



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 8 №2 / 2021

Фундаментальная медицина  
Сердечно-сосудистые заболевания  
Эндокринология  
Нейронауки  
Педиатрия и детская хирургия  
Неонатология  
Лучевая диагностика  
Акушерство и гинекология  
Онкология  
Гематология

Главный редактор  
Академик РАН  
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

# Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 8 №2 / 2021

Фундаментальная медицина  
Сердечно-сосудистые заболевания  
Эндокринология  
Нейронауки  
Педиатрия и детская хирургия  
Неонатология  
Лучевая диагностика  
Акушерство и гинекология  
Онкология  
Гематология

---

Главный редактор  
Академик РАН  
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В. А. Алмазова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Е. В. Шляхто

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

А. О. Конради

М. М. Галагудза

**ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР**

Н. А. Смолина

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ**

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)	

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО  
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)  
Р. Феррари (Италия)  
Р. Хельманн (Германия)  
Г. Ханссон (Швеция)  
Д. Керр (США)  
Ж. Массард (Франция)  
Б. Ольшанский (США)  
М. Орлов (США)  
Т. Сейерсен (Швеция)  
Г. Сёберг (Швеция)  
О. Содер (Швеция)  
Т. Сили-Торок (Нидерланды)  
Я. Вааге (Норвегия)  
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)  
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)  
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)  
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)  
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)  
Л. А. Бокерия (Москва)  
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)  
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)  
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)  
Е. З. Голухова (Москва)  
И. В. Гурьева (Москва)  
А. С. Галявич (Казань)  
С. Л. Дземешкевич (Москва)  
Д. В. Дупляков (Самара)  
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)  
Е. В. Заклязьминская (Москва)  
А. М. Караськов (Новосибирск)  
Р. С. Карпов (Томск)  
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)  
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)  
Ю. М. Лопатин (Волгоград)  
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)  
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)  
Л. Н. Маслов (Томск)  
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)  
Г. А. Мельниченко (Москва)  
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)  
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)  
И. В. Поддубный (Москва)  
Е. А. Покушалов (Новосибирск)  
В. П. Пузырёв (Томск)  
В. А. Ткачук (Москва)  
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)  
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)  
В. В. Фадеев (Москва)  
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.  
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.  
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. А. Попова



**Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»**

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —  
e-mail: [bulleten@almazovcentre.ru](mailto:bulleten@almazovcentre.ru)

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=20396](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396)  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=50986](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986)

Все права защищены. © 2021.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National  
Medical Research Centre  
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

**VICE-EDITORS**

A. Konradi

M. Galagudza

**TECHNICAL EDITOR**

N. Smolina

**EDITORIAL BOARD**

S. Anisimov (Saint-Petersburg)	M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)	E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)	A. Kostareva (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)	D. Lebedev (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)	Yu. Lishmanov (Tomsk)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)	O. Moiseeva (St. Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)	A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)	I. Nikitina (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)	E. Parmon (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)	D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)	

**MEMBERS****OF THE INTERNATIONAL  
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)  
R. Ferrari (Italy)  
R. Hehlmann (Germany)  
G. Hansson (Sweden)  
K. David (USA)  
G. Massard (France)  
B. Olshansky (USA)  
M. Orlov (USA)  
T. Sejersen (Sweden)  
G. Sjöberg (Sweden)  
O. Söder (Sweden)  
T. Szili-Torok (Netherlands)  
J. Vaage (Norway)  
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)  
V. Anisimov (Saint-Petersburg)  
V. Bairov (Saint-Petersburg)  
V. Baranov (Saint-Petersburg)  
O. Berkovich (Saint-Petersburg)  
L. Bokeria (Moscow)  
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)  
T. Vlasov (Saint-Petersburg)  
A. Gudkova (Saint-Petersburg)  
E. Golukhova (Moscow)  
I. Gurieva (Moscow)  
A. Galyavich (Kazan)  
S. Dzemeshevich (Moscow)  
D. Duplyakov (Samara)  
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)  
E. Zaklyazminkaya (Moscow)  
A. Karaskov (Novosibirsk)  
R. Karpov (Tomsk)  
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)  
V. Lomivorotov (Novosibirsk)  
Yu. Lopatin (Volgograd)  
V. Mazurok (Saint-Petersburg)  
A. Maksimov (Saint-Petersburg)  
L. Maslov (Tomsk)  
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)  
G. Melnichenko (Moscow)  
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)  
I. Narkevich (Saint-Petersburg)  
I. Poddubniy (Moscow)  
E. Pokushalov (Novosibirsk)  
V. Puzyrev (Tomsk)  
V. Tkachuk (Moscow)  
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)  
G. Sologub (Saint-Petersburg)  
V. Fadeev (Moscow)  
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.  
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014  
The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved  
by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education  
and Science for the publication of major scientific results of theses  
for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. Popova

**Publisher «ALMAZOV FOUNDATION»**

**Address:** 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

**Tel.:** +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,  
advertising and subscription —

**e-mail:** bulletin@almazovcentre.ru

**Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996**

Archive: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=20396](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396)  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=50986](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986)

All rights reserved. © 2021.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written  
permission of publisher.

*Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.*

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENT

## НЕВРОЛОГИЯ

## NEUROLOGY

**5** Астахова Е. А., Черенкова С. Э.,  
Марченко Е. В., Себелев К. И., Александров М. В.  
**ВЗАИМООТНОШЕНИЕ  
БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ  
В ГИППОКАМПЕ ПРИ ВИСОЧНОЙ  
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

**5** Astakhova E. A., Cherenkova S. E.,  
Marchenko E. V., Sebelev K. I., Aleksandrov M. V.  
**THE RELATIONSHIP OF BIOELECTRIC  
ACTIVITY AND STRUCTURAL  
CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS AT  
PHARMACORESISTANT TEMPORAL LOBE  
EPILEPSY**

## РАДИОЛОГИЯ

## RADIOLOGY

**14** Подъяблонский А. С., Белянин М. Л.,  
Бородин О. Ю., Белоусов М. В., Бразовский К. С.,  
Кривошеков С. В., Усов В. Ю., Шимановский Н. Л.  
**ПАРАМАГНИТНОЕ КОНТРАСТНОЕ  
УСИЛЕНИЕ ПРИ МРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ  
ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ОРИГИНАЛЬНОГО ГЕПАТОТРОПНОГО  
ВЫСОКОАФФИННОГО ПРЕПАРАТА  
GDOF-MN-DTPA**

