

В других же экспериментальных исследованиях было показано, что яркое освещение может приводить к необратимому повреждению сетчатки. Однако проведенные до настоящего времени клинические исследования показали противоречивые результаты влияния света на развитие болезни у доношенных детей [7].

В 2019 г группой авторов из Ростовского государственного медицинского университета выявлена сезонная взаимосвязь возникновения РН. Авторами выявлено, что наибольшее количество РН с наибольшим числом неблагоприятных исходов и оперативных вмешательств приходится на сезонный период май-август, в котором наблюдалась наибольшая солнечная активность. Наименьшее проявление РН, применение лазерного оперативного лечения и развитие неблагоприятных исходов выявлено в период январь-апрель и сентябрь-декабрь [2].

В работах Yang MB et al 2013 г установлена взаимосвязь длины дня во время ранней гестации и риска развития РН. Методом множественной логистической регрессии авторами была получена прогностическая модель РН и показано, что продолжительность светового дня в течение первых 90 дней после предполагаемого зачатия ассоциируется с развитием РН, следовательно, число случаев ретинопатии недоношенных в весенне-летний период было значительно выше, чем в осенне-зимний [8].

Таким образом, есть основания полагать возможность проведения математического прогноза риска развития РН в зависимости от солнечной активности.

Цель исследования

Цель исследования – проанализировать и спрогнозировать исход ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности.

Материал и методы исследования

Произведена случайная выборка 229 карт недоношенных детей, рожденных в Перинатальном центре г.Тамбов в период с 2017 по 2019 г.

Все исследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа – дети с ретинопатией недоношенных (1, 2 и 3 степени): средний срок гестации $27,1 \pm 2,3$ недель; средний вес при рождении 1008 ± 390 г. и 2 группа-недоношенные дети без ретинопатии (преретинопатия), средний срок гестации составил $30,3 \pm 2,12$ недель; средний вес при рождении 1614 ± 380 г. У пациентов с ретинопатией недоношенных учитывался исход заболевания: дети с проведенной лазерной коагуляцией (ЛК) и самопроизвольным регрессом. Также, в соответствии с датой рождения все дети были распределены по сезонам (зима, весна, лето, осень) и по периодам согласно солнечной активности: с пониженной (зима-осень) и повышенной (весна-лето) инсоляцией.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (DellInc., США). Групповые данные представлены в абсолютных (число человек) и относительных (%) величинах, оценка значимости различий осуществлялась по критерию Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Для решения задачи прогнозирования благоприятного исхода (самопроизвольный регресс ретинопатии) был применен метод бинарной логистической регрессии. Вероятность самопроизвольного регресса кодировалась как бинарный признак (регресс – «1», ЛК – «0»), независимые переменные – инсоляция и гестационный возраст. Оценка работоспособности математической модели проводилась по критерию согласия χ^2 и методом «скользящего экзамена».

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ наличия и исходов ретинопатии у детей, рожденных в разные сезоны года (табл. 1). Распределение детей с преретинопатией по сезонам рождения выглядело следующим образом: рожденных осенью – 61,3%, зимой – 55,6%, весной –

63,3%, летом – 58,4%. Следовательно, у детей с преретинопатией существенных различий по сезонам рождения не выявлено.

Таблица 1. Распределение рожденных в разные сезоны года детей по признаку ретинопатии

Время года	Без РН	С РН		
		Всего	ЛК	Регресс
Осень (n=62)	38 (61,3%)	24 (38,7%)	6 (9,7%)	18 (29%)
Зима (n=54)	30 (55,6%)	24 (44,4%)	8 (14,8%)	16 (29,6%)
Весна (n=60)	38 (63,3%)	22 (36,7%)	13 (21,7%)	9 (15%)
Лето (n=53)	31 (58,4%)	22 (41,6%)	15 (28,3%)	7 (13,2%)
Различия групп Осень-Зима и Лето-Весна	$\chi^2=0,14$ $p=0,706$		$\chi^2=6,17$ $p=0,013$	$\chi^2=7,70$ $p=0,006$

В группе детей с РН: рожденных осенью 38,7%, из них – 9,7% с самопроизвольным регрессом, 29% была проведена ЛК; у рожденных зимой – соответственно 44,4% (29,6% – регресс, 14,8% – ЛК). У детей, рожденных весной и летом, процент самопроизвольного регресса был значительно ниже, чем у детей, рожденных осенью и зимой, и составил 15% весной, 13,2% летом, 29% осенью и 29,6% зимой. Доля проведенной ЛК наоборот, составила 21,7%-28,3 % в весенне-летний период и 9,7%-14,8% в осеннее-зимний. На основании этого можно заключить, что у рожденных весной и летом детей процент самопроизвольного регресса ретинопатии существенно ниже, чем у детей, рожденных в период зима-осень. Соотношение количества произведенных ЛК с сезонами рождения детей имеет противоположный характер.

На основании полученных результатов было сделано предположение, что важное влияние на исход ретинопатии недоношенных оказывает солнечная инсоляция, соответствующая времени рождения.

Для решения задачи математического прогнозирования исхода ретинопатии новорожденных был применен метод бинарной логистической регрессии. На основании морфофункциональных параметров ребенка и уровня инсоляции после рождения нами была рассчитана бинарная зависимая переменная, равная единице при благоприятном исходе заболевания и нулю при неблагоприятном. Мы отнесли к «неблагоприятным исходам» необходимость проведения лазеркоагуляции, а к «благоприятным» самопроизвольную регрессию. В качестве независимых переменных были выбраны уровень инсоляции и гестационный возраст ребенка. Параметр веса ребенка был исключен из числа предикторов, так как он сильно коррелирует с гестационным возрастом ($r=0,804$).

Уравнение для оценки вероятности исхода методом логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$y = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2)\};$$

где b_0 , b_1 , b_2 – регрессионные коэффициенты независимых переменных x_0 , x_1 , x_2 .

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и меньше или равны 1 при любых значениях независимых переменных, причем при $y > 0,5$ – высока вероятность самопроизвольной регрессии. Результаты математического моделирования представлены в табл.2 и табл. 3.

Таблица 2. Коэффициенты регрессионной функции прогноза благоприятного исхода ретинопатии новорожденных методом логистической регрессии

	b_0	Инсоляция, кВт*ч/м ₂ (X1)	Гестационный возраст, нед. (X2)
Значение	-2,5920	-0,3638	0,1546

Клинический пример № 1

Пациент К., дата рождения 24.12.2017, гестационный возраст 25 недель. Вес при рождении 770 г. Диагноз: ретинопатия 2 степени.

При математическом моделировании вероятности благоприятного исхода:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot X_1 + 0,1546 \cdot X_2) / (1 + \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot X_1 - 0,1546 \cdot X_2));$$

где X_1 – уровень инсоляции (в декабре составляет 1,58 кВт*ч/м₂); X_2 – гестационный возраст (25 недель).

Подставляя полученные данные в уравнение, получаем:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot 1,58 + 0,1546 \cdot 25) / (1 + \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot 1,58 + 0,1546 \cdot 25)) = 0,668.$$

Полученное значение переменной $y > 0,5$ прогнозирует высокую вероятность достижения благоприятного исхода – самопроизвольного регресса. Исход, который наблюдался у данного пациента в реальности – самопроизвольная ретинопатия, следовательно, прогноз подтвердился.

Клинический пример № 2

Пациентка Л., дата рождения 25.07.2017, гестационный возраст 27 недель. Вес при рождении 890 г. Диагноз: ретинопатия 2 степени.

При математическом моделировании вероятности благоприятного исхода:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 * X_1 + 0,1546 * X_2) / (1 + \exp(-2,5920 - 0,3638 * X_1 - 0,1546 * X_2));$$

где X_1 — уровень инсоляции (в июле составляет 5,99 кВт*ч/м²); X_2 — гестационный возраст (27 недель).

Подставляя полученные данные в уравнение, получаем:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 * 5,99 + 0,1546 * 27) / (1 + \exp((-2,5920 - 0,3638 * 5,99 + 0,1546 * 27))) = 0,355.$$

Полученное значение переменной $y < 0,5$ прогнозирует низкую вероятность достижения благоприятного исхода – самопроизвольного регресса, что означает высокую вероятность необходимости проведения ЛК. Исход, который наблюдался у данного пациента в реальности – ЛК, следовательно, прогноз подтвердился.

Анализ результатов прогнозирования благоприятного исхода ретинопатии новорожденных (табл. 4) показывают, что построенная нами модель имеет удовлетворительный уровень точности и может применяться в процессе принятия врачебных решений.

Таблица 3. Результаты прогнозирования благоприятного исхода ретинопатии новорожденных

Вариант исхода		Прогнозируемый исход		Всего	Правильный прогноз
		0	1		
Наблюдаемый исход	0	26	16	42	61,9%
	1	14	36	50	72,0%
Всего		40	52	92	67,4%

Таким образом, нами была построена математическая модель, которая позволяет прогнозировать вероятность благоприятного исхода ретинопатии новорожденных. Статистическая значимость модели оказалась достаточно высокой: $p = 0,001$ для критерия согласия $\chi^2 = 13,65$, что указывает на ее работоспособность. Кроме того, для полученной модели была осуществлена проверка на предмет ее устойчивости и эффективности на разных выборках данных. В связи с относительной малочисленностью выборки (общее число случаев составило 92 глаза), оценка работоспособности модели осуществляли методом «скользящего экзамена» («jack-knife») – поочередно временно удаляли 20% объектов исследования из набора данных и пересчитывали параметры модели, а затем сопоставляли их. Отличия полученных результатов (по параметру точности прогноза) не превышали 5%.

Выводы

1. При анализе исходов ретинопатии у недоношенных детей, выявлены их различия в зависимости от сезонной инсоляции.
2. У детей, рожденных весной и летом, процент самопроизвольного регресса составил 15% весной, 13,2% летом, у рожденных в осенне-зимний период процент регресса значительно выше и составляет 29% осенью и 29,6% зимой. Доля проведенной ЛК наоборот, составила 21,7%-28,3 % в весенне-летний период и 9,7%-14,8% в осенне-зимний.
3. Построена математическая модель прогноза исхода ретинопатии новорожденных, определяющая вероятность самопроизвольной регрессии заболевания на основании таких независимых переменных как уровень инсоляции и гестационный возраст ребенка. Согласно полученной формуле, вероятность самопроизвольной регрессии ретинопатии возрастает с увеличением гестационного возраста и снижением солнечной активности в период рождения. Вероятность необходимости лазеркоагуляции, напротив, возрастает при уменьшении гестационного возраста и увеличении интенсивности инсоляции.

Литература

1. Дегтярев Д.Н., Канн И.Г., Асташева И.Б., Дегтярева А.В. Частота и тяжесть проявлений РН в зависимости от уровня организации перинатальной и неонатологической помощи. Ретинопатия недоношенных: сборник научных трудов научно-практической конференции. М., 2013: 57-61.
2. Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Изучение зависимости прогрессирования ретинопатии недоношенных от сезонной солнечной активности. Предварительные результаты. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(4): 19-27.
3. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных. В кн.: Избранные лекции по детской офтальмологии. Под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; ч. 4: 27-61.
4. Нероев В.В., Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных. В кн.: Офтальмология: национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 580-591.
5. Сайдашева Э.И., Скоромец А.П., Крюков Е.Ю., Котина Н.З. Современные подходы к лечению зрительных расстройств у детей раннего возраста. *Российская педиатрическая офтальмология* 2012; (1): 37-39.
6. Darlow B. Prevention of retinopathy of prematurity (ROP) through evidence based neonatal care. Ретинопатия недоношенных: сборник научных трудов научно-практической конференции. М., 2013: 11-12.
7. Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD000122.
8. Yang M.B., Rao S., Copenhagen D.R., Lang R.A. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2706-2713.

Analysis and Prediction Outcomes of Retinopathy of Prematurity in Children Born in Different Solar Activity

Kutimova E. Y.

Ophthalmologist

Matrosova Yu. V.

MD, PhD, Head, Children's Department

Shutova S. V.

PhD (Biology), Researcher

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, Russia

Corresponding author: Kutimova Elena; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Purpose: Analysis and prognostic outcomes of retinopathy of prematurity (ROP) depending on the solar activity at birth time and gestational age. **Material and methods.** 229 case histories of premature babies born within 2017-2019 were randomly selected. They were split into two groups: group I – children with ROP (1, 2 and 3 degree) and group II – without any ROP (pre retinopathy). The disease outcome was taken into account in the children with ROP: laser coagulation (LC) and spontaneous regression. Also, all children were split according to the seasons of birth: winter, spring, summer and autumn. **Results.** The seasonal differences in retinopathy outcomes were observed: in children born in spring and summer, the percentage of spontaneous regression was much lower and was 15% in spring, 13.2% in summer, 29% in autumn and 29.6% in winter. The percentage of performed LC on the contrary was 21.7%-28.3% in spring and summer period and 9.7%-14.8% in autumn and winter. **Conclusion.** A mathematical model is constructed for predicting the outcome of retinopathy of prematurity, determining the probability of spontaneous regression of the disease based on such independent variables as the level of insolation and the gestational age of the child. According to the obtained formula, the probability of spontaneous regression of retinopathy increases with an increase in gestational age and a decrease in solar activity at birth time. On the contrary, the probability of need for laser coagulation increases with a decrease in gestational age and an increase in the insolation intensity.

Keywords: retinopathy of prematurity, solar activity, gestational age, preventive measure, prediction

References

1. Degtjarev D.N., Kann I.G., Astasheva I.B., Degtjareva A.V. Chastota i tjazhest' projavlenij RN v zavisimosti ot urovnja organizacii perinatal'noj i neonatologicheskoy pomoshhi. [The prevalence and severity of ROP depending on the level of organization of perinatal and neonatal care]. [Retinopathy of prematurity: collected papers]. Moscow, 2013: 57-61. (In Russ.)
2. Epikhin A.N., Epikhina Yu.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. Izuchenie zavisimosti progressirovaniya retinopatii nedonoshennykh ot sezonnoi solnechnoi aktivnosti. Predvaritel'nye rezul'taty. [On the impact of seasonal solar activity on the progression of retinopathy of prematurity: preliminary research results]. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal [Russian journal of ophthalmology]* 2019; 12(4): 19-27. (In Russ.)
3. Katargina L.A., Kogoleva L.V. Retinopatiya nedonoshennykh. [Retinopathy of prematurity] In: Lectures on children's ophthalmology. Ed. by V.V. Neroev. Moscow: GEOTAR-Media; 2009; Part 4: 27-61. (In Russ.)

4. Neroev V.V., Katargina L.A. Retinopatiya nedonoshennykh. [Retinopathy of prematurity]. In: Ophthalmology: national guidance. Ed. by S.E. Avetisov, E.A. Egorov, L.K. Moshetova. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 580-591. (In Russ.)
5. Saidasheva E.I., Skoromets A.P., Kryukov E.Yu., Kotina N.Z. Sovremennye podkhody k lecheniyu zritel'nykh rasstroystv u detei rannego vozrasta. [Up-to-date approaches to the correction of visual disorders in the young children]. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya [Russian ophthalmology of children]* 2012; (1): 37–39. (In Russ.)
6. Darlow B. Prevention of retinopathy of prematurity (ROP) through evidence based neonatal care. In Retinopatiya nedonoshennykh: sbornik nauchnyh trudov nauchno-prakticheskoy konferencii [Retinopathy of prematurity: collected papers]. Moscow, 2013: 11-12.
7. Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD000122.
8. Yang M.B., Rao S., Copenhagen D.R., Lang R.A. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2706-2713.

Биологическая активность новых 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов

Офицерова Е. С.

аспирант, кафедра органической химии

Алексеева Л. Н.

к.фарм.н.

Шкляренко А. А.

аспирант, кафедра органической химии

Яковлев И. П.

д.х.н., профессор

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия*

Автор для корреспонденции: *Офицерова Екатерина Сергеевна, e-mail: OfizerovaES@mail.ru*

Финансирование: *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Конфликт интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

В настоящей статье представлены результаты исследования биологической активности новых синтезированных 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов. Острую токсичность 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов определяли экспериментально на нелинейных белых мышах-самцах общей массой 16-20 г. Для экспериментальной оценки анальгезирующей активности использовали модель генерации уксуснокислых «корчей» у мышей самцов. Экспериментально было подтверждено, что синтезированные новые 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидины нетоксичны и обладают выраженной анальгезирующей активностью.

Ключевые слова: 1-бензоилзамещенные-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидины, биологическая активность, программа PASS, острая токсичность, анальгезирующая активность

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-76-84

Для цитирования: Офицерова Е. С., Алексеева Л. Н., Шкляренко А. А., Яковлев И. П. Биологическая активность новых 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов. *Медицина* 2020; 8(3): 76-84.

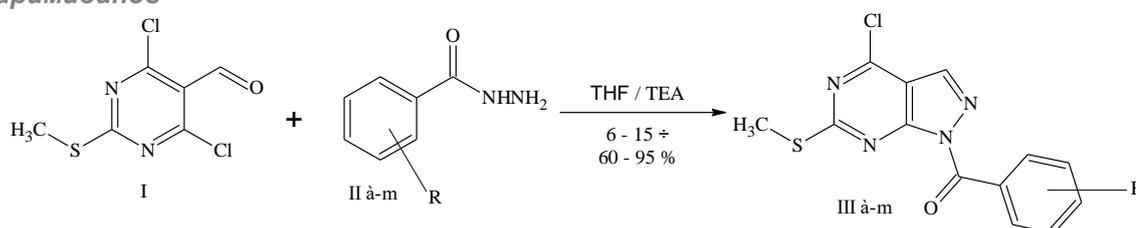
Введение

Пиразолопиримидины представляют собой конденсированные гетероциклические системы, структурно напоминающие производные пуринов [1]. Простейшими представителями данного класса соединений являются Аллопуринол и его метаболит Оксопуринол, активно применяемые в терапии гиперурецемии [2]. Среди пиразолопиримидинов были выявлены вещества, проявляющие противовирусную [3,4], противомикробную [5,6], противовоспалительную [7] активности. В последние несколько

десятилетия интерес к этим соединениям продолжает расти благодаря открытию их противоопухолевой активности [8,9]. В связи с этим, авторы приняли решение о поиске новых пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и изучении их биологической активности.

Новые 1-бензоилзамещенные-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины получали взаимодействием 4,6-дихлор-2*S*-замещенного-пиримидин-5-карбальдегида (I) с замещенным бензгидразидом (IIа-м) в тетрагидрофуране [10] при нагревании перемешивали в течение 6-15 ч. Реакционную массу разбавляли водой и перемешивали. Полученный осадок фильтровали и промывали небольшим количеством воды. Выход продуктов составил 60-95% (схема 1).

Схема 1. Синтез 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов



Строение полученных 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов доказано физико-химическими методами анализа: ЯМР ^1H , масс-спектрометрией, также была измерена температура плавления соединений IIIа-м (табл. 1).

Таблица 1. ЯМР ^1H , температура плавления и масс-спектрометрия соединений IIIа-н

№	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- <i>d</i> ₆), δ , м.д.	m/z	Тпл $^{\circ}\text{C}$
IIIa	2,46 с (3H, CH ₃), 7,59 т (2H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,66 Гц), 7,73 т (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,41 Гц), 7,91 т (2H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,28 Гц), 8,68 с (1H, H _{пиразол}).	304,82	130-131
IIIb	2,31 с (3H, CH ₃), 7,53-7,61 м (2H, H _{аром}), 7,72 д (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 6,77 Гц), 7,80 д (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,52 Гц), 8,71 с (1H, H _{пиразол}).	383,59	166-168
IIIc	2,29 с (3H, CH ₃), 2,35 с (3H, CH ₃), 7,34 т (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,41 Гц), 7,40 д (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,52 Гц), 7,52 т (2H, H _{аром} , <i>J</i> = 7,1 Гц), 8,68 с (1H, H _{пиразол}).	318,91	143-145
IIIд	2,58 с (3H, CH ₃), 3,77 с (3H, OCH ₃), 7,25-7,28 м (2H, H _{аром}), 7,38-7,42 м (1H, H _{аром}), 7,92 д (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 8,29 Гц), 8,76 с (1H, H _{пиразол}).	334,81	153-154
IIIе	2,46 с (3H, CH ₃), 3,80 с (3H, OCH ₃), 3,89 с (3H, OCH ₃), 7,13 д (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 8,54 Гц), 7,51 с (1H, H _{аром}), 7,60 д (1H, H _{аром} , <i>J</i> = 8,28 Гц), 8,63 с (1H, H _{пиразол}).	364,76	123-125

III f	2,59 с (3H, CH ₃), 7,52-7,58 м (1H, H _{аром}), 7,82-7,86 м (1H, H _{аром}), 7,91-7,97 м (1H, H _{аром}), 8,10-8,15 м (1H, H _{аром}), 8,72 с (1H, H _{пиразол}).	383,61	173-175
III g	2,39 с (3H, CH ₃), 2,60 с (3H, CH ₃), 7,19 д (1H, H _{аром} , J = 7,28 Гц), 7,41-7,47 м (1H, H _{аром}), 7,90-7,94 т (2H, H _{аром} , J = 7,41 Гц), 8,52 с (1H, H _{пиразол}).	318,93	145-147
III h	2,47 с (3H, CH ₃), 3,81 с (3H, OCH ₃), 7,29-7,31 м (1H, H _{аром}), 7,45 с (1H, H _{аром}), 7,47-7,53 м (2H, H _{аром}), 8,68 с (1H, H _{пиразол}).	334,84	150-152
III i	2,60 с (3H, CH ₃), 7,98 д (2H, H _{аром} , J = 8,41 Гц), 8,24 д (2H, H _{аром} , J = 8,53 Гц), 8,85 с (1H, H _{пиразол}).	383,62	187-189
III j	2,43 с (3H, CH ₃), 2,48 с (3H, CH ₃), 7,39 д (2H, H _{аром} , J = 7,78 Гц), 7,83 д (2H, H _{аром} , J = 7,78 Гц), 8,68 с (1H, H _{пиразол}).	318,76	95-97
III k	2,51 с (3H, CH ₃), 3,89 с (3H, CH ₃), 7,13 д (2H, H _{аром} , J = 9,04 Гц), 7,96 д (2H, H _{аром} , J = 8,78 Гц), 8,68 с (1H, H _{пиразол}).	334,77	195-197
III l	2,63 с (3H, CH ₃), 6,86 дд (1H, H _{аром} , J ₁ = 1,51 Гц, J ₂ = 3,51 Гц), 7,85 д (1H, H _{аром} , J = 3,76 Гц), 8,23 с (1H, H _{аром}), 8,70 с (1H, H _{пиразол}).	294,69	123-124
III m	2,65 с (3H, CH ₃), 7,34 т (1H, H _{аром} , J = 4,39 Гц), 8,21 д (1H, H _{аром} , J = 4,77 Гц), 8,34 дд (1H, H _{аром} , J ₁ = 1,13 Гц, J ₂ = 3,89 Гц), 8,74 с (1H, H _{пиразол}).	310,75	135-137

На данный момент в литературе нет упоминания о биологической активности новых 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов, поэтому целью данной работы стало изучение биологической активности новых синтезируемых соединений.

Материалы и методы

На 1-м этапе исследования *in vivo* полученных соединений был осуществлен прогноз вероятных видов биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис <http://pharmaexpert.ru/passonline>.

Острую токсичность синтезированных 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов определяли на нелинейных белых мышах-самцах массой тела 16-20 г по 5 мышей в эксперименте. Животных распределяли на равные части по численности и массе тела в группы, по 10 животных в каждой. Содержание подопытных животных и обращение с ними во время экспериментов соответствовали правилам, принятым в учреждении и установленным требованиям (Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н «Правила надлежащей лабораторной практики»; Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Directive 2010/63/EU).

1-Бензоилзамещенные-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины вводили однократно, внутрибрюшинно в интервале доз от 1 до 2000 мг/кг в виде суспензии в смеси ДМСО : вода (1:5). Выживаемость животных определяли через 24 и 48 ч от момента введения исследуемого соединения. Наблюдения осуществляли в течение 72 ч. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных. Расчет среднесмертельных доз LD₅₀ веществ проводили с помощью экспресс-метода Прозовского В.Б. [11] и пробит анализа по методу Миллера-Тейнтера [12].

Анальгезирующую активность 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов устанавливали на модели уксуснокислых «корчей» у мышей-самцов массой 16-20 г. Вещества вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1/10 от LD₅₀, которая составляла 200 мг/кг. Препарат сравнения – метамизол натрия – вводили аналогично в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Химическое раздражение вызывали внутрибрюшинным введением 3% раствора уксусной кислоты. Исследуемые соединения вводили за 40 мин до введения уксусной кислоты. Подсчитывали количество корчей у каждой мыши в течение 20 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладной программы Microsoft Excel и экспресс-методом по Прозовскому [11].

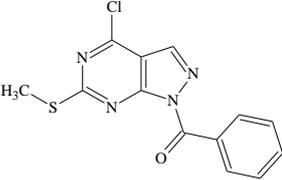
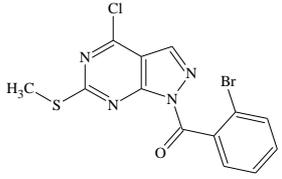
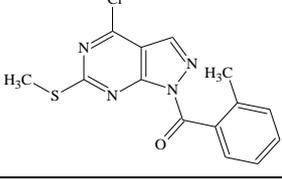
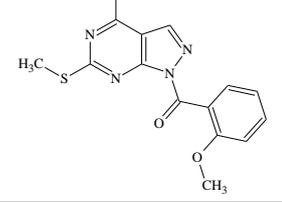
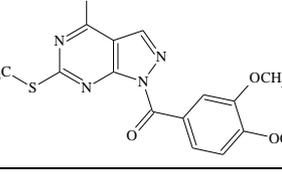
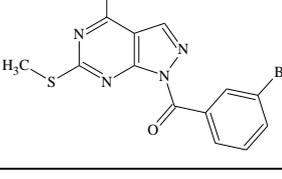
Результаты и обсуждение

Результаты предварительного скрининга биологической активности, проведенные с помощью программы PASS, показали анальгезирующую активность с вероятностью P_a от 0,2 до 0,4. Дальнейшим этапом работы стало экспериментальное подтверждение данных видов активности.

В экспериментах была установлена острая токсичность при внутрибрюшинном введении. Для 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов LD₅₀ составила 2000 мг/кг, поэтому соединения по классификации токсичности препаратов Сидорова К.К. были отнесены к классу практически нетоксичных веществ [13].

При подсчете количества корчей у мышей при установлении анальгезирующей активности оказалось, что полученные 1-бензоилзамещенные-6-(метилтио)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины приводят к уменьшению числа судорог у животных на 47-98%, по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия, активность которого составляет 61 % (табл. 2).

Таблица 2. Анальгезирующая активность 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов

Соединение	Доза 1/10 от LD50, мг/кг	Время начала судорог, мин	Количество судорог, наблюдаемых в течение 20 мин		Прирост к контролю, %	
			Число	%		
Контроль	-	3,8±0,3	101±2	100	-	
Метамизол натрия	250	5,2±0,3	39,99±1	38,94	61,06	
	IIIa	>2000	2±0,1	20,6±1	20,4	79,6
	IIIб	>2000	4±0,1	22,6±1	22,38	77,62
	IIIв	>2000	1,7±0,2	24,8±1	24,55	75,45
	IIIг	>2000	6±0,3	13,6±2	13,46	86,84
	IIIд	>2000	13,6±0,3	1,2±1	1,19	98,81
	IIIе	>2000	10,4±0,2	10,4±1	10,3	89,7

	IIIж	>2000	0,9±0,1	16±2	15,84	84,16
	IIIз	>2000	5,6±0,4	12,4±1	12,28	87,72
	IIIи	>2000	4,3±0,2	53,3±2	52,77	47,23
	IIIк	>2000	2±0,3	44,4±2	43,96	56,04
	IIIл	>2000	0,8±0,1	10,8±1	10,69	89,31
	IIIм	>2000	7±0,2	14,4±1	14,26	85,74
	IIIн	>2000	1,1±0,1	12,6±1	12,48	87,52

Заключение

Экспериментально показано, что синтезированные новые 1-бензоилзамещенные-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидины по классификации токсичности препаратов Сидорова К.К. относятся к классу практически нетоксичных веществ и обладают выраженной анальгезирующей активностью. Использование компьютерной программы PASS позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат,

определить биологическую активность полученных 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов.