**14** Podyablonsky A. S., Belyanin M. L.,  
Borodin O. Yu., Belousov M. V., Brazovskiy K. S.,  
Krivoshchekov S. V., Ussov W. Yu., Shimanovskii N. L.  
**PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT  
IN MRI IMAGING OF LIVER USING AN  
ORIGINAL HEPATOTROPIC HIGH-AFFINITY  
AGENT GDOF-MN-DTPA**

## ПЕДИАТРИЯ

## PEDIATRICS

**23** Павлюкова Е. Н., Колосова М. В.,  
Неклюдова Г. В., Карпов Р. С.  
**ДЕФОРМАЦИЯ ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО,  
ЭПИКАРДИАЛЬНОГО СЛОЕВ ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА В ПРОДОЛЬНОМ НАПРАВЛЕНИИ  
И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ ОДНОГО ГОДА  
ДО ПЯТИ ЛЕТ, РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ  
НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ  
МАССОЙ ТЕЛА**

**23** Pavlyukova E. N., Kolosova M. V.,  
Neklyudova G. V., Karpov R. S.  
**LEFT VENTRICLE LONGITUDINAL STRAIN OF  
THE ENDOCARDIAL AND EPICARDIAL LAYERS  
AND LEFT VENTRICLE REMODELLING IN  
CHILDREN BORN WITH LOW AND EXTREMELY  
LOW BODY WEIGHT AGED FROM ONE TO FIVE  
YEARS OLD**

**37** Пальчик А. Б., Пашков А. Ю., Петрова Н. А.,  
Первунина Т. М., Савельева Н. А.  
**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ  
НИЗКОГО РИСКА В ВОЗРАСТЕ 3–4 ЛЕТ**

**37** Palchik A. B., Pashkov A. Yu., Petrova N. A.,  
Pervunina T. M., Savelyeva N. A.  
**NEUROLOGICAL PROFILE OF LOW-RISK  
CHILDREN AT 3–4 YEARS OF AGE**

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## EXPERIMENTAL STUDIES

**46** Карпов А. А., Смирнов С. С., Шиленко Л. А.,  
Плиско Г. А., Кротова Н. В., Ваулина Д. Д.  
**ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ  
ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ  
И ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ  
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ГРЫЗУНОВ  
И СРЕДНИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**46** Karpov A. A., Smirnov S. S., Shilenko L. A.,  
Plisko G. A., Krotova N. V., Vaulina D. D.  
**APPROACHES TO MODELING PULMONARY  
EMBOLISM AND CHRONIC THROMBOEMBOLIC  
PULMONARY HYPERTENSION IN RODENTS  
AND MEDIUM-SIZED LABORATORY ANIMALS**

## ВЗАИМООТНОШЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГИППОКАМПЕ ПРИ ВИСОЧНОЙ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Астахова Е. А., Черенкова С. Э., Марченко Е. В., Себелев К. И., Александров М. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Черенкова София Эдуардовна,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —  
филиал ФГБУ «НМИЦ им.  
В. А. Алмазова» Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: Ajnaredelven.X@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.10.2020  
и принята к печати 10.04.2021.

### Резюме

**Актуальность исследуемой проблемы** обусловлена высокой распространенностью эпилепсии в популяции. Единая концепция о роли гиппокампа в развитии фармакорезистентных форм височной эпилепсии в настоящее время отсутствует. Пациентам с фармакорезистентной височной эпилепсией часто выполняется инвазивная электросубкортикаграфия для выявления эпилептического очага. Регистрация биоэлектрической активности гиппокампа и сопоставление данных с МРТ-картиной пациента позволит определить нейрофизиологические корреляты структурных изменений гиппокампа.

**Цель работы** заключалась в определении нейрофизиологических коррелятов структурных изменений гиппокампа у больных с фокально обусловленной височной эпилепсией.

**Материалы и методы.** Основу работы составил анализ результатов экстраоперационного инвазивного мониторинга биоэлектрической активности коры и гиппокампального комплекса, выполненный у 19 больных с фокально обусловленной фармакорезистентной эпилепсией. В количественный анализ включены 34 трека гиппокампальной активности.

**Результаты.** Отличительной особенностью биоэлектрической активности гиппокампального комплекса при его структурном поражении является устойчивое доминирование дельта-активности, которая составляет до 40–45 % общей мощности спектра. При включении гиппокампального комплекса в эпилептическую систему регистрируется эпилептиформная активность высокого индекса. При отсутствии структурного поражения гиппокампального комплекса паттерн преимущественно сформирован активностью тета- и альфа-диапазонов частот. Однако в группе пациентов с отсутствием нейровизуализационной картины склеротических изменений гиппокампа в 63 % случаев регистрировался нейрофизиологический паттерн «выпадения» на электросубкортикограмме. Спонтанная активность гиппокампа имела низкую когерентную связь с параметрами активности в коре ипсилатеральной и контрлатеральной височной доли, что свидетельствует о независимости источников генерации активности в гиппокампе.

**Заключение.** Электрофизиологическим коррелятом МР-позитивных структурных изменений в гиппокампальном комплексе при фармакорезистентной эпилепсии является паттерн «выпадения биоэлектрической активности». Спонтанная активность гиппокампа генерируется независимо от активности в коре ипсилатеральной и контрлатеральной височной доли.

**Ключевые слова:** биоэлектрическая активность головного мозга, височная эпилепсия, гиппокамп, инвазивный мониторинг, когерентный анализ, фармакорезистентность.

*Для цитирования:* Астахова Е.А., Черенкова С.Э., Марченко Е.В. и др. Взаимоотношение биоэлектрической активности и структурных изменений в гиппокампе при височной фармакорезистентной эпилепсии. *Трансляционная медицина.* 2021;8(2):5-13. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-5-13

## THE RELATIONSHIP OF BIOELECTRIC ACTIVITY AND STRUCTURAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS AT PHARMACORESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Astakhova E. A., Cherenkova S. E., Marchenko E. V., Sebelev K. I., Aleksandrov M. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Cherenkova Sofia E.,  
Polenov Neurosurgical Institute (branch of  
Almazov National Medical Research Centre),  
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,  
Russia, 191014.  
E-mail: Ajnaredelven.X@yandex.ru

Received 06 October 2020; accepted 10 April 2021.

### Abstract

**Background.** Epilepsy is one of the most common neurological diseases globally. The unified concept about the role of hippocampus in the development of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy is currently missing. Patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy is often carried out by invasive electrocorticography to identify an epileptic focus. Registration of bioelectric activity of the hippocampus and comparison of data from the MRI pattern of the patient will determine the neurophysiological correlates of structural changes in hippocampus.

**Objective.** The aim of the work was to determine the neurophysiological correlates of structural changes in the hippocampus in patients with focally caused temporal lobe epilepsy.