Литература

1. Chauhan M., Kumar R. Medicinal attributes of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013. doi: 10.1016/j.bmc.2013.07.027
2. Rashad A.E., Hegab M.I., Abdel-Megeid R.E. et al. Synthesis and anti-HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; 44(8): 3285. doi:0.1016/j.ejmech.2009.02.012
3. Rashad A.E., Hegab M.I., Abdel-Megeid R.E. et al. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2008; 16: 7102. doi:10.1016/j.bmc.2008.06.054
4. Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S. et al. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; 14: 2040. doi:10.1016/j.bmc.2005.10.053
5. Bakavoli M., Bagherzadeh G., Vaseghifar M. et al. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; 45: 647. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.10.051
6. Trivedi A.R., Dholariya B.H. et al. Synthesis and anti-tubercular evaluation of some novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives. *Med Chem Res.* 2012; 21:1887–1891. doi: 10.1007/s00044-011-9712-3
7. Rzeski W., Matysiak J., Kandfer-Szerszen M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; 15: 3201. doi: 10.1016/j.bmc.2007.02.041
8. Mavrova A.T., Wesselinova D., Tsenov Y.A., et al. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; 44: 63. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.03.006
9. Tamta H. et al. Biochemical characterization of some pyrazolopyrimidine based inhibitors of xanthine. *Biochemistry (Moscow)* 2006; 71: S49-S54. doi: 10.1134/S0006297906130086
10. Патент RU2709018, Российская Федерация, МПК А 61 К 31/519 Производные 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и способ их получения. Офицерова Е.С., Шкляренко А.А., Овсянникова Л.Н., Яковлев И.П. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России. заявл. 03.04.2017; опубл. 19.12.2017.
11. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; 7 (3-4): 2090-2120.
12. Измеров И.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов. М.: Медицина, 1977.
13. Bhardwaj S., Gupta D. et al. Study of acute, subacute and chronic toxicity test. *IJARPB* 2012; 2 (2): 103-129.

Biological Activity of New 1-Benzoyl-Substituted 6-(Methylthio)-4-Chloro-1*h*-Pyrazolo[3,4-*D*]Pyrimidines

Ofitserova E. S.

Postgraduate, Chair for Organic Chemistry

Alekseeva L. N.

PhD (Pharmacy)

Shklyarenko A. A.

Postgraduate, Chair for Organic Chemistry

Yakovlev I. P.

Doctor of Chemistry, Professor

St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding Author: Ekaterina S. Ofitserova; **e-mail:** OfizerovaES@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article presents results of the study of the biological activity of newly synthesized 1-benzoyl-substituted-6-(methylthio) -4-chloro-1*H*-pyrazolo [3,4-*d*] pyrimidines. The acute toxicity of 2-aryl-6- (methylthio) -4-chloro-2*H*-pyrazolo [3,4-*d*] pyrimidines was determined experimentally on non-linear white male mice with a total weight of 16-20 g. A generation model was used to experimentally evaluate the analgesic activity acetic "writhing" in mice. It was experimentally confirmed that the synthesized new 2-aryl-6- (methylthio) -4-chloro-2*H*-pyrazolo [3,4-*d*] pyrimidines are non-toxic and have pronounced analgesic activity.

Keywords: 1-Benzoyl-Substituted 6-(Methylthio)-4-Chloro-1*h*-Pyrazolo[3,4-*D*]Pyrimidines, biologic activity, PASS program, acute toxicity, analgesic activity

References

1. Chauhan M., Kumar R. Medicinal attributes of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013. doi: 10.1016/j.bmc.2013.07.027
2. Rashad A.E., Hegab M.I., Abdel-Megeid R.E. et al. Synthesis and anti-HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines *Eur. J. Med. Chem.* 2009; 44: 3285. doi:10.1016/j.ejmech.2009.02.012
3. Rashad A.E., Hegab M.I., Abdel-Megeid R.E. et al. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2008; 16: 7102. doi:10.1016/j.bmc.2008.06.054
4. Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S. et al. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; 14: 2040. doi:10.1016/j.bmc.2005.10.053
5. Bakavoli M., Bagherzadeh G., Vaseghifar M. et al. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; 45: 647. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.10.051
6. Trivedi A.R., Dholariya B.H. et al. Synthesis and anti-tubercular evaluation of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives. *Med Chem Res.* 2012; 21:1887–1891. doi: 10.1007/s00044-011-9712-3

7. Rzeski W., Matysiak J., Kandefer-Szerszen M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; 15: 3201. doi: 10.1016/j.bmc.2007.02.041
8. Mavrova A.T., Wesselinova D., Tsenov Y.A., et al. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; 44: 63. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.03.006
9. Tamta H. et al. Biochemical characterization of some pyrazolopyrimidine based inhibitors of xanthine. *Biochemistry (Moscow)* 2006; 71: S49-S54. doi: 10.1134/S0006297906130086
10. Pat. RU2708892 Rossijskaya Federaciya MPK A 61 K 31/519 Proizvodnye 1h-pyrazolo [3,4-d] pyrimidine i sposob ikh polucheniya. Ofitserova E.S., Shklyarenko A.A., Ovsyannikova L.N., Yakovlev I.P.; заявитель i patentoobladatel' FGBOU VO SPKHFA Minzdrava Rossii. [Pat. RU2708892 Russian Federation, IPC A 61 K 31/519 Derivatives of 1h-pyrazolo [3,4-d] pyrimidine and method of their production. Ofitserova E.S., Shklyarenko A.A., Ovsyannikova L.N., Yakovlev I.P.; applicant and patentee FGBOU VO SPKHFA Minzdrava Rossii]; declared 03.04.2017; published 19.12.2017. (In Russ.).
11. Prozorovskiy V.B. Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy. [Statistic processing of data of pharmacological investigations.] *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya [Psychopharmacology and Biological Narcology]* 2007; 7 (3-4): 2090-2120. (In Russ.).
12. Izmerov I.F., Sanotsky I.V., Sidorov K.K. Parametry toksikometrii promyshlennykh yadov. [Toxicometric parameters of industrial poisons.] Moscow: Medicine, 1977. (In Russ.).
13. Bhardwaj S., Gupta D. et al. Study of acute, sub acute and chronic toxicity test. *IJARPB* 2012; 2 (2): 103-129.

Отслойка сетчатки у беременных пациенток с миопией (диагностические обследования, определение тактики родоразрешения). Клинические примеры

Попова Н. В.

врач-офтальмолог

Яблокова Н. В.

зав. отделением

Гойдин А. П.

зам. директора по клинико-экспертной работе

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Тамбов, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Попова Наталья Викторовна; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

К началу репродуктивного периода жизни на долю миопии среди женского населения в России приходится 25-30%. Долгое время считалось, что беременность и роды могут спровоцировать развитие периферических дистрофий и, как следствие, отслойку сетчатки, что является абсолютным показанием к оперативному родоразрешению. Но в литературе появились данные о возможности естественного родоразрешения для пациенток с отслойкой сетчатки. Выявление периферических дистрофий при осмотре у беременных женщин является показанием к проведению профилактического лазерного лечения. Современный подход в решении вопроса о выборе метода родоразрешения беременных с учетом состояния органа зрения, основанного не на наличии степени миопической рефракции, а на состоянии сетчатки глаза (наличие ПВХРД и отслойки сетчатки) позволяет значительно снизить частоту оперативного родоразрешения по офтальмологическим показаниям.

Ключевые слова: миопия, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, регматогенная отслойка сетчатки

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-85-95

Для цитирования: Попова Н. В., Яблокова Н. В., Гойдин А. П. Отслойка сетчатки у беременных пациенток с миопией (диагностические обследования, определение тактики родоразрешения). Клинические примеры. *Медицина* 2020; 8(3): 85-95.

Миопия – вид аметропии, который достаточно часто встречается у беременных пациенток. Прогрессирование и осложнение данной аномалии рефракции может привести к тяжелым необратимым изменениям органа зрения, вплоть до слабовидения и потери зрительных функций. К началу репродуктивного периода жизни на долю миопии среди женского населения России приходится 25-30%, причем 7,4-18,2% из них имеют высокую степень (более 6,0 диоптрий) [1,13].

Миопия при беременности, особенно в третьем триместре, может осложниться изменениями со стороны сетчатки глаза. Наиболее распространенной сопутствующей патологией при близорукости является периферическая витреохориоретинальная дистрофия (ПВХРД) сетчатки, при которой поражается периферические отделы сетчатки глаза. К числу заболеваний органа зрения у женщин, развития которого опасаются офтальмологи и акушеры в процессе беременности и родов, относится регматогенная отслойка сетчатки. Среди женщин фертильного возраста на долю периферических дистрофий приходится 14,6%, причем в половине случаев это опасные формы [9]. Патогенез периферических дистрофий, приводящий к разрывам и отслойке сетчатки, до сегодняшнего времени окончательно не изучен. Ведущую роль в возникновении ПВХРД имеют генетические, гемодинамические и метаболические факторы. Важными факторами в формировании и прогрессировании периферических дистрофий являются: растяжение экваториальных отделов склеры в сагитальном и во фронтальном направлениях, ретиальная гипоксия, снижение уровня метаболических процессов в сетчатке [2,25].

Для возникновения отслойки сетчатки важное значение имеет не только наличие ретиального разрыва, но и характер витреоретинального взаимодействия [23,24]. При задней отслойке стекловидного тела в зоне витреоретинальной тракции может сформироваться сквозной дефект в ткани сетчатки. Длительное натяжение в зоне разрыва приводит к разделению сенсорного слоя сетчатки от подлежащего пигментного эпителия, тем самым позволяя жидким фракциям стекловидного тела переместиться в образовавшееся щелевидное пространство. Следует отметить, что прогностически опасными являются те периферические дистрофии, которые сопровождаются витреоретинальными тракциями. К этой группе относятся: решетчатая дистрофия с разрывами и элементами тракции, клапанные разрывы, изолированные разрывы с субклинической отслойкой сетчатки и элементами тракции, ретиношизис с разрывами сетчатки [8].

До настоящего времени патогенез появления отслойки сетчатки у женщин в процессе беременности не совсем понятен. При физиологически протекающей беременности под влиянием половых гормонов, увеличения массы тела, усиления обмена веществ, включения плацентарного кровотока происходят изменения центральной и периферической гемодинамики. А сами роды являются значительной физической нагрузкой, поэтому нельзя исключить, что это является факторами риска возникновения регматогенной отслойки сетчатки [10].

Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) невозможно выявить при обычном осмотре [15], их опасность состоит в бессимптомном течении заболевания [7,21,22]. Диагностика периферических дистрофий проводится с обязательным медикаментозным мидриазом. Детально и качественно диагностировать ПВХРД возможно с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана. В некоторых случаях приходится прибегать к склерокомпрессии – надавливанию на склеру – для того, чтобы периферия сетчатки смещалась ближе к центру и была доступна для более детального осмотра [4,5].

Длительное время считалось, что беременность и роды могут спровоцировать развитие периферической дистрофии и, как следствие, отслойку сетчатки, что являлось абсолютным показанием к оперативному родоразрешению у женщин с миопической рефракцией [12,16,18]. Но в последнее время в литературе появляются сообщения о возможности естественного родоразрешения для пациенток с отслойкой сетчатки [3]. Рекомендации, в которых указаны условия и сроки определения тактики ведения родов представлены в работе Е.О. Саксоновой [20]. К абсолютным показаниям для родоразрешения хирургическим путем автора относит, в первую очередь, случаи, когда потенциально опасные виды ПВХРД (решетчатая дистрофия с разрывами сетчатки и/или элементами ее тракции, ретиношизис с разрывами, клапанные разрывы, изолированные разрывы с субклинической отслойкой сетчатки или элементами ее тракции) выявлены на сроке беременности более 36 недель. Во вторую очередь, в эту же группу автор относит успешно прооперированную отслойку сетчатки на единственном зрячем глазу независимо от срока давности операции, а также случаи, когда оперативное лечение отслойки сетчатки было проведено на сроке текущей беременности в период более 30 недель. Если отслойка сетчатки выявлена и успешно прооперирована на более раннем сроке беременности, ведение родов возможно естественным путем [20]. По полученным результатам можно убедиться, что не степень миопической рефракции, а потенциально опасные формы периферической дистрофии определяет риск возникновения регматогенной отслойки сетчатки в процессе беременности и родов [14].

Тактика ведения беременных с миопией существенно не отличается от общепринятой тактики. Диспансерное наблюдение осуществляется с момента установления факта беременности (1-й скрининг). Обязательный осмотр офтальмологом всех беременных женщин должен выполняться на 14 неделе беременности, в 28-30 недель (2-й скрининг) и 37-38 недель (3-й скрининг) – осмотр периферии сетчатки в условиях максимального медикаментозного мидриаза. При этом необходимо выяснить причину возникновения миопии, ее характер (прогрессирующая или стационарная миопия), данные об офтальмоукрепляющих и офтальмокорректирующих операциях (произведенные до беременности рефракционные операции не являются противопоказанием для потужного периода в родах). При выявлении в процессе беременности периферических дистрофий, которые являются опасными в плане развития отслойки сетчатки, рекомендовано проведение профилактической лазеркоагуляции, желательно не позднее, чем за месяц до родоразрешения [11,17,19].

Выбор метода профилактического лечения периферических дистрофий, которые опасны в плане развития отслойки сетчатки, до сегодняшнего дня подвергается дискуссии. Наиболее опасны решетчатая дистрофия с разрывами сетчатки и/или элементами ее тракции, ретиношизис с разрывами, клапанные разрывы, изолированные разрывы с субклинической отслойкой сетчатки или элементами ее тракции. Лазерная коагуляция сетчатки широко применяется для профилактического лечения, при ее выполнении обычно используют излучение диодного лазера с длиной волны 810 нм или аргонового лазера с длиной волны 532 нм [6]. Излучение аргонового лазера практически полностью

поглощается пигментным эпителием сетчатки, а диодного лазера проникает глубже и поглощается не только пигментным эпителием, но и хориоидеей. Таким образом, применение диодных лазеров вызывает внутри глаза более выраженное воспаление с последующим формированием более выраженных рубцовых изменений, что является более предпочтительным при ограничительной лазеркоагуляции по поводу разрывов и субклинической отслойки сетчатки. Если же площадь отслоения имеет большие размеры, то необходимо прибегать к хирургическому лечению.

Для определения показаний к проведению лазеркоагуляции обязательно нужно учитывать наличие жалоб у пациенток («вспышки», «мушки», периодическое затуманивание зрения), а также необходимо оценить зону поражения, степень пигментации глазного дна, состояние стекловидного тела, прозрачность преломляющих сред глаза.

Цель

Цель – оценить эффективность ограничительной лазеркоагуляции при лечении регматогенной отслойки сетчатки на конкретных клинических примерах.

Материалы и методы

Для оценки состояния зрительных функций органа зрения и преломляющей системы, всем пациенткам проводились следующие методы обследования: визометрия на фороптере фирмы «ТОРCON» CV-5000 (Япония), рефрактокератометрия – «ТОРCON» KR-8900 (Япония), биометрия – «ТОМЕУ» AL-3000 (Япония), В-сканирование – «ТОМЕУ» UD-8000 (Япония), осмотр глазного дна – контактная биомикроскопия с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана на щелевой лампе «ТАКАГИ» SLITLAMP MICROSCOPE SM-70N, ув. 16 (детальный осмотр сетчатки для выявления зон дистрофии на крайней периферии). Ограничительная лазеркоагуляция проводилась на лазерной установке IRIDEXIQ 810 (США) в режиме CW-Pulse под местной анестезией 0,5% раствора алкаина с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана. При использовании инфракрасного диапазона мощность варьирует от 0,5 до 0,9 Вт, экспозиция воздействия 0,1 мс, диаметр пятна 200 мк. Аппликаты наносили вокруг зон дистрофии в 5-6 рядов, объем вмешательства подбирался индивидуально.

Срок наблюдения составил 24 месяца.

Клинический пример 1

Пациентка Л., 26 лет с диагнозом миопия средней степени на оба глаза в сроке беременности 36 недель направлена городской поликлиникой №3 на консультацию в МНТК «Микрохирургия глаза» для осмотра и рекомендации по выбору тактики родоразрешения.

На сроке беременности 12 недель при осмотре в поликлинике получила амбулаторное заключение о возможном родоразрешении естественным путем. Осмотр проводился без расширения зрачка. Данная беременность первая.

На момент осмотра жалоб пациента не предъявляла.

Визометрия:

Vis OD 0,05sph-4,5;cyl-10ax0=0,8

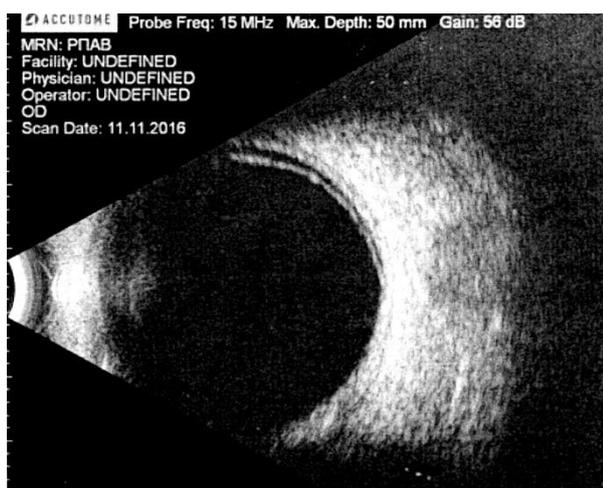
Vis OS 0,05sph-3,0;cyl-0,5ax0=0,9

Тонография: OD 15,3mmHg; OS 13,7mmHg

Биометрия: OD 24,21mmOS 24,02mm

В-сканирование: OD – в верхне-наружном сегменте определяется отслойка сетчатки (h=1,2мм), OS – без особенностей (рис. 1).

Рис. 1. OD – в верхне-наружном сегменте определяется отслойка сетчатки (h=1,2мм)



При осмотре глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза на OD выявлена отслойка сетчатки распространенностью с 8 до 13 часов и дырчатым разрывом на 11.30, решетчатая дистрофия в нижнем сегменте; на OS – выраженная решетчатая дистрофия с дырчатым дефектом в верхнем сегменте (с 10-13 час.) и нижнем (с 16-19 час) сегментах.

Принято решение провести ограничительную лазеркоагуляцию сетчатки.

На сроке беременности 36 недель выполнена ограничительная лазеркоагуляция сетчатки на оба глаза. По результатам осмотра в 38 недель показаний для дополнительного лазерного лечения не найдено. Выдано заключение о родоразрешении хирургическим путем, учитывая поздние сроки обращения и выявление патологии на глазном дне.

На контрольном осмотре глазного дна через 8 месяцев после родов у пациентки не наблюдалось отрицательной динамики по состоянию сетчатки. При осмотре через 16 месяцев – картина глазного дна без динамики.

Клинический пример 2

Пациентка А., 22 года, обратилась в МНТК «Микрохирургия глаза» для прохождения диагностического обследования и получения рекомендации по тактике родоразрешения. На момент осмотра срок беременности 19 недель.

Жалоб активно на состояние не предъявляла.

Визометрия:

Vis OD 0,06sph-5,0;cyl-0,5ax168=0,8
Vis OS 0,06sph-5,5;cyl-0,5ax44=0,8

Тонография: OD 14,5mm, OS 18,6mm.

Биометрия: OD 24,41mm, OS 24,73mm.

В-сканирование: на OD определяется отслойка сетчатки в верхнем сегменте($h=1,00\text{mm}$), OS – без особенностей (рис. 2).

Рис. 2. В-сканирование: на OD определяется отслойка сетчатки в верхнем сегменте ($h=1,00\text{mm}$)



При осмотре глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза на OD выявлена отслойка сетчатки в верхнем сегменте протяженностью с 10 до 13 часов без разрыва, OS – на крайней периферии выявлены единичные элементы инеевидной дистрофии.

Принято решение провести ограничительную лазеркоагуляцию правого глаза.

При повторном осмотре на сроке 22 недели показаний для проведения дополнительного лазерного лечения не найдено. Пациентке выдано заключение о возможном родоразрешении естественным путем.

На контрольном осмотре глазного дна через 8 месяцев после родов отрицательной динамики по состоянию сетчатки отмечено не было. При осмотре через 16 месяцев – картина глазного дна без динамики.

Результаты и обсуждение

Таким образом, по полученным результатам можно заметить, что определение тактики родоразрешения у беременных женщин с миопией зависит не от степени миопии, а от патологических изменений на периферии сетчатки и сроков обращения к офтальмологу за консультацией. Возможности лазерной хирургии позволяют использовать ограничительную лазеркоагуляцию сетчатки как альтернативу хирургическому лечению с целью ограничения небольших по протяженности (менее 2 квадрантов), плоских, без выраженного тракционного компонента отслоек сетчатки. Полученные результаты ограничительной лазеркоагуляции свидетельствуют о ее высокой эффективности. Однако окончательное решение о выборе метода родоразрешения выносили врачи акушеры-гинекологи, основываясь на результатах комплексного обследования беременных, оценки состояния плода, консультативных заключений других специалистов.

В ходе динамического наблюдения (8 месяцев после родов) ни у одной пациентки как после самостоятельного родоразрешения, так и после кесарева сечения на периферии глазного дна не отмечено появления новых дистрофических изменений.

Выводы

1. Современный подход в решении вопроса о выборе метода родоразрешения беременных с учетом состояния органа зрения, основанного не на наличии степени миопической рефракции, а на состоянии сетчатки глаза (наличие ПВХРД и отслойки сетчатки) позволяет значительно снизить частоту оперативного родоразрешения по офтальмологическим показаниям.

2. В основе успешной профилактики регматогенной отслойки сетчатки должна быть система диспансеризации, которая позволяет своевременно выявлять пациенток с повышенным риском развития этого тяжелого заболевания и в случае необходимости проводить профилактическое лазерное лечение.

Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 1996. 240 с.
2. Аветисов Э.С., Фридман Ф.Е., Саксонова Е.О., Тарутта Е.К. Роль растяжения склеры в генезе миопических витреохориоретинальных дистрофий. *Офтальмологический журнал* 1988; (3): 137-138.
3. Алигаджиева Л.Г. Миопия средней и высокой степени у беременных и методы родоразрешения. *Вестник офтальмологии* 2007; (4): 54-56.
4. Астахов Ю.С., Луковская Н.Г. Ретиношизис. Сообщение I. Диагностика, классификация, методы обследования. *Вестник офтальмологии* 2004; (1): 26-29.
5. Бездетко П.А., Соболева И.А. Профилактическое исследование периферии глазного дна у детей с миопией. III Всесоюзная конференция по вопросам детской офтальмологии: Тез. докл. Суздаль, 1989. С. 206-207.
6. Бойко Э.В. Лазеры в офтальмохирургии: теоретические и практические основы. СПб.: Воен.-мед. Акад., 2004. 39 с.
7. Винькова Г.А., Марачева Н.М. К вопросу о ранней диагностике ПВХРД. Актуальные проблемы в офтальмологии: Материалы республиканской научно-практической конференции. Уфа, 1994. С. 28-29.
8. Волков В.В., Трояновский Р.Л. Новые аспекты патогенеза, лечения и профилактики отслойки сетчатки. Актуальные проблемы офтальмологии. М.: 1981. С. 140-172.
9. Жалмухамедов К.Б. Ведение беременности и родов при заболевании глаз. IV съезд акушеров-гинекологов Казахстана. Алма-Ата, 1991. С. 93-94.
10. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Взаимосвязь конституционального типа системной гемодинамики с формированием периферических витреохориоретинальных дистрофий в период беременности. *Вестник офтальмологии* 2002; (3): 20-23.
11. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Клиническая эффективность профилактики ретинальных осложнений у беременных женщин с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями. Новые лазерные технологии в офтальмологии. Калуга, 2002. С. 198-200.
12. Краснопольский В.И., Ахвледиани К.Н., Логутова Л.С. и др. Особенности тактики ведения родов у беременных с миопией средней и высокой степени. Актуальные вопросы офтальмологии: Материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции МНИИГБ им. Гельмгольца. М., 2000. С. 198-200.
13. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 176 с.
14. Никитина Т.В., Бурдули Г.М., Саксонова Е.О. Родоразрешение при периферических витреохориоретинальных дистрофиях. VII съезд офтальмологов России: Тез. докл. М., 2000. Ч.1. С. 471.
15. Попова Н.В., Гойдин А.П. Периферическая витреохориоретинальная дистрофия (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал* 2017; 37(3): 54-60.

16. Попова Н.В., Фабрикантов О.Л., Гойдин А.П. Частота встречаемости различных клинических форм периферических витреохориоретинальных дистрофий сетчатки в зависимости от степени миопии. *Вестник Тамбовского университета* 2017; 22(6): 1484-1487.
17. Рочева С.Л. Выбор метода родоразрешения у женщин с миопией различной степени. *Вестник офтальмологии* 2006; (3): 47-51.
18. Рочева С.Л. Спорные аспекты тактики ведения беременности и родов у женщин с миопией. Актуальные проблемы офтальмологии. М., 2006: 309-311.
19. Саксонова Е.О. Диспансеризация лиц с повышенным риском возникновения отслойки сетчатки и ее профилактика. Методические рекомендации. М., 1987. С. 11.
20. Саксонова О.Е., Гурьева Н.В., Панкрушова Т.Г. Родоразрешение при миопии. Близорукость, нарушение рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата: Труды международного симпозиума МНИИГБ им. Гельмгольца. М., 2001. С. 79-80.
21. Франчук А.А. Диагностика предотслоечных изменений сетчатой оболочки и показания к профилактической лазерной коагуляции: Методические рекомендации. Одесса, 1980. 21 с.
22. Celorio J.M., Pruett R.C. Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia. *Amer.J.Ophthalmol.* 1991; III(1): 20-23.
23. Foos R.Y., Simons K.B. Vitreous in lattice degeneration of retina. *Ophthalmology* 1984;91(5): 452-457.
24. Schepens C.L. Schepens's retinal detachment and allied diseases. 2000. 764 p.
25. Schiomi Y. Study of lattice degeneration of the retina. *Acta Soc. Ophthalm. Japan* 1981; 85(3): 269-267.

Retinal Detachment in Pregnant Patients with Myopia (Diagnostic Examinations, Delivery Methods). Clinical Cases

Popova N. V.

Ophthalmologist

Yablokova N. V.

Department Head

Goydin A. P.

Vice-Director, Clinical and Expert Work

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, Russian Federation

Corresponding author: Popova Nataliya; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

By the beginning of the reproductive period, myopia accounts for 25-30% of the female population in Russia. For a long time, it has been believed that pregnancy and childbirth can provoke the development of peripheral dystrophies and, as a result, retinal detachment, which is an absolute indication for surgical delivery. However, there is literature evidence about the possibility of natural delivery for patients with retinal detachment. Detection of peripheral dystrophies during examination in pregnant women is an indication for preventive laser treatment. The modern approach to choosing the method of delivery of pregnant women, taking into account the state of the

visual organ, based not on the presence of the degree of myopic refraction, but on the retinal status (the presence of PRCRD and retinal detachment), can significantly reduce the frequency of operative delivery for ophthalmological indications.