**Design and methods.** The study was based on the analysis of the results of extraoperative invasive monitoring of the bioelectrical activity of the cortex and hippocampal complex, performed in 19 patients with focally caused drug-resistant epilepsy. The quantitative analysis included 34 tracks of hippocampal activity.

**Results.** A distinctive feature of the bioelectrical activity of the hippocampal complex with its structural damage is the stable dominance of delta activity, which makes up 40–45 % of the total spectrum power. When the hippocampal complex is included in the epileptic system, high-index epileptiform activity is recorded. In the absence of structural damage to the hippocampal complex, the pattern is predominantly formed by the activity of theta and alpha frequency ranges. However, in the group of patients with the absence of a neuroimaging picture of sclerotic changes in the hippocampus, in 63 % of cases, a neurophysiological pattern of “prolapse” was recorded on the electrocorticogram. The spontaneous activity of the hippocampus had a low coherent relationship with the parameters of activity in the cortex of the ipsilateral and contralateral temporal lobes.

**Conclusions.** The electrophysiological correlate of MR-positive structural changes in the hippocampal complex in drug-resistant epilepsy is the pattern of “loss of bioelectric activity”. Spontaneous hippocampal activity is generated independently of activity in the cortex of the ipsilateral and contralateral temporal lobes.

**Key words:** bioelectrical activity of the brain, coherent analysis, hippocampus, invasive monitoring of electrocorticography, pharmacoresistance, temporal lobe epilepsy.

*For citation: Astakhova EA, Cherenkova SE, Marchenko EV, et al. The relationship of bioelectric activity and structural changes in the hippocampus at pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. Translational Medicine. 2021;8(2):5-13. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-5-13*

**Список сокращений:** БЭА — биоэлектрическая активность, ВЭ — височная эпилепсия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ЭКоГ — электрокортикография, ЭСубКоГ — электросубкортикография, видео-ЭЭГ — видеоэлектроэнцефалография.

### Введение

По оценкам специалистов ВОЗ, во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией. Наиболее распространенной среди локально обусловленных форм является височная эпилепсия (ВЭ). Височная эпилепсия в 20–30 % случаев является фармакорезистентной [1, 2]. Фармакорезистентное течение нередко ассоциируется со структурными изменениями гиппокампа. Основными методами диагностики структурных изменений гиппокампа являются методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), однако они не всегда могут исчерпывающе оценить степень вовлеченности гиппокампально-энториального комплекса в эпилептическую систему [3, 4].

При наличии соответствующих показаний методом лечения фармакорезистентных форм эпилепсии является хирургическая резекция эпилептического очага [5]. Для уточнения локализации эпилептического очага в сложных случаях, когда отсутствует конкордантность результатов клинических, нейровизуализационных, нейрофизиологических исследований, может выполняться инвазивный мониторинг биоэлектрической активности (БЭА) коры и глубоких структур головного мозга [6]. Сопоставление биоэлектрической активности и структурных изменений в гиппокампальном комплексе позволит уточнить его роль в эпилептогенезе [7, 8].

**Цель исследования:** на основе результатов инвазивного мониторинга биоэлектрической активности гиппокампального комплекса у больных с фокально обусловленной фармакорезистентной эпилепсией определить нейрофизиологические корреляты выраженных структурных изменений гиппокампа.

### Материалы и методы

Исследование проведено в ходе обследования и лечения 19 пациентов (9 мужчин, 10 женщин, средний возраст  $31 \pm 10$  лет) с фармакорезистентной височной эпилепсией в клинике РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова) в период с 2017 по 2020 гг.

Критерии включения: 1) фармакорезистентная форма структурной височной эпилепсии, 2) выполнение инвазивного мониторинга биоэлектрической активности коры и гиппокампального комплекса для локализации зоны начала приступа.

Нейрофизиологическое обследование включало регистрацию электрокортикограммы (ЭКоГ), электросубкортикограммы (ЭСубКоГ) с одновременным видеомониторингом для регистрации иконтального события. Длительность мониторинговых исследований составляла от 5 до 24 ч. Регистрация БЭА проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202-1» (ООО «Мицар», Россия). Регистрация ЭКоГ выполнялась восьми-контактными ( $2 \times 4$ ) электродными сетками, четырехконтактными электродами-полосками (AdTech, США). ЭСубКоГ выполнялись с использованием глубоких четырехконтактных электродов типа Spenser (AdTech, США), установленных стереотаксически в области гиппокампов. Полоса пропускания: фильтр нижних частот 0,5 Гц, фильтр высоких частот 35 Гц.

Анализ параметров биоэлектрической активности производился визуально-логически, а также методами количественного анализа БЭА: спектральный анализ мощности, расчет частоты правого края спектра (SEF50), когерентный анализ. Математические виды анализа БЭА выполнялись с помощью программного обеспечения Data Studio (ООО «Мицар»).

Для расчета спектров мощности и частот сигнала выбирались стабильные, безартефактные эпохи БЭА длительностью 30 сек. Выделялись следующие диапазоны частот: дельта (1–4 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (7–14 Гц), бета (14–35 Гц).

Для интегральной оценки спектра мощности использовали показатель частоты правого края спектра (spectral edge frequency, SEF) — частота, на которой суммарная спектральная мощность БЭА достигает 50 % (SEF50) от общей мощности за выбранную эпоху анализа в 30 сек [8].

Для расчета индекса эпилептиформной активности определялась общая суммарная длительность эпизодов, в течение которых регистрировалась эпилептиформная активность. В расчет бралась каждая скомпрометированная секунда регистрации. Индекс эпилептиформной активности (Iepi) — относительная (%) длительность эпизодов эпилептиформной активности при эпохе анализа 5 мин.

Когерентный анализ производился на стабильной эпохе БЭА длительностью 30 сек [9, 10].

Анализ включал три пары отведений относительно усредненного взвешенного электрода: 1) пара между контрлатеральными гиппокампаль-

ными отведениями (Hip-i – Hip-c), 2) пара между ипсилатеральным гиппокампальным и корковым височным отведениями (Hip-i – Temp-i), 3) пара между ипсилатеральным гиппокампальным и контралатеральным височным отведениями (Hip-i – Temp-c). Рассчитывался коэффициент средней когерентности для диапазона частот 1,6–14 Гц. Быстроволновая активность бета-диапазона из анализа исключалась.

Предоперационное обследование включало в себя МРТ головного мозга, которое было выполнено всем 19 пациентам. Так же 5 пациентам было проведено позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-исследование) головного мозга. Выполнялось высокопольное (1,5–3 Тл) МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу (табл. 1).