Keywords: myopia, peripheral vitreochorioretinal dystrophy, regmatogenous retinal detachment

References

1. Avetisov E.S. Blizorukost'. [Myopia]. Moscow: Meditsina, 1996. 240 p. (In Russ.)
2. Avetisov E.S., Fridman F.E., Saksonova E.O., Tarutta E.K. Rol' rastyazheniya sklery v geneze miopicheskikh vitreokhorioretinal'nykh distrofii. [The role of the sclera strain in the genesis of myopic vitreochorioretinal dystrophies]. *Oftal'mologicheskii zhurnal [Journal of ophthalmology]* 1988; (3): 137-138. (In Russ.)
3. Aligadzhieva L.G. Miopiya srednei i vysokoi stepeni u beremennykh i metody rodozresheniya. [Moderate and high myopia in pregnant females and delivery methods]. *Vestnik oftal'mologii [Russian annals of ophthalmology]* 2007; (4): 54-56. (In Russ.)
4. Astakhov Yu.S., Lukovskaya N.G. Retinoshizis. Soobshchenie I. Diagnostika, klassifikatsiya, metody obsledovaniya. [Retinoschisis. Communication 1. Diagnosis, classification and examination methods]. *Vestnik oftal'mologii [Russian annals of ophthalmology]* 2004; (1): 26-29. (In Russ.)
5. Bezdetko P.A., Soboleva I.A. Profilakticheskoe issledovanie periferii glaznogo dna u detei s miopiei. [Preventive examination of the eye fundus periphery in myopic children]. III Vsesoyuznaya konferentsiya po voprosam detskoj oftal'mologii: Tez. dokl [III All-Russian conference on pediatric ophthalmology: collected papers]. Suzdal', 1989. Pp. 206-207. (In Russ.)
6. Boiko E.V. Lazery v oftal'mokhirurgii: teoreticheskie i prakticheskie osnovy. [Lasers in ophthalmosurgery: theory and practice]. St. Peterburg: Voen. – med. Akad., 2004. 39 p. (In Russ.)
7. Vin'kova G.A., Maracheva N.M. K voprosu o rannei diagnostike PVKhrD. [Regarding the early diagnosis of PRCRD]. Aktual'nye problemy v oftal'mologii: Materialy respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii [Current problems in ophthalmology: collected papers]. Ufa, 1994. Pp. 28-29. (In Russ.)
8. Volkov V.V., Troyanovskii R.L. Novye aspekty patogeneza, lecheniya i profilaktiki otsloiki setchatki. [New aspects of pathogenesis, treatment and preventive measures for retinal detachment]. Aktual'nye problemy oftal'mologii [Current problems in ophthalmology: collected papers]. Moscow, 1981. Pp. 140-172. (In Russ.)
9. Zhalmukhamedov K.B. Vedenie beremennosti i rodov pri zabolevanii glaz. [Management of pregnancy and childbirth in ocular diseases]. IV s"ezd akusherov-ginekologov Kazakhstana [Congress of obstetricians and gynecologists of Kazakhstan]. Alma-Ata, 1991. Pp. 93-94. (In Russ.)
10. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Vzaimosvyaz' konstitutsional'nogo tipa sistemnoi gemodinamiki s formirovaniem perifericheskikh vitreokhorioretinal'nykh distrofii v period beremennosti. [Relation between the constitutional type of systemic hemodynamics and formation of peripheral vitreochorioretinal dystrophy during pregnancy]. *Vestnik oftal'mologii [Russian annals of ophthalmology]* 2002;(3): 20-23. (In Russ.)
11. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Klinicheskaya effektivnost' profilaktiki retinal'nykh oslozhnenii u beremennykh zhenshchin s perifericheskimi vitreokhorioretinal'nymi distrofiyami. [Clinical efficacy of preventive measure for retinal complications in pregnant women with peripheral vitreochorioretinal dystrophies]. Novye lazernye tekhnologii v oftal'mologii [New laser technologies in ophthalmology]. Kaluga, 2002. Pp. 198-200. (In Russ.)
12. Krasnopol'skii V.I., Akhvlediani K.N., Logutova L.S. et al. Osobennosti taktiki vedeniya rodov u beremennykh s miopiei srednei i vysokoi stepeni. [Features of childbirth methods in pregnant women with high and average

- миопия]. Aktual'nye voprosy oftal'mologii: Materialy yubileinoi Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferencii MNIIGB im. Gel'mgol'tsa [Urgent problems in ophthalmology: collected papers of national conference. Gelmgolts Ophthalmology Centre]. Moscow, 2000. Pp. 198-200. (In Russ.)
13. Kuznetsova M.V. Prichiny razvitiya blizorukosti i ee lechenie. [Causes of myopia development and its treatment]. Moscow: MEDpress-inform, 2004. 176 p. (In Russ.)
14. Nikitina T.V., Burduli G.M., Saksonova E.O. Rodorazreshenie pri perifericheskikh vitreokhorioretinal'nykh distrofiyakh. [Childbirth in peripheral vitreochorioretinal dystrophies]. VII s"ezd oftal'mologov Rossii: Tez. Dokl [VII Congress of Russian ophthalmologists: collected papers]. Moscow, 2000. Pt.1: P. 471. (In Russ.)
15. Popova N.V., Goidin A.P. Perifericheskaya vitreokhorioretinal'naya distrofiya (obzor literatury). [Peripheral vitreochorioretinal dystrophies (literary review)] *Sibirskii meditsinskii zhurnal [Siberian medical journal]* 2017; 37(3): 54-60. (In Russ.)
16. Popova N.V., Fabrikantov O.L., Goidin A.P. Chastota vstrechaemosti razlichnykh klinicheskikh form perifericheskikh vitreokhorioretinal'nykh distrofii setchatki v zavisimosti ot stepeni miopii. [The incidence of different clinical forms of peripheral vitreochorioretinal dystrophies depending on the degree of myopia]. *Vestnik Tambovskogo universiteta [Annals of Tambov University]* 2017; 22(6): 1484-1487. (In Russ.)
17. Rocheva S.L. Vybora metoda rodorazresheniya u zhenshchin s miopiei razlichnoi stepeni. [Choice of a delivering method in females with varying degree myopia]. *Vestnik oftal'mologii [Russian annals of ophthalmology]* 2006; (3): 47-51. (In Russ.)
18. Rocheva S.L. Spornye aspekty taktiki vedeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s miopiei. [Controversial aspects of pregnancy and childbirth management in women with myopia]. Aktual'nye problemy oftal'mologii [Current problems of ophthalmology]. Moscow, 2006. Pp. 309-311. (In Russ.)
19. Saksonova E.O. Dispanserizatsiya lits s povyshennym riskom vozniknoveniya otsloiki setchatki i ee profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii. [Medical examination of persons with an increased risk of retinal detachment and its prevention. Methodical recommendations]. Moscow, 1987. (In Russ.)
20. Saksonova O.E., Gur'eva N.V., Pankrushova T.G. Rodorazreshenie pri miopii. [Childbirth in myopia]. Blizorukost', narushenie refraktsii, akkomodatsii i glazodvigatel'nogo apparata: Tr. mezhd. simp. MNIIGB im. Gel'mgol'tsa [Myopia, disorder of the refraction, accommodation and ocular apparatus: Collected papers of international symposium. Gelmgolts Ophthalmology Centre]. Moscow, 2001. Pp. 79-80. (In Russ.)
21. Franchuk A.A. Diagnostika predotsloechnykh izmenenii setchatoi obolochki i pokazaniya k profilakticheskoi lazernoi koagulyatsii: Metod. Rekomendatsii. [Diagnosing the pre-layered retinal changes and indications for preventive laser coagulation: Methodical recommendations]. Odessa, 1980. 21 p. (In Russ.)
22. Celorio J.M., Pruett R.C. Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia. *Amer.J.Ophthalmol.* 1991; III(1): 20-23.
23. Foos R.Y., Simons K.B. Vitreous in lattice degeneration of retina. *Ophthalmology* 1984; 91(5): 452-457.
24. Schepens C.L. Schepens's retinal detachment and allied diseases. 2000. 764 p.
25. Schiomi Y. Study of lattice degeneration of the retina. *Acta Soc. Ophthalm. Japan* 1981; 85(3): 269-267.

Прогностическая значимость применения *Ganoderma lucidum* в условиях оксидативного стресса

Ирискулов Б. У.

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра нормальной и патологической физиологии

Абилов П. М.

свободный соискатель степени PhD, ассистент, кафедра нормальной и патологической физиологии

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Автор для корреспонденции: Абилов Пулат Мэлисович; **e-mail:** pulatabilov1985@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье приводятся данные по такому известному грибу как *Ganoderma lucidum*. Отмечается, что после воздействия оксидативного стресса нормализуются физиологические показатели, отмечается восстановление супероксиданион-радикала, глутатиона, что доказано гистологическими, электронно-микроскопическими и биохимическими методами исследования. Обсуждены результаты, сделаны соответствующие выводы.

Ключевые слова: супероксиданион-радикал, глутатион, *Ganoderma lucidum*

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-96-111

Для цитирования: Ирискулов Б. У., Абилов П. М. Прогностическая значимость применения *Ganoderma lucidum* в условиях оксидативного стресса. *Медицина* 2020; 8(3): 96-111.

Актуальность

Как известно, в основе многих патологических процессов лежит перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ вначале может вызываться гипоксия-индуцибельным фактором 1 α (HIF-1 α), который продуцируется клетками при кислородном голодании и активирует сосудистый эндотелиальный фактор роста, увеличивающий сосудистую проницаемость вместе с гистамином, брадикином, лейкотриенами [1]. В то же время важное место в возникновении окислительного стресса придается молекулам межклеточной адгезии iCAM-1, который по сути является лигандом интегрина и представляет собой сиалированный олигосахарид. Начальные роллинговые взаимодействия начинаются с селектинов. Например, VCAM-1, который, по сути, представляет молекулу адгезии сосу­дистого эндотелия для E-селектина и его интегрина VLA-4. Сначала селектины не активны, то есть обладают низкой аффинностью, но, после того как к ним прикрепляются хемокины, они становятся высокоаффинными [2,3]. Однако, при окислительном стрессе

видоизмененные Toll-рецепторы не могут самостоятельно распознавать микробные агенты за счет измененной химической формулы L-глюкозоамина и таким образом активации медиаторов не происходит. В настоящее время ведутся научные споры по поводу HMGB1 белка, так как в недавних исследованиях было показано, что данный белок регулирует деятельность Toll-подобных рецепторов через сигнальные пути и по принципу обратной связи активирует и видоизменяет Toll-рецепторы [4,5]. Но, чтобы HMGB 1 белок выделился, необходимы условия, при которых данный белок связывается через лиганды к Toll-подобным рецепторам. Этим лиганд при гипоксии не бывает. В то же время тритерпены, благодаря своей уникальной последовательности, могут образовывать путь для образования лиганд к Toll-подобным рецепторам, вызывать их активацию и даже видоизменять их. Существует очень много работ по тритерпенам, однако их роль в возникновении окислительно-восстановительной реакции до конца не ясна. Так, одним из известных натуральных (природных) источников тритерпенов является *Ganoderma lucidum*.

Известно, что *Ganoderma lucidum* содержит тритерпены и полиглюканы. Во многих работах [6] было показано, что *Ganoderma lucidum* активирует лейкоциты через воздействие на Sialyl-Lewis X модифицированный гликопротеин, вызывая стойкую адгезию к эндотелию через селектины (E-селектин) [7-10]. Известно, что *Ganoderma lucidum* увеличивает экспрессию TNF и IL-1, в то же время эти цитокины индуцируют экспрессию эндотелиальными клетками лигандов к интегринам для VCAM 1 и ICAM 1. Как известно, такая комбинация цитокин-индуцированной экспрессии лигандов интегринов на эндотелии и активация лейкоцитарных интегринов приводит к плотному интегрин-опосредованному сцеплению лейкоцитов с эндотелием в очаге воспаления [11-15]. В то же время интегрины LFA 1 и Mac 1 могут в малой степени содержать фукозосодержащий лиганд Sialyl-Lewis X гликопротеин и поэтому миграции лейкоцитов в должной степени не происходит. Так, *Ganoderma lucidum* за счет β -полиглюканов, которые по химической формуле близки к данному гликопротеину может взаимодействовать с рецепторами лейкоцитов и увеличивать молекулы адгезии и миграцию лейкоцитов [16-20]. В то же время при окислительном стрессе IL-8 и C5a комплемент не связываются со специфическими 7-трансмембранными G-белок связанными рецепторами на поверхности лейкоцитов. *Ganoderma lucidum*, являясь промежуточным элементом между данными цитокинами и рецептором, встраивается своими аминокислотными остатками в цепочку цитокина IL-8, улучшает его восприимчивость и активность и помогает встраиваться в данный рецептор. В то же время в состав комплемента C5a он входит благодаря тритерпенам, увеличивающим узнаваемость данного комплемента 7-трансмембранными G-белок связанными рецепторами [21-29].

В настоящее время не до конца изучено действие *Ganoderma lucidum* на физиологическое состояние организма, а также возможность использования для коррекции изменений свободнорадикальных процессов, что и определило актуальность проводимого исследования.

Цель исследования

Цель исследования - оценить прогностическую значимость воздействия *Ganoderma lucidum* на состояние оксидативного стресса.

Материалы и методы исследования

Для осуществления поставленной цели были исследованы белые беспородные мыши обоего пола в количестве 100 шт. массой 15-20 гр. Эксперимент длился 30 суток и проходил с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Все мыши находились в стандартных условиях с естественной сменой освещения и соблюдением общевиварийного рациона. У всех животных был свободный доступ к пище и воде. Были соблюдены все биоэтические принципы работы с лабораторными животными.

Материалы исследования

Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы:

1 группа – 10 мышей – контрольная, абсолютно здоровые мыши.

2 группа – 1 основная группа (20 мышей), у которых острую печеночную недостаточность вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения 50% CCl_4 0,06 мл масляного раствора (оливковое масло) – из расчета 0,3 мл на 100 гр. тела.

3 группа – 2 основная (20 мышей), у которых острую печеночную недостаточность вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения 50% CCl_4 0,06 мл масляного раствора (оливковое масло) – из расчета 0,3 мл на 100 гр. тела, но коррекцию обменных нарушений проводили интактным препаратом (5%-2,0 ml аскорбиновой кислоты).

4 группа – 3 основная (40 мышей), у которых острую печеночную недостаточность вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения 50% CCl_4 0,06 мл масляного раствора (оливковое масло) – из расчета 0,3 мл на 100 гр. тела, но коррекцию обменных нарушений проводили биологически активными веществами на основе *Ganoderma lucidum* (в дозировке 100 мг/кг массы тела).

Эвтаназию животных проводили под эфирным наркозом, после чего декапитировали на 3, 10, 20 и 30 сутки и определяли в сыворотке крови биохимические показатели перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты.

В работе использовали электронный микроскоп FE-TEM HF 5000 фирмы Hitachi HT. Разрешение составляет 0,1 нм.

Методы исследования

1. Определение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий путем измерения активности цитохрома С, А3, окислительного фосфорилирования и сопряженности оксидативного стресса на фоне введения *Ganoderma lucidum*.
2. Определение активности свободных радикалов путем определения диеновых, триеновых конъюгантов на фоне введения *Ganoderma lucidum*.
3. Определение архитектоники структурных форм гепатоцитов на фоне введения *Ganoderma lucidum*.
4. Статистические (критерий Манна-Уинни, Вилкоксона).

Измерение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий путем измерения активности цитохрома С определяли спектрофотометрическим методом, который основан на измерении оптической плотности раствора восстановленного цитохрома С, имеющего максимум поглощения 550 нм (восстановление цитохрома С сопровождается изменением цвета раствора от красновато-оранжевого до ярко-розового). Показателем активности служит величина падения оптической плотности раствора за определенный промежуток времени. Измерение активности цитохрома А3 определяли аналогичным образом, так как цитохром А3 катализирует окисление цитохрома С. Определение окислительного фосфорилирования и сопряженности оксидативного стресса проводили по методу Чанса-Вильямса, основанному на том, что в отсутствие АТФ фосфорилирование не идет. Окисление в то же время имеет определенную величину. При добавлении АТФ в инкубационную среду начинает идти фосфорилирование и происходит стимулирование окислительной активности митохондрий.

Определение активности свободных радикалов путем определения диеновых, триеновых конъюгантов основано на принципе перегруппировки двойных связей и возникновении системы сопряженных диеновых структур, имеющих максимум поглощения при 232-234 нм с плечом в области 260-280 нм, соответствующим сопряженным кетодиенам.

Определение цитоархитектоники гепатоцитов проводили по стандартной методике. Кусочки печени мышей фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в

парафиновые блоки, из которых с помощью микротомы приготавливали срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Исследование проводили сразу после лечения, через 3, 7, 10 и 30 суток.

Результаты исследования

Результаты гистологических исследований

В процессе исследования изучаемые группы не имели статистически значимых различий по весу (U-критерий Манна-Уитни – 3,074, $p \leq 0,001$).

Токсическое поражение печени воздействием CCl_4 приводит к появлению в печени мышей признаков воспаления, жирового перерождения, фиброза. Дальнейшее воздействие тетрахлористым углеродом приводит к появлению соединительной ткани. В 1, 2 основных группах гепатоциты по ходу соединительнотканых тяжей вакуолизированы и содержат большое количество липидных капель (рис. 1).

Рис.1. Признаки воспаления в гепатоцитах после воздействия CCl_4 . Вид под электронным микроскопом (увеличение $\times 10000000$). А – на 1 сутки эксперимента. В – на 14 сутки эксперимента.

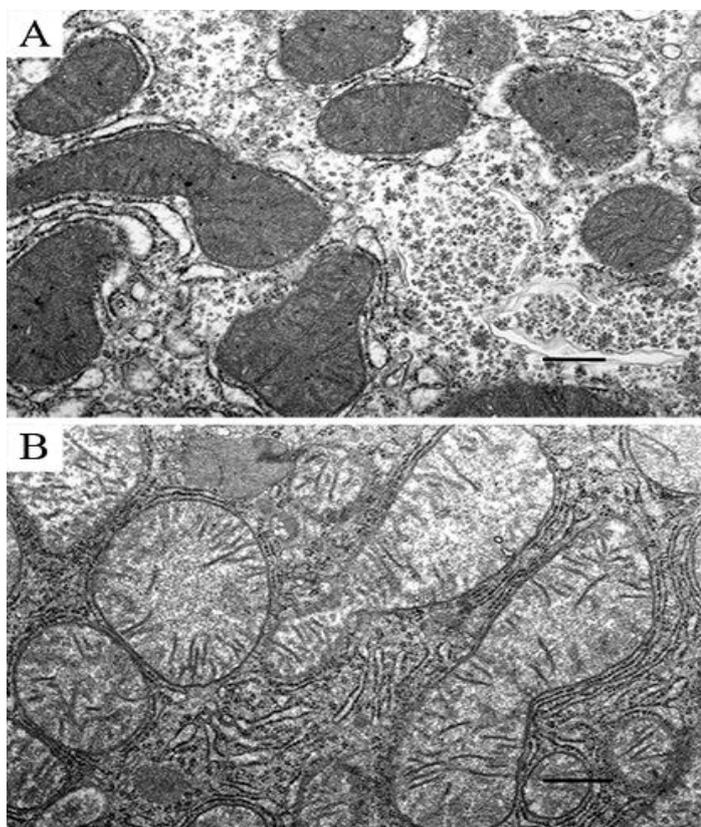


Рис.2. Рit-клетка после воздействия Ganoderma lucidum на 14 сутки эксперимента. Вид под электронным микроскопом (увеличение x 1000000).

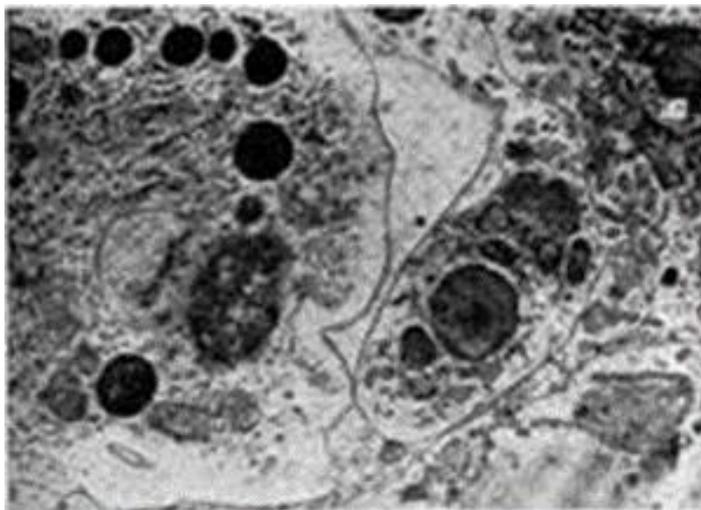


Рис. 3. Митохондрии после воздействия Ganoderma lucidum на 14 сутки эксперимента. Вид под электронным микроскопом (увеличение x 10000000).

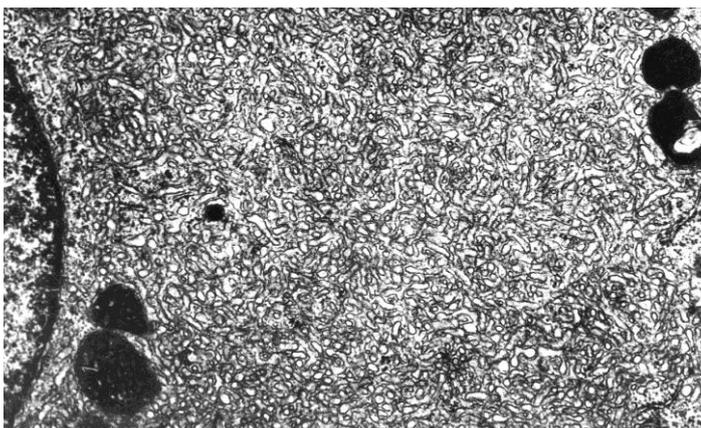
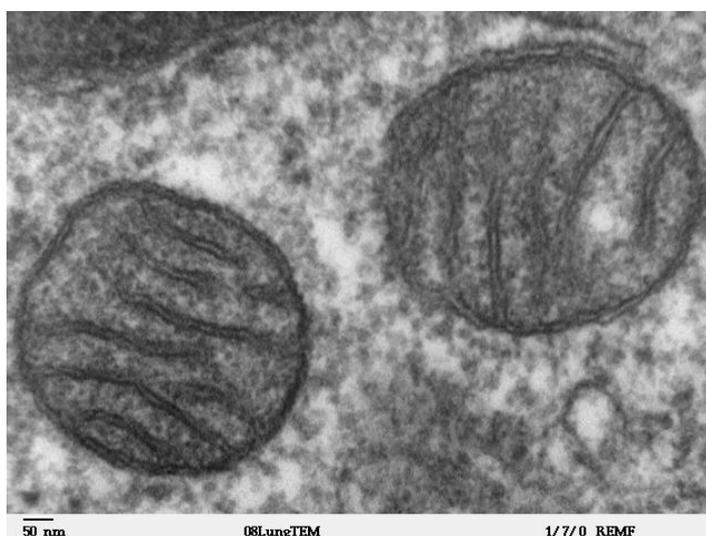


Рис. 4. Митохондрии после воздействия Ganoderma lucidum на 14 сутки эксперимента. Вид под электронным микроскопом (увеличение x 10000000).



Стенки сосудов утолщены и фиброзированы. В паренхиме печени, особенно вблизи сосудов видны активированные клетки Купфера и лейкоцитарные инфильтраты. В 1 и 2 основных группах паренхима печени регенерирует очень слабо, что связано с практически полным отсутствием митозов в гепатоцитах.

В 3 основной группе паренхима печени активно регенерирует, свидетельством чего являются часто встречающиеся митозы гепатоцитов, в то же время именно в этой группе, где мыши получали *Ganoderma lucidum* жировая дистрофия была выражена значительно слабее, также влияние *Ganoderma lucidum* было оценено по способности биологически активных веществ увеличивать степень фиброзирования процессов и уменьшать воспалительные процессы.

Изолированные гепатоциты в контрольной группе (нормальные мыши) имели правильную округлую форму с центрально расположенным ядром, четко очерченную плазматическую мембрану, большое количество цитоплазмы. В 1 и 2 основных группах гепатоциты были значительно разнообразнее по размерам, встречались очень крупные клетки с большими полиплоидными ядрами. В цитоплазме часто присутствовали вакуоли, плазматическая мембрана имела много выпячиваний. В 3 основной группе после воздействия *Ganoderma lucidum* доля неповрежденных гепатоцитов составила $68 \pm 2,0$ % ($p \leq 0,05$) по сравнению с 2 и 3 основных группах ($32,0 \pm 3,5$ %, $p \leq 0,05$).

Результаты биохимических исследований

Гепатиты токсической природы получают все большее распространение в мире, что определяет большой интерес исследователей к данной проблеме [1]. По общему мнению исследователей, ключевым звеном патологического процесса является нарушение работы дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов, в основе которого лежит усиление продукции АФК – окислительный стресс [6,8,32]. Вместе с тем литературные данные, посвященные исследованию состояния дыхательной цепи митохондрий при токсическом гепатите, неполны и весьма противоречивы.

Проведенное исследование показало, что активность цитохрома С в 2 и 3 основных группах было значительно выше, чем в 1 основной группе. В частности, это связано с влиянием тритерпеновых фракций и β - δ -полиглюканов повышающим цитохромоксидазу печени за счет повышения неспецифической резистентности организма в результате чего оптическая плотность раствора падает. Причем в 3 основной группе активность цитохромоксидазы была выше на 37,8% ($p \leq 0,05$), чем в 1 и 2 основных группах и составляла $59,0 \pm 1,05$ нмоль сукцината/мг белка в мин. (при норме $61,09 \pm 1,09$ нмоль сукцината/мг белка в мин). В 1 и 2 основных группах активность цитохрома с была понижена на 38% ($p \leq 0,01$) и 44% ($p \leq 0,01$) соответственно. В результате, после повышения активности цитохрома С ускорились эндогенные окислительно-восстановительные

реакции и обменные процессы в тканях, улучшилась утилизация кислорода и снизилась гипоксия в тканях при отравлении CCl_4 .

Как известно, механизм окислительного фосфорилирования и сопряженности оксидативного стресса заключается в том, что перенос каждой пары электронов от NADH на кислород сопровождается транслокацией 6 протонов с внутренней на наружную сторону митохондриальной мембраны.

В проведенном исследовании было установлено, что в 1 и 2 группах не создавалось замкнутой мембранной системы. В результате отравления тетрахлористым углеродом АТФ в митохондриях не может образоваться в результате нарушения компонентов дыхательной цепи, причем активность ферментов, находящиеся на внутренней мембране митохондрий была ниже на $45 \pm 2,0\%$ ($p \leq 0,05$), так как фосфорилирующие субъединицы и их белки не образовывали АТФ-синтазу. Это скорее всего связано с отсутствием так называемого стемелька, который связывает фосфорилирующие субъединицы с мембранной белковой субъединицей и при этом не образуется молекула АТФ. Причем в 1 и 2 группах, по-видимому, протоны не атакуют атомы кислорода, в результате чего не образуется АТФ.

В 3 группе после приема *Ganoderma lucidum*, за счет входящего в ее состав органического германия, добавляются новые протоны, которые атакуют атомы кислорода, в результате чего образуется АТФ. Причем *Ganoderma lucidum* приводит к образованию замкнутой мембранной системы, в результате чего функционирует векторная АТФ-синтаза и компоненты дыхательной цепи уложены в мембране упорядоченно. В частности, F_1 субъединица активируется в результате трех петель дыхательной цепи.