Склероз гиппокампа ставился по утвержденным критериям — T1-ВИ: снижение размера гиппокампа, отсутствие нормальной дифференцировки между серым и белым веществом в гиппокампе, возможная атрофия гомолатеральных отделов свода мозга, ипсилатерального сосцевидного тела, волюмометрия гиппокампа; T2-ВИ: наличие атрофии гиппокампа, нечеткость внутренней архитектоники строения гиппокампа, увеличение интенсивности сигнала от гиппокампа, возможная атрофия ипсилатеральных отделов свода мозга, ипсилатерального сосцевидного тела, расширение височного рога ипсилатерального бокового желудочка, возможное патологическое повышение интенсивности сигнала, снижение объема в переднем отделе ипсилатеральной височной

доли; FLAIR: повышение интенсивности сигнала от измененного гиппокампа.

В результате выполненных нейровизуализационных исследований больные были распределены на три группы: 1) наличие признаков склероза гиппокампов с обеих сторон — 5 чел., 2) наличие признаков склероза гиппокампа с одной стороны — 12 чел., 3) отсутствие признаков структурных изменений в обоих гиппокампах — 2 чел.

Для статистической оценки характера распределения полученных величин использован критерий Колмогорова–Смирнова. Проводилась статистическая обработка полученных результатов исследований с использованием пакета прикладных программ SPSS 17. Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных парных выборок, а также непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Данные представлены в формате  $MEAN \pm stdev$ .

#### Результаты и их обсуждение

В ходе предоперационного обследования у 19 пациентов было зарегистрировано 34 гиппокампальных трека, поскольку 15 пациентам регистрация ЭСубКоГ выполнялась с двух сторон и лишь 4 пациентам — только на стороне структурного поражения. Исходя из сопоставления результатов нейровизуализационных исследований и нейрофизиологического мониторинга были выделены две группы гиппокампальных треков: 1) 14 треков ЭСубКоГ при наличии признаков склероза гиппокампа,

**Таблица 1. Стандартный протокол нейровизуализационного исследования больных со структурной фармакорезистентной эпилепсией**

Характеристика режимов исследования	Ax T2	Sag T1	Ax T2 FLAIR	Ax 3D SPGR	Cor T1 3D SPGR	Cor T2 FLAIR
FOY	240 × 18	240 × 240	240 × 240	240 × 120	220 × 220	220 × 220
MATRIX	256 × 320	256 × 256	256 × 192	256 × 192	256 × 256	256 × 192
T1 (mS)	–	–	2200	400	–	2000
TR (mS)	5440	500	9000	1184	30	8000
TE (mS)	88	Minimum	120	4,2	6	111
FA (градус)	90	90	90	15	25	90
Толщина среза (мм)	5	5	5	1,6	1	3
Расстояние между срезами (мм)	1,5	1,5	1,5	0,8	0	0,5
Количество срезов	24	18	22	172	64	18

Примечания: FOY — поле обзора; Matrix — матрица.

**Таблица 2. Параметры биоэлектрической активности гиппокампальных комплексов у больных с фармакорезистентной фокально обусловленной эпилепсией**

Параметры БЭА		МРТ: склероз (+)  Подгруппа 1	МРТ: склероз (-)		Достоверность различий в парных вы- борках: склероз (+) – подгруппа 2 склероз (-)
			Подгруппа 2		
Спектральный состав, %	Дельта	39,1 ± 12,3	33,2 ± 9	19,9 ± 7,3	0,002
	Тета	16,3 ± 4,7	22,7 ± 2,9	22,9 ± 8,8	0,198
	Альфа	13,8 ± 6,6	16,7 ± 3,7	32,7 ± 14,5	0,008
	Бета	10,3 ± 7,3	11,7 ± 4,3	10,7 ± 6,4	0,87
SEF 50, Гц		6,3 ± 2,1	6,3 ± 2	7 ± 1,3	0,023
Амплитуда, мкВ		161,4 ± 100,9	163,8 ± 108,3	194,7 ± 134,4	0,511
Iep <sub>i</sub> , %		44,4 ± 14,3	47,9 ± 15	22,2 ± 5,1	0,007

2) 20 треков ЭСубКоГ при отсутствии признаков структурных поражений гиппокампа.

Отличительной особенностью треков БЭА при наличии склероза гиппокампа было доминирование медленноволновой активности дельта-диапазона: на ее долю приходилось от 26 до 48 % спектральной мощности (табл. 2). Треки БЭА, зарегистрированные в гиппокампах без признаков структурных поражений, по своим параметрам не были однородны. Среди них уверенно выделялись две подгруппы. Первая подгруппа (9 треков): гиппокампы с параметрами биоэлектрической активности, сходными с группой поврежденных гиппокампов. Вторая подгруппа (11 треков): спектральный состав активности гиппокампов преимущественно составлял альфа-диапазон.

Между параметрами, зарегистрированными в группе пациентов со склерозированными гиппокампами и во второй подгруппе пациентов с гиппокампами без признаков структурных повреждений, выявлены значимые различия. Так, существенно различались спектральные показатели в альфа-диапазоне ( $p = 0,008$ ), дельта-диапазоне ( $p = 0,002$ ), SEF50 ( $p = 0,023$ ) и индекс эпилептиформной активности ( $p = 0,007$ ).

Схожесть параметров БЭА во второй подгруппе и в группе с явными структурными изменениями

в гиппокампе позволяет предположить, что во второй подгруппе гиппокампальные поражения не достигли уровня, необходимого для нейровизуализации признаков повреждения, но компрометация гиппокампов была достаточной для формирования медленноволнового паттерна «выпадения активности».

Когерентный анализ выполнялся для уточнения механизмов формирования БЭА в гиппокампальном комплексе и в коре височной доли. В каждой группе для выбранных пар рассчитывалось среднее значения коэффициента когерентности (табл. 3).

Низкие значения когерентности в анализируемых парах отведений дают возможность сделать вывод, что БЭА, регистрируемая в области гиппокампа, генерируется самим гиппокампом, а не формируется в близлежащих областях коры височной доли. Безусловно, полностью исключить вероятность проведения электрической активности из тех областей головного мозга, в которые не были имплантированы инвазивные электроды, не представляется возможным. Тем не менее этот процесс маловероятен судя по очень низким значениям коэффициентов когерентности в исследованных парах отведений. Значения когерентности в паре «Hip-i – Temp-c» продемонстрировали значимые различия ( $p = 0,012$ ) между группами треков, зарегистрированными со склерозированных

**Таблица 3. Средняя когерентность биоэлектрической активности гиппокампального комплекса у больных с фармакорезистентной фокально обусловленной эпилепсией**

Пары сравнения	МРТ: склероз (+)	МРТ: склероз (-)		Достоверность различий в парных выборках: склероз (+) – подгруппа 2 склероз (-)
		Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Hip-i – Hip-c	0,09 ± 0,005	0,14 ± 0,045	0,11 ± 0,03	0,64
Hip-i – Temp-i	0,13 ± 0,005	0,15 ± 0,053	0,12 ± 0,05	0,547
Hip-i – Temp-c	0,01 ± 0,03	0,12 ± 0,04	0,07 ± 0,01	0,012

Примечания: Hip-i – Hip-c — пара между гиппокампальными отведениями;

Hip-i – Temp-i — пара между ипсилатеральным гиппокампальным и корковым височным отведениями;

Hip-i – Temp-c — пара между ипсилатеральным гиппокампальным и контралатеральным височным отведениями.

гиппокампов, и подгруппой гиппокампальных треков с сохранной активностью (подгруппа 2). Однако, коэффициенты когерентности столь малы, что наличие статистически значимого различия между группами большого физиологического смысла не имеет [11].

Таким образом, отличительной особенностью БЭА гиппокампального комплекса при его структурном поражении является устойчивая регистрация эпилептиформной активности среднего индекса на фоне доминирования дельта-активности, которая может составлять до 40–45 % спектральной мощности [9]. При отсутствии нейровизуализационных признаков структурных поражений гиппокампального комплекса паттерн БЭА может быть преимущественно сформирован активностью тета- и альфа-диапазонов частот, а может быть сходен с медленноволновым паттерном при склерозе гиппокампа. Для иллюстрации полученных данных приводим два клинических примера.

#### *Клинический пример № 1*

Больной Т., 20 лет. Диагноз: фокальная (лобная? височная?) эпилепсия неустановленной этиологии с фокальными моторными приступами с утратой сознания, автоматизмами, ассоциированными со сном, фармакорезистентное течение.

МРТ: структурные изменения амигдалы и передних отделов правого гиппокампа.

Результаты ПЭТ-КТ: гипометаболизм глюкозы в латеральной коре и полюсном отделе правой височной доли.

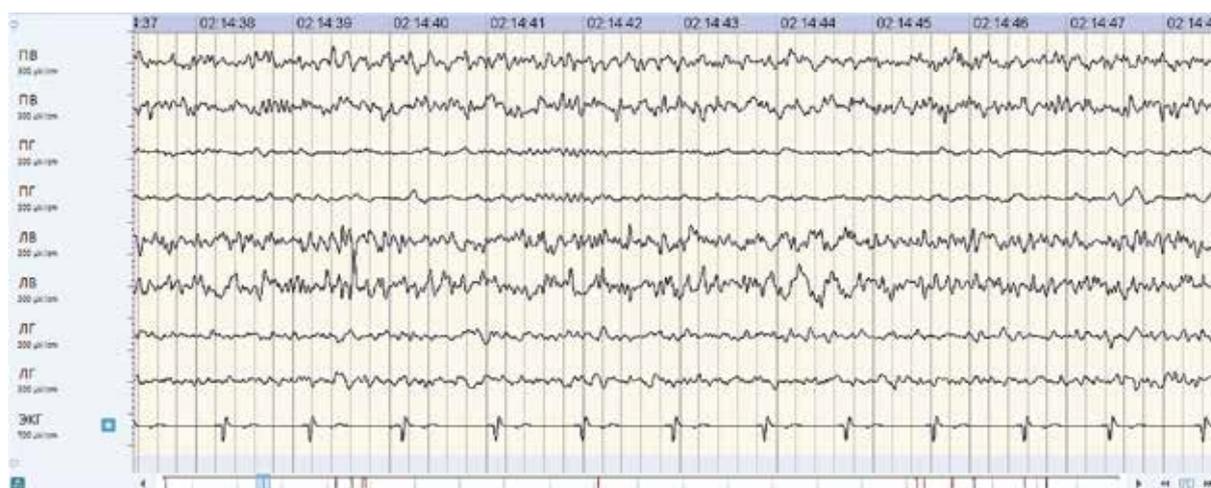
Видео-ЭЭГ: выраженные диффузные нарушения БЭА головного мозга, эпилептиформная активность в заднелобных и височных отведениях справа с распространением на центральные и те-

менные отделы билатерально. Регулярные деформированные комплексы «острая — медленная волна» в центрально-теменных отведениях справа с распространением в центрально-париетальные отведения левого полушария.

Для локализации зоны начала приступа пациенту была выполнена стереотаксическая установка глубинных электродов в области гиппокампов и имплантация грид-электродов на кору височных долей.

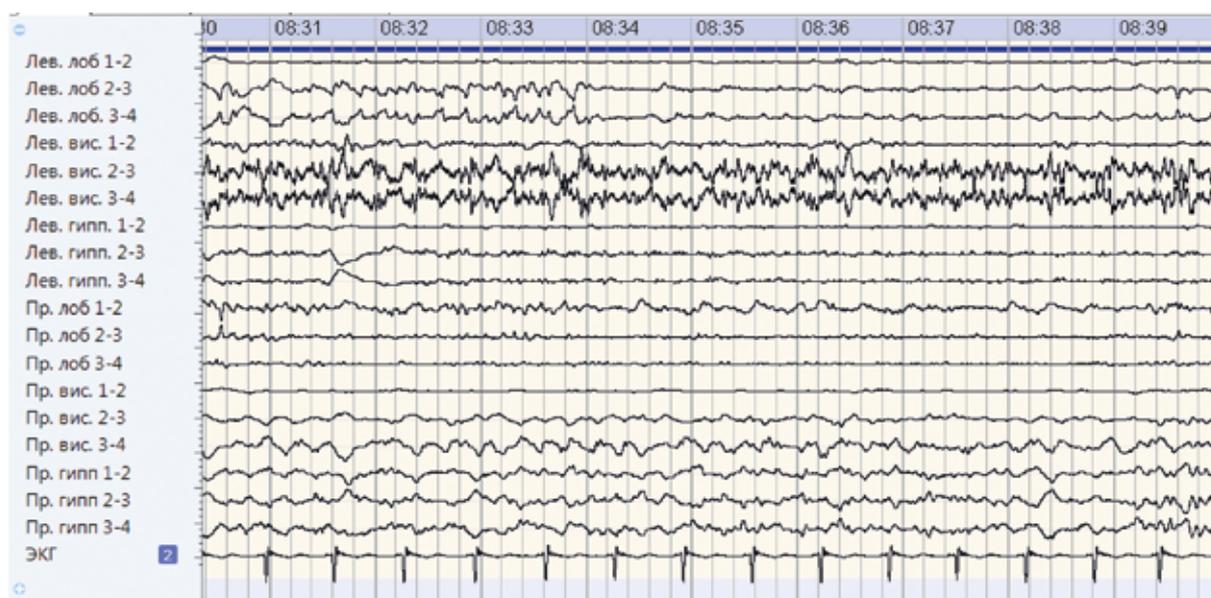
Результаты инвазивного экстраоперационного мониторинга: эпилептиформная активность на коре правой и левой височных долей синхронно и асинхронно. В области правого гиппокампа: медленно волновая активность частотой 4–5 Гц амплитудой до 200 мкВ, эпилептиформная активность в виде единичных деформированных комплексов «острая — медленная волна» с периодическим распространением на кору височной доли как правой, так и левой. В области левого гиппокампа: полиморфная активность частотой 6–7 Гц амплитудой 100–150 мкВ, эпилептиформная активность в виде редких комплексов «острая — медленная волна» амплитудой до 250–300 мкВ, регистрируемая синхронно с разрядами на левой височной коре.

Приведенный клинический пример иллюстрирует отсутствие выраженных различий спонтанной активности, регистрируемой как в гиппокампальном комплексе при наличии склероза, так и при отсутствии структурных поражений, выявляемых при МРТ-исследовании. В правом гиппокампе, который по результатам МРТ имеет признаки структурного поражения, паттерн ЭСубКоГ сформирован высокоамплитудной дельта-активностью, в левом — тета-активностью средней амплитуды. Регистрируемая в левом гиппокампе эпизодиче-



**Рис. 1. Больной Т., 20 лет, фокально обусловленная фармакорезистентная эпилепсия, МР-признаки склероза правого гиппокампа (клинический пример № 1).**

Продолженный инвазивный мониторинг: низкоамплитудная медленноволновая активность в правом и левом гиппокампах. ЭКоГ левой височной области (треки ЛВ), ЭСубКоГ левого гиппокампа (треки ЛГ), ЭКоГ над правой височной долей (треки ПВ), ЭСубКоГ правого гиппокампа (треки ЛГ)



**Рис. 2. Больная Г., 36 года, многоочаговая (право- и левосторонняя теменно-височная) эпилепсия неизвестной этиологии с частыми фокальными сенсорными приступами без потери сознания (клинический пример 2)**

ская эпилептиформная активность явно имеет вторичный характер, распространяясь из коры левой височной доли.

#### *Клинический пример № 2*

Больная Г., 36 года. Диагноз: многоочаговая (право- и левосторонняя теменно-височная) эпилепсия неизвестной этиологии с частыми фокальными сенсорными приступами без потери сознания.

МРТ: метаболические изменения, вероятно, глиоз в проекции правого гиппокампа.

Видео-ЭЭГ: выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Интериктальная эпилептиформная активность регистрируется билатерально асинхронно над лобно-височных отделах правого полушария с распространением на контрлатеральные отделы и над лобно-височных отделах левого полушария.

С целью локализации доминантного очага была выполнена стереотаксическая установка глубинных электродов в области гиппокампов и имплантация grids-электродов на кору правой и левой височной доли.

Результаты инвазивного мониторинга: на коре левой височной доли регистрируется высокочастотная активность амплитудой 450–500 мкВ, эпилептиформная активность в виде регулярных острых волн; на коре правой височной доли регистрируется полиморфная активность частотой 4–5 Гц амплитудой 300–350 мкВ, эпилептиформная активность в виде редких острых волн, а также комплексов «пик — медленная волна» амплитудой до 450 мкВ.

В области левого гиппокампа регистрируется низкоамплитудная фоновая активность амплитудой до 100 мкВ, редкие осцилляции острых волн частотой 9–10 Гц амплитудой до 150 мкВ. В области правого гиппокампа регистрируется непрерывная активность частотой 4–5 Гц амплитудой до 350–400 мкВ, эпилептиформная активность в виде единичных осцилляций острых волн частотой 8–9 Гц амплитудой до 700 мкВ.

Инвазивный продолженный мониторинг: регистрация продолженная эпилептиформной активности в виде острых волн и полипиков в левой височной области. ЭКоГ левой височной области (треки ЛВ), ЭСубКоГ левого гиппокампа (треки ЛГ), ЭКоГ над правой височной долей (треки ПВ), ЭСубКоГ правого гиппокампа (треки ПГ).

Приведенный клинический пример иллюстрирует наличие выраженных изменений БЭА по типу паттерна «выпадения» в гиппокампе, который по результатам МРТ демонстрирует структурные нарушения. В гиппокампе без структурных нарушений регистрируется сохраненный паттерн, сформированный активностью тета-диапазона частот.

Ранее считалось, что для гиппокампа характерной активностью является тета-ритм. В настоящем исследовании показано, что в сохранном гиппокампальном комплексе доминирует активность альфа-диапазона. На наш взгляд, в этом нет противоречия, поскольку в современной нейрофизиологии все увереннее заявляет о себе так называемый функциональный подход к спектральному составу, который отражается в концепции альфа-тета-континуума [12]. Согласно этой концепции, активность альфа- и тета-диапазонов рассматриваются как единый частотный диапазон, поскольку активность имеет единый источник генерации. Изменения частоты доминирующей активности зависят от функционального состояния ЦНС. При спокойном бодрствовании осцилляторный генератор формирует активность альфа-диапазона частот, а при

снижении уровня бодрствования до легкой дремоты — тета. В данном исследовании все пациенты находились в состоянии пассивного бодрствования, поэтому логичным является регистрация доминирующей альфа-активности [13–15].

Таким образом, исходя из концепции альфа-тета-континуума, регистрируемая на ЭСубКоГ спонтанная активность здорового гиппокампального комплекса вполне логично может быть отнесена к альфа-диапазону частот.

### Заключение

1. Электрографический паттерн сохранного гиппокампального комплекса формируется за счет неритмизированной активности тета- и альфа-диапазонов частот.

2. Регистрируемая на субкортикограмме спонтанная активность генерируется изолированно в гиппокампальном комплексе, независимо от активности в коре височной доли.

3. Нейрофизиологическим коррелятом МР-позитивных структурных изменений в гиппокампальном комплексе при фармакорезистентной эпилепсии является паттерн «выпадения» активности: доминирование дельта-активности средней и высокой амплитуды.

4. Вовлечение гиппокампального комплекса в эпилептическую систему сопровождается генерацией интериктальной эпилептиформной активности различной морфологии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Epilepsy: a public health imperative World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/epilepsy> (20 June 2019).
2. Kuralbayev AK, Zabrodskaya YuM, Ivanova NE, et al. Pathomorphological changes in the hippocampus with temporal lobe epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.I. Polenova. 2017;9(2):72–77. In Russian [Куралбаев А.К., Забродская Ю.М., Иванова Н.Е. и др. Патоморфологические изменения гиппокампа при височной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.И. Поленова. 2017;9(2):72–77].
3. Krylov VV. Khirurgiya ehpilepsii. M.: ABVpress, 2019. p. 400 [Крылов В.В. Хирургия эпилепсии. М.: АБВ-пресс, 2019. с. 400].
4. Mukhin KYu, Mironov MB, Tsyachina MD, et al. Electro-clinical characteristics of patients with symptomatic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization on EEG. Russian Journal of Child Neurology. 2006;1(1):6–17. In Russian

[Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Русский журнал детской неврологии. 2006;1(1):6–17].

5. Curia G, Lucchi C, Vinet J, et al. Pathophysiology of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? *Curr Med Chem*. 2014;21(6):663–688. DOI: 10.2174/0929867320666131119152201.

6. Aleksandrov M.V., Ivanov L.B., Lytaev S.A., et al. Ehlektroehntsefalografiya: rukovodstvo. SPb.: SpeTSLit, 2019. P. 224. [Александров М.В., Иванов Л.Б., Лытаев С.А. и др. Электроэнцефалография: руководство. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 224].

7. Bernhardt BC, Fadaie F, Liu M, et al. Temporal lobe epilepsy: hippocampal pathology modulates connectome topology and controllability. *Neurology*. 2019;92(19):e2209–e2220. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007447.

8. Negrii TN, Lar'kin VI, Savchenko YuN, et al. Hippocampus in the genesis of epilepsy. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2011;1(104):62–65. In Russian [Негрий Т.Н., Ларькин В.И., Савченко Ю.Н. и др. Гиппокамп в генезе эпилепсии. Омский научный вестник. 2011;1(104):62–65].

9. Zhengge W, Larivière S, Qiang Xu, et al. Community-informed connectomics of the thalamocortical system in generalized epilepsy. *Neurology*. 2019;93(11):e1112–1122. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008096.

10. Labate A, Aguglia U, Tripep G, et al. Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: a prospective longitudinal cohort study. *Neurology*. 2016;86(20):1904–1910. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002674.

11. Aleksandrov M.V., Chikurov A.A., Toporkova O.A. et al. Neurofiziologicheskii intraoperatsionnyi monitoring v neirokhirurgii: rukovodstvo. 2-e izd. i dop. SPb.: SpeTSLit, 2019. P. 160. [Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А. и др. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии: руководство. 2-е изд. и доп. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 160].

12. Aleksandrov MV, Chukhlovin AA, Pavlovskaya ME, et al. Alpha-theta continuum: underlying neurophysiological mechanism. *Medical alphabet*. 2017;1(14):46–50. In Russian [Александров М.В., Чухловин А.А., Павловская М.Е. и др. Альфа-тета континуум: нейрофизиологические механизмы генерации. Медицинский алфавит. 2017;1(14):46–50].

13. Sloviter RS. Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: the importance of the “latent period” and other concepts. *Epilepsia*, 2018;49 Suppl 9:85–92. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01931.x.

14. Schultz C, Engelhardt M. Anatomy of the hippocampal formation. *Front Neurol Neurosci*. 2014;34:6–17. DOI: 10.1159/000360925.

15. Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(4):239–249. DOI: 10.1038/nrn.2016.21.

#### Информация об авторах:

Астахова Екатерина Андреевна, ординатор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Черенкова София Эдуардовна, аспирант, врач-невролог отделения клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Марченко Елена Владимировна, врач функциональной диагностики отделения клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Себелев Константин Иванович, д.м.н., заведующий рентгенологическим отделением с ангиографическим комплексом РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Astakhova Ekaterina A., Resident of the Department of Internal Diseases of Almazov National Medical Research Center;

Cherenkova Sofia E., MD, PhD Student, Neurosurgery Department, Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre);

Marchenko Elena V., MD, Doctor of Functional Diagnosis of the Clinical Neurophysiology Department, Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre);

Sebelev Konstantin I., MD, PhD, Head of the Radiology Department with Angiographic Complex, Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre);

Aleksandrov Mikhail V., MD, PhD, Head of Clinical Neurophysiology Department, Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre).

## ПАРАМАГНИТНОЕ КОНТРАСТНОЕ УСИЛЕНИЕ ПРИ МРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО ГЕПАТОТРОПНОГО ВЫСОКОАФФИННОГО ПРЕПАРАТА GDOF-MN-DTPA

Подьяблонский А. С.<sup>1,2</sup>, Белянин М. Л.<sup>1</sup>, Бородин О. Ю.<sup>2,3,4</sup>,  
Белоусов М. В.<sup>1,3</sup>, Бразовский К. С.<sup>1</sup>, Кривошеков С. В.<sup>3</sup>,  
Усов В. Ю.<sup>1,4</sup>, Шимановский Н. Л.<sup>5</sup>

**Контактная информация:**  
Усов Владимир Юрьевич,  
Томский НИМЦ, НИИ кардиологии,  
Киевская ул., д. 111а, Томск, Россия,  
634012.  
E-mail: usov1962@yandex.ru

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

<sup>2</sup>Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

<sup>5</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*Статья поступила в редакцию 07.03.2021  
и принята к печати 05.04.2021*

### Резюме

**Актуальность.** Использование современных гепатотропных контрастных соединений сопряжено с риском развития побочных реакций в виде накопления ионов металла в тканях и развития системных патологических реакций, поэтому получение высокоаффинных гепатотропных препаратов по-прежнему является актуальной задачей.

**Цель исследования.** Изучить зависимость специфических контрастирующих свойств парамагнитного комплексного контрастного соединения 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты с марганцем GDOF-Mn-DTPA при магнитно-резонансной томографии от вводимой дозы препарата.

**Материалы и методы.** Была оценена динамика изменения коэффициента контрастирования печени во времени при различных дозировках контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA, а также рассчитаны изменения времени релаксации T1 ткани печени и почек лабораторных животных (крысы Wistar, более 300 г) при различных дозировках GDOF-Mn-DTPA.

**Результаты.** При визуальном анализе МР-томографических изображений с контрастированием при использовании GDOF-Mn-DTPA уже в дозе 0,025 ммоль/кг достоверно визуализировалось накопление парамагнетика в печени, при этом отмечалась и дальнейшая концентрация препарата в желчных путях животных при фактическом отсутствии визуально определяемого контрастирования почек. При оценке времени релаксации T1 для печени и почек было получено стойкое уменьшение времени T1 для ткани печени для доз 0,1, 0,05 и 0,025 ммоль/кг, в частности для 0,025 ммоль/кг с исходных 760 (747–755) мс до 488 (474–505) мс ( $p < 0,02$ ). Напротив — полученные величины времени релаксации T1 для ткани почек показали отсутствие значимого накопления парамагнитного контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA в почечной паренхиме при дозировке 0,025 ммоль/кг и более низких. GDOF-Mn-DTPA показал высокую степень гепатоселективности при выражено сниженном выведении через почки.

**Заключение.** Комплекс GDOF-Mn-DTPA является стойким соединением с высокой степенью селективного контрастирования печеночной паренхимы при минимальном или отсутствующем выведении почками, надежной основой для гепатоселективного препарата для визуализации и функциональных исследований печени средствами МРТ и клинического применения в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** гепатоспецифические контрасты, МРТ печени, парамагнитное контрастное усиление, GDOF-Mn-DTPA.

*Для цитирования:* Подъяблонский А.С., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Парамагнитное контрастное усиление при МРТ-визуализации печени с использованием оригинального гепатотропного высокоаффинного препарата GDOF-Mn-DTPA. Трансляционная медицина. 2021;8(2):14-22. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-14-22

## PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT IN MRI IMAGING OF LIVER USING AN ORIGINAL HEPATOTROPIC HIGH-AFFINITY AGENT GDOF-MN-DTPA

Podyablonsky A. S.<sup>1,2</sup>, Belyanin M. L.<sup>1</sup>, Borodin O. Yu.<sup>2,3,4</sup>, Belousov M. V.<sup>1,3</sup>, Brazovskiy K. S.<sup>1</sup>, Krivoshchekov S. V.<sup>3</sup>, Ussov W. Yu.<sup>1,4</sup>, Shimanovskii N. L.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Siberia State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>4</sup>Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

<sup>5</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Ussov Wladimir Yu.,  
Tomsk National Research Medical Center  
of the Russian Academy of Sciences,  
Cardiology Research Institute,  
Kievskaya str., 111a, Tomsk, Russia, 634012.  
E-mail: ussov1962@yandex.ru

Received 07 March 2021; accepted 05 April 2021.

### Abstract

**Background.** The use of modern hepatotropic contrast compounds is associated with the risk of side-effects, like accumulation of metal ions in tissues and the development of systemic pathological reactions. Therefore, currently, obtaining of high-affinity hepatotropic drugs is under investigation.

**Objective.** There was studied the dependence of specific contrast properties of the paramagnetic complex 2-(2-carboxymethyl-(4-hexa-decyloxyphenyl)-carbamoyl-methyl)-aminoethyl-(4-hexadecyl-oxyphenyl-carbamoyl methyl)-aminoacetic acid with manganese — GDOF-Mn-DTPA — in magnetic resonance imaging from the administered dose of the drug.

**Design and methods.** The dynamics of changes in the liver contrast ratio over time at different dosages of the contrast compound GDOF-Mn-DTPA was evaluated, and changes in the T1 relaxation time of liver and kidney tissue of laboratory animals (Wistar rats, more than 300 g) at different dosages of GDOF-Mn-DTPA were calculated.

**Results.** Visual analysis of contrast-enhanced MRI scans with GDOF-Mn-DTPA already at a dose of 0.025 mmol/kg reliably visualized the accumulation of paramagnet in the liver, while further concentration of the drug in the bile ducts of animals was noted, with the actual absence of visually detectable kidney contrast. When evaluating the T1 relaxation time for the liver and kidneys, a persistent decrease in the T1 time for liver tissue was obtained for doses of 0.1, 0.05 and 0.025 mmol/kg, in particular for 0.025 mmol/kg from the initial 760 (747–755) MS to 488 (474–505) MS ( $p < 0.02$ ). On the contrary, the obtained values of T1 relaxation time for kidney tissue showed no significant accumulation of the paramagnetic contrast compound GDOF-Mn-DTPA to the renal parenchyma at a dosage of 0.025 mmol / kg or lower. GDOF-Mn-DTPA showed a high degree of hepatoselectivity, with a pronounced reduced excretion through the kidneys.

**Conclusion.** The GDOF-Mn-DTPA complex is a stable compound with a high degree of selective contrast of the hepatic parenchyma, with minimal or no renal excretion, a reliable basis for a hepatoselective contrast agent for imaging and functional studies of the liver with MRI and clinical use in the near future.

**Key words:** GDOF-Mn-DTPA, hepatospecific paramagnetic contrast agents, liver MRI, paramagnetic contrast enhancement.

*For citation: Podyablonsky AS, Belyanin ML, Borodin OYu, et al. Paramagnetic contrast enhancement in MRI imaging of liver using an original hepatotropic high-affinity agent GDOF-Mn-DTPA. Translational Medicine. 2021;8(2):14-22. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-14-22*

## Введение

По эпидемиологическим данным, в России заболеваемость первичными злокачественными образованиями печени составляет в среднем 3 % от всех онкологических заболеваний. Гепатоцеллюлярный рак из них встречается примерно в 85 % случаев. Со стороны вторичных метастатических объемных образований печени частота заболеваемости больше, чем первичных поражений печени, в 25–30 раз [1].

Гепатотропные контрастные соединения для МРТ являются сегодня золотым стандартом в оценке состояния печеночной ткани и новообразований печени и позволяют проводить наиболее точный дифференциальный диагноз объемных образований печени [2–4].

Использование современных контрастных соединений сопряжено с риском развития побочных реакций в виде накопления иона металла, входящего в состав препарата, в тканях и развития системных патологических реакций, впрочем, минимальным и чаще умозрительным в условиях применения современных контрастов-парамагнетиков с константой термодинамической устойчивости более 18 и не менее высокой кинетической устойчивостью в организме [2]. Однако наряду с накоплением печеночной паренхимой современные комплексы гепатотропных препаратов в значительной степени

аккумулируются и затем выводятся почками [5]. Поэтому получение высокоаффинных, в идеале селективно гепатотропных препаратов, представляет собой по-прежнему актуальную задачу.

Одним из таких соединений является низкотоксичный и высокостойкий комплексонат 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты с марганцем в GDOF-Mn-DTPA [6]. В ранее проведенных исследованиях с экспериментальным парамагнитным контрастным соединением GDOF-Mn-DTPA было доказано быстрое усиление сигнала от печени и медленное его снижение, что позволяет предположить гепатотропность соединения [6]. Однако эти данные основаны на качественной оценке интенсивности изображений без определения зависимости доза–эффекты и без оценки органотропности, в частности гепатоаффинности препарата. Изменения объективных показателей процесса релаксации, в частности времени T1, также ранее не проводилось.

Цель исследования. Поэтому мы