В 1 и 2 основных группах содержание АТФ было снижено на $45 \pm 3,0\%$ ($p \leq 0,01$) и $56 \pm 2,5\%$ ($p \leq 0,01$) соответственно. В 3 основной группе после приема *Ganoderma lucidum* и на 3, 7, 10 и 30 сутки происходило достоверное увеличение содержания АТФ на $34,0 \pm 2,0\%$, $42,5 \pm 2,0\%$, $57,0 \pm 3,0\%$ и $67 \pm 2,5\%$ ($p \leq 0,05$) соответственно (рис. 5, 6).

После лечения *Ganoderma lucidum* видно, что происходит повышение активности всей дыхательной цепи (цитохрома С, А, окислительного фосфорилирования и сопряженности оксидативного стресса).

Принцип метода определения диеновых конъюгантов основывается на установлении содержания первичных продуктов ПОЛ в крови по поглощению липидным экстрактом монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра, так как молекулы с двумя сопряженными связями (диеновые конъюганты) обладают максимумом поглощения при 233 нм.

Рис. 5. Динамика показателя окислительного фосфорилирования и сопряженности оксидативного стресса до лечения.

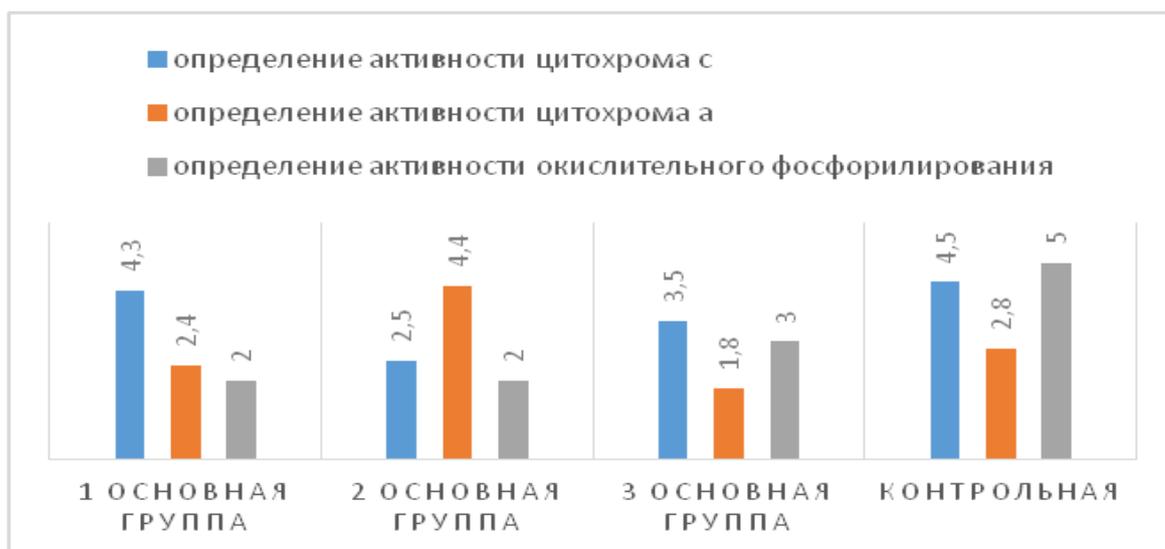
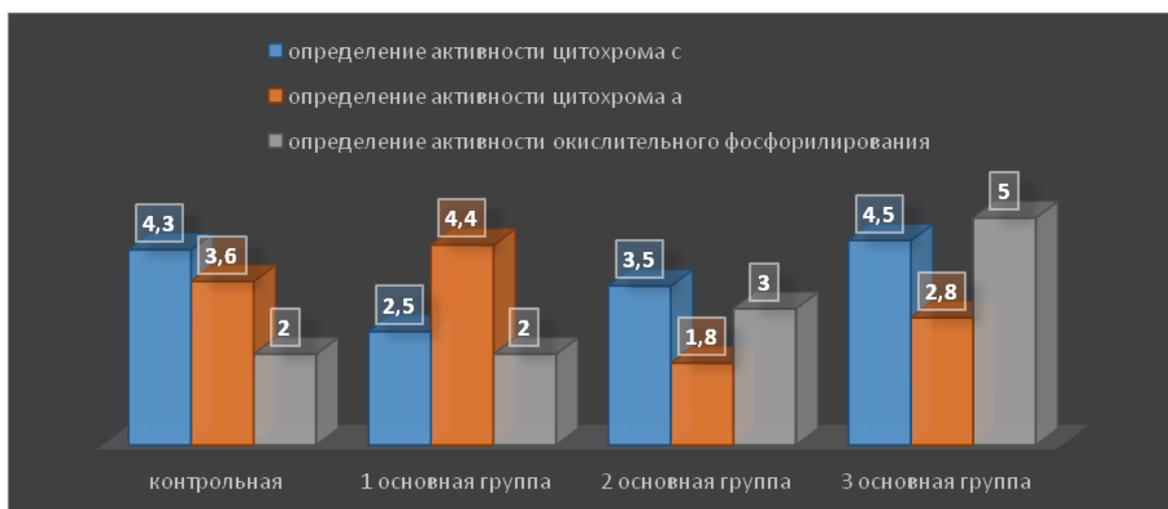


Рис. 6. Динамика показателя окислительного фосфорилирования и сопряженности оксидативного стресса после лечения.



При этом, в 1 и 2 основных группах определенное содержание диеновых конъюгатов колебалась на уровне 0,400 ед. опт. пл/мг липидов ($p \leq 0,001$), а в 3 группе после лечения *Ganoderma lucidum* этот показатель составил 0,300 ед. опт. пл/мг липидов ($p \leq 0,001$).

Постепенное снижение диеновых и триеновых конъюгатов свидетельствует об успешном лечении и благоприятном прогнозе (рис. 7,8).

Согласно критерию Вилкоксона наибольший перцентиль $Q1=132$, а наименьший $Q4=78$, что соответствует $p \leq 0,05$. Критерии Манна-Уитни и Вилкоксона использовались, так как нами оценивалась разность между медианами двух генеральных совокупностей.

Рис. 7. Показатели диеновых и триеновых конъюгантов до лечения, после лечения, а также через 30 суток после лечения.

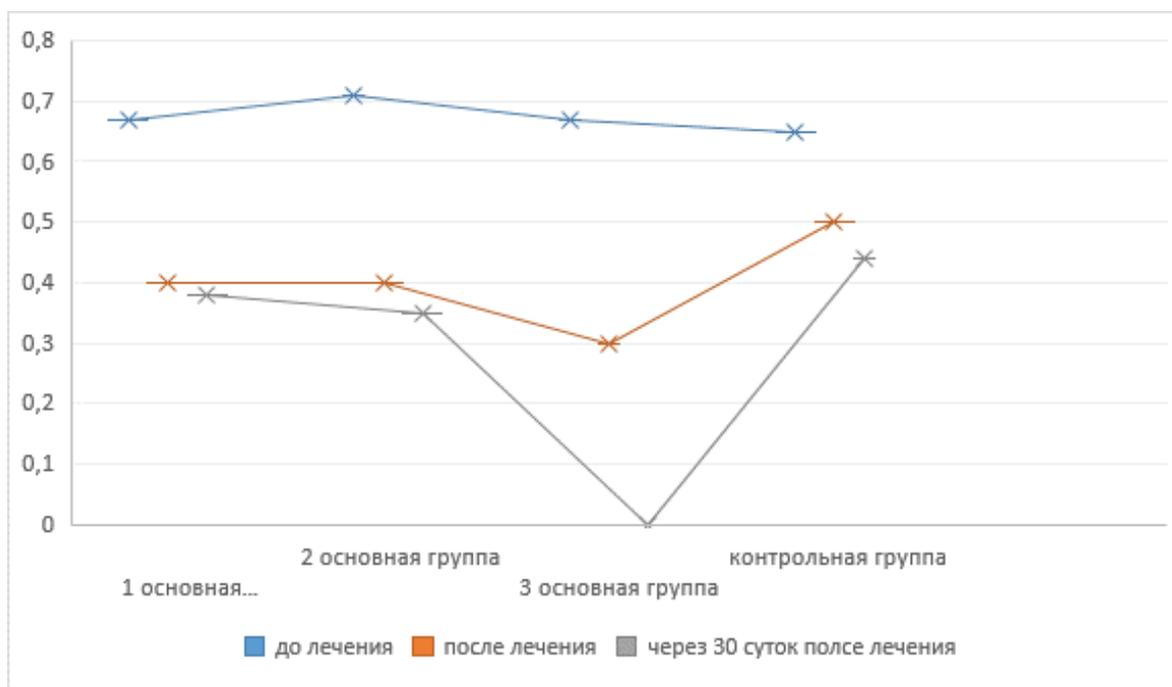
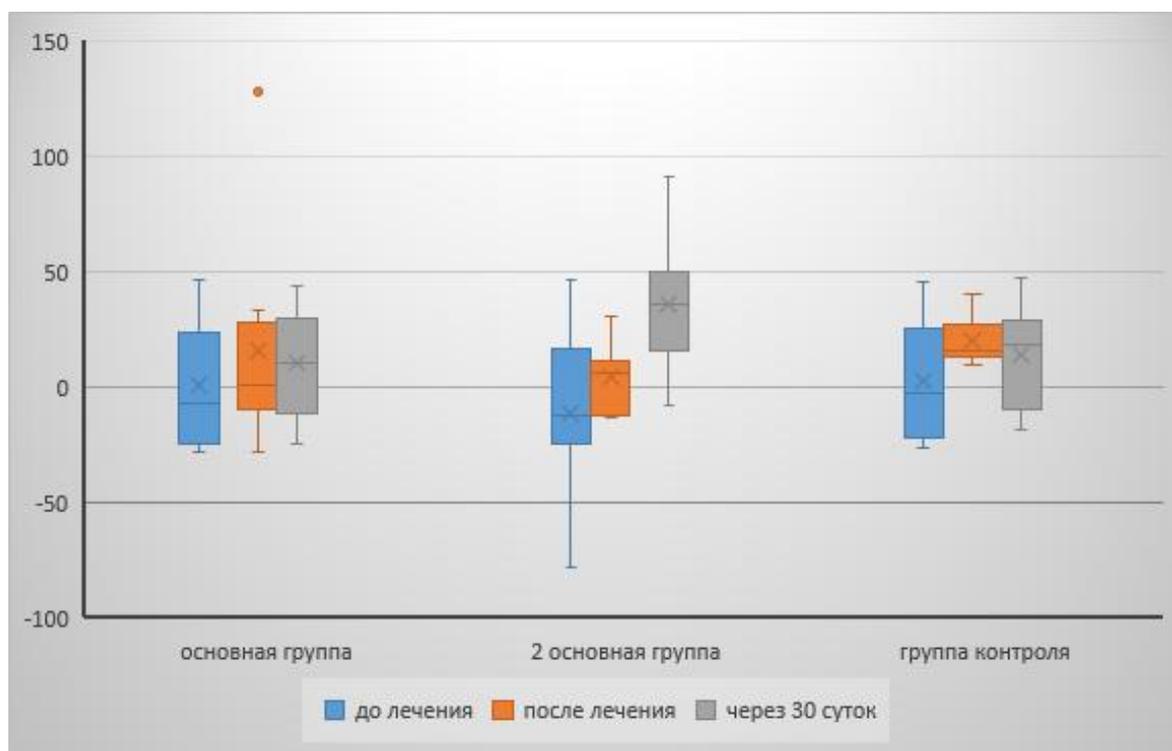


Рис. 8. Динамика содержания диеновых и триеновых конъюгантов до лечения, после лечения, а также через 30 суток после лечения.



Выводы

1. Изучение цитоархитектоники гепатоцитов выявило, что после воздействия токсического яда, такого как тетрахлористый углерод на фоне применения *Ganoderma lucidum* происходила активная регенерация паренхимы печени, жировая дистрофия была выражена значительно слабее, чем в 1 и 2 основных группах.
2. Активность цитохромов С, А после воздействия *Ganoderma lucidum* была значительно выше, что связано с действием тритерпеновых фракций и β - δ - полиглюканов, повышающих цитохромоксидазу печени за счет повышения неспецифической резистентности организма.
3. Постепенное снижение диеновых и триеновых конъюгантов на фоне применения *Ganoderma lucidum* свидетельствует об успешном лечении и благоприятном прогнозе.
4. Представленные результаты лечения оксидативного стресса биологически активными веществами на основе *Ganoderma lucidum* позволяют использовать их и в клинической практике.

Литература

1. Устинова, А. А., Рябинин, В. Е. Процессы перекисного окисления липидов в селезенке при хроническом действии ионизирующего излучения. *Биомедицинская химия* 2003; 49(3): 263-266.
2. Iriskulov B.U., Saydalikhodjaeva O.Z., Abilov P.M., Seytkarimova G.S., Norboeva S.A., Musaev Kh.A. An experimental assessment of the influence of *Ganoderma lucidum* on the state of oxidative stress. *International journal of scientific & technology research* 2020; 9(3): 6645-6649.
3. Abilov P.M., Iriskulov B.U. Application of new target therapy at viral pandemia of the XXI century COVID-19 *Sci-article* 2020; (80): 211-221.
4. Umarova Z.F. Assessment of the Dynamics of Indicators of Unstable Atherosclerotic Plaque in Ct-Coronary Angiography with the Use of *Ganoderma lucidum*. *International journal of scientific & technology research* 2020; 9(3): 4345-4348.
5. Lu S.-Y., Peng X.-R., Dong J.-R., et al. Aromatic constituents from *Ganoderma lucidum* and their neuroprotective and anti-inflammatory activities. *Fitoterapia* 2019; 134: 58-64. doi:10.1016/j.fitote.2019.01.013
6. Avasarala S., Bikkavilli R.K., Van Scoyk M., Zhang W., Lapite A., Hostetter L., et al. (2013. a). Heterotrimeric G-protein, Galpha16, is a Critical Downstream Effector of Non-Canonical Wnt signaling and a Potent Inhibitor of Transformed Cell Growth in Non Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2013; 8(10): e76895. doi: 10.1371/journal.pone.0076895
7. Sharma C., et al. Bioactive metabolites of *Ganoderma lucidum*: Factors, mechanism and broad spectrum therapeutic potential. *Journal of Herbal Medicine* 2019; 17-18: 100268. doi:10.1016/j.hermed.2019.100268
8. Cederbaum A.I. Role of Cytochrome P450 and Oxidative Stress in Alcohol-Induced Liver Injury. *Reactive Oxygen Species* 2017; 4(11): 303-319.

9. Xu. Y., Zhang X., Yan X.-H., et al. Characterization, hypolipidemic and antioxidant activities of degraded polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019; 135: 706-716. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.166
10. Abilov P.M., Makhkamova F.T. Clinical and functional evaluation of the effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with the use of biologically active additives based on *Ganoderma lucidum*. *Pediatric, Scientific and practical journal* 2018; (1): 108-111.
11. Kang Q., Chen S., Li S., et al. Comparison on characterization and antioxidant activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by ultrasound and conventional extraction. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 124: 1137-1144. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.215
12. Luo K., Yang Z.-L. Cheng Y.-X. Dayaolingzhiols A-E, AchE inhibitory meroterpenoids from *Ganoderma lucidum*. *Tetrahedron* 2019; 75: 2910-2915. doi: 10.1016/j.tet.2019.04.022
13. Zhu L.-F., Yao Y., Ahmad Z., Chang M.-W. Development of *Ganoderma lucidum* spore powder based proteoglycan and its application in hyperglycemic, antitumor and antioxidant function. *Process Biochemistry* 2019; 84: 103-111. doi: 10.1016/j.procbio.2019.05.025
14. Gurovic M.S.V., Viceconte F.R., Pereyra M.T. DNA damaging potential of *Ganoderma lucidum* extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 2018; 217: 83-88. doi: 10.1016/j.jep.2018.02.005
15. Abilov P.M. Efficiency of individual prophylaxis of dental caries using dental gel Ispring based on *Ganoderma lucidum* in schoolchildren in Tashkent. *Journal of Dental and Oral Health* 2018; (5): 1-4.
16. Zeng H., Li P., Chen X., et al. Effects of deproteinization methods on primary structure and antioxidant activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *International journal of Biological Macromolecules* 2019; 126: 867-876. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.222
17. Shao P., Xuan S., Wu W., Qu I. Encapsulation efficiency and controlled release of *Ganoderma lucidum* polysaccharide microcapsules by spray drying using different combinations of wall materials. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 125: 962-969. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.12.153
18. Zhu L.-F., Chen X., Ahmad Z., et al. Engineering of *Ganoderma lucidum* polysaccharide loaded polyvinyl alcohol nanofibers for biopharmaceutical delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019; 50: 208-216. doi: 10.1016/j.jddst.2019.01.032
19. Murata C., Tran Q.T., Onda S., Usuki T. Extraction and isolation of ganoderic acid Σ from *Ganoderma lucidum*. *Tetrahedron Letters* 2016; 57(48): 5268-5371. doi: 10.1016/j.tetlet.2016.10.072
20. Liu Y., Zhang W., Sun M., Zhang Z. Hypoglycemic effect of inulin combined with *ganoderma lucidum* polysaccharides in T2DM rats. *Journal of Functional Foods* 2019; 55: 381-390. doi:10.1016/j.jff.2019.02.036
21. Wu S. Hypolipidaemic and anti-lipidperoxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.082
22. Umarova Z.F. Improving the Methods of Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease. *International journal of scientific & technology research* 2020; 9(6): 731-736.
23. Zhou D., Zhou F., Ma J., Ge F. Microcapsulation of *Ganoderma Lucidum* spores oil: Evaluation of its fatty acids composition and enhancement of oxidative stability. *Industrial Crops & Products* 2019; 131: 1-7. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.01.031
24. Abilov P.M. Perfection of methods of diagnostics and treatment of acute herpetic stomatitis in children. *Sci-article* 2017; (10): 18-25.

25. Lv X.-C., Guo W.-L., Li L., et al. Polysaccharide peptides from *Ganoderma lucidum* ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-fed rats. *Journal of Functional Foods* 2019; 57: 48-58. doi: 10.1016/j.jff.2019.03.043
26. Gu L., Zheng Y., Lian D., et al. Production of triterpenoids from *Ganoderma lucidum*: Elicitation strategy and signal transduction. *Process Biochemistry* 2018; 69: 22-32. doi:10.106/j.procbio.2018.03.019
27. Jin M., Zhang H., Wang J., et al. Response of intestinal metabolome to polysaccharides from mycelia of *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 122: 723-731. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.224
28. Liang C., Tian D., Liu Y., et al. Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2019; 174: 130-141. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.039
29. Ren A., Shi L., Zhu J., et al. Shedding light on the mechanisms underlying the environmental regulation of secondary metabolite ganoderic acid in *Ganoderma lucidum* using physiological and genetic methods. *Fungal Genetics and Biology* 2019; 128: 43-48. doi: 10.1016/j.fgb.2019.03.009
30. Chuong V.T., Chen W., Shi J., et al. The anti-oxidation and anti-aging effects of *Ganoderma lucidum* in *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology* 2019; 117: 99-105. doi:10.1016/j.exger.2018.11.016
31. Sargowo D. The role of polysaccharide peptide of *Ganoderma Lucidum* as a potent antioxidant against atherosclerosis in high risk and stable angina patients. *Indian Heart J.* 2018; 70 (5): 608-614.
32. Zhang Z., Diao H., Wang H., et al. Use of *Ganoderma Lucidum* polysaccharide to control cotton fusarium wilt, and the mechanism involved. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2019; 158: 149-155. doi: 10.1016/j.pestbp.2019.05.003
33. Wang Z.X., Qiao X.Y., Hao S.N., Ji R. Demonstration of hepatoprotective action of camel milk through improving antioxidant activity and regulating gene expression in mice. *J. Camel Pract. Res.* 2017; 24(2): 169. doi: 10.5958/2277-8934.2017.00026.1

Prognostic Value of the Use of *Ganoderma Lucidum* Under Conditions of Oxidative Stress

Irsikulov B. U.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Normal and Pathological Physiology

Abilov P. M.

PhD candidate, Assistant, Chair for Normal and Pathological Physiology

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Corresponding Author: Pulat Abilov; **e-mail:** pulatabilov1985@mail.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article provides data on such a well-known fungus as *Ganoderma lucidum*. It is noted that after exposure to oxidative stress, physiological parameters are normalized, the superoxidation radical, glutathione is restored, which is proven by histological, electron microscopic and biochemical research methods. The results are discussed, and the corresponding conclusions are drawn.

Keywords: superoxide radical anion, glutathione, *Ganoderma lucidum*

References

1. Ustinova A.A., Ryabinin V.E. Processy perekisnogo okisleniya lipidov v slezenke pri hronicheskom dejstvii ioniziruyushchego izlucheniya. *Biomedicinskaya himiya [Biomedical Chemistry]* 2003; 49(3): 263-266.
2. Iriskulov B.U., Saydalikhodjaeva O.Z., Abilov P.M., Seytkarimova G.S., Norboeva S.A., Musaev Kh.A. An experimental assessment of the influence of *Ganoderma lucidum* on the state of oxidative stress. *International journal of scientific & technology research* 2020; 9(3): 6645-6649.
3. Abilov P.M., Iriskulov B.U. Application of new target therapy at viral pandemia of the XXI century COVID-19. *Sci-article* 2020; (80): 211-221.
4. Umarova Z.F. Assessment of the Dynamics of Indicators of Unstable Atherosclerotic Plaque in Ct-Coronary Angiography with the Use of *Ganoderma lucidum*. *International journal of scientific & technology research* 2020; 9(3): 4345-4348.
5. Lu S.-Y., Peng X.-R., Dong J.-R., et al. Aromatic constituents from *Ganoderma lucidum* and their neuroprotective and anti-inflammatory activities. *Fitoterapia* 2019; 134: 58-64. doi:10.1016/j.fitote.2019.01.013
6. Avasarala S., Bikkavilli R.K., Van Scoyk M., Zhang W., Lapite A., Hostetter L., et al. (2013. a). Heterotrimeric G-protein, Galpha16, is a Critical Downstream Effector of Non-Canonical Wnt signaling and a Potent Inhibitor of Transformed Cell Growth in Non Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2013; 8(10): e76895. doi: 10.1371/journal.pone.0076895
7. Sharma C., et al. Bioactive metabolites of *Ganoderma lucidum*: Factors, mechanism and broad spectrum therapeutic potential. *Journal of Herbal Medicine* 2019; 17-18: 100268. doi:10.1016/j.hermed.2019.100268
8. Cederbaum A.I. Role of Cytochrome P450 and Oxidative Stress in Alcohol-Induced Liver Injury. *Reactive Oxygen Species* 2017; 4(11): 303-319.
9. Xu. Y., Zhang X., Yan X.-H., et al. Characterization, hypolipidemic and antioxidant activities of degraded polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019; 135: 706-716. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.166
10. Abilov P.M., Makhkamova F.T. Clinical and functional evaluation of the effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with the use of biologically active additives based on *Ganoderma lucidum*. *Pediatric, Scientific and practical journal* 2018; (1): 108-111.
11. Kang Q., Chen S., Li S., et al. Comparison on characterization and antioxidant activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by ultrasound and conventional extraction. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 124: 1137-1144. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.215
12. Luo K., Yang Z.-L. Cheng Y.-X. Dayaolingzhiols A-E, AchE inhibitory meroterpenoids from *Ganoderma lucidum*. *Tetrahedron* 2019; 75: 2910-2915. doi: 10.1016/j.tet.2019.04.022
13. Zhu L.-F., Yao Y., Ahmad Z., Chang M.-W. Development of *Ganoderma lucidum* spore powder based proteoglycan and its application in hyperglycemic, antitumor and antioxidant function. *Process Biochemistry* 2019; 84: 103-111. doi: 10.1016/j.procbio.2019.05.025
14. Gurovic M.S.V., Viceconte F.R., Pereyra M.T. DNA damaging potential of *Ganoderma lucidum* extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 2018; 217; 83-88. doi: 10.1016/j.jep.2018.02.005
15. Abilov P.M. Efficiency of individual prophylaxis of dental caries using dental gel Ispring based on *Ganoderma lucidum* in schoolchildren in Tashkent. *Journal of Dental and Oral Health* 2018; (5): 1-4.

16. Zeng H., Li P., Chen X., et al. Effects of deproteinization methods on primary structure and antioxidant activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 126: 867-876. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.222
17. Shao P., Xuan S., Wu W., Qu I. Encapsulation efficiency and controlled release of *Ganoderma lucidum* polysaccharide microcapsules by spray drying using different combinations of wall materials. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 125: 962-969. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.12.153
18. Zhu L.-F., Chen X., Ahmad Z., et al. Engineering of *Ganoderma lucidum* polysaccharide loaded polyvinyl alcohol nanofibers for biopharmaceutical delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019; 50: 208-216. doi: 10.1016/j.jddst.2019.01.032
19. Murata C., Tran Q.T., Onda S., Usuki T. Extraction and isolation of ganoderic acid Σ from *Ganoderma lucidum*. *Tetrahedron Letters* 2016; 57(48): 5268-5371. doi: 10.1016/j.tetlet.2016.10.072
20. Liu Y., Zhang W., Sun M., Zhang Z. Hypoglycemic effect of inulin combined with *ganoderma lucidum* polysaccharides in T2DM rats. *Journal of Functional Foods* 2019; 55: 381-390. doi:10.1016/j.jff.2019.02.036
21. Wu S. Hypolipidaemic and anti-lipidperoxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.082
22. Umarova Z.F. Improving the Methods of Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease. *International journal of scientific & technology research* 2020; 9(6): 731-736.
23. Zhou D., Zhou F., Ma J., Ge F. Microcapsulation of *Ganoderma Lucidum* spores oil: Evaluation of its fatty acids composition and enhancement of oxidative stability. *Industrial Crops & Products* 2019; 131: 1-7. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.01.031
24. Abilov P.M. Perfection of methods of diagnostics and treatment of acute herpetic stomatitis in children. *Sci-article* 2017; (10): 18-25.
25. Lv X.-C., Guo W.-L., Li L., et al. Polysaccharide peptides from *Ganoderma lucidum* ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-fed rats. *Journal of Functional Foods* 2019; 57: 48-58. doi: 10.1016/j.jff.2019.03.043
26. Gu L., Zheng Y., Lian D., et al. Production of triterpenoids from *Ganoderma lucidum*: Elicitation strategy and signal transduction. *Process Biochemistry* 2018; 69: 22-32. doi:10.106/j.procbio.2018.03.019
27. Jin M., Zhang H., Wang J., et al. Response of intestinal metabolome to polysaccharides from mycelia of *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 122: 723-731. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.224
28. Liang C., Tian D., Liu Y., et al. Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2019; 174: 130-141. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.039
29. Ren A., Shi L., Zhu J., et al. Shedding light on the mechanisms underlying the environmental regulation of secondary metabolite ganoderic acid in *Ganoderma lucidum* using physiological and genetic methods. *Fungal Genetics and Biology* 2019; 128: 43-48. doi: 10.1016/j.fgb.2019.03.009
30. Chuong V.T., Chen W., Shi J., et al. The anti-oxidation and anti-aging effects of *Ganoderma lucidum* in *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology* 2019; 117: 99-105. doi:10.1016/j.exger.2018.11.016
31. Sargowo D. The role of polysaccharide peptide of *Ganoderma Lucidum* as a potent antioxidant against atherosclerosis in high risk and stable angina patients. *Indian Heart J.* 2018; 70 (5): 608-614.

32. Zhang Z., Diao H., Wang H., et al. Use of Ganoderma Lucidum polysaccharide to control cotton fusarium wilt, and the mechanism involved. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2019; 158: 149-155. doi: 10.1016/j.pestbp.2019.05.003
33. Wang Z.X., Qiao X.Y., Hao S.N., Ji R. Demonstration of hepatoprotective action of camel milk through improving antioxidant activity and regulating gene expression in mice. *J. Camel Pract. Res.* 2017; 24(2): 169. doi: 10.5958/2277-8934.2017.00026.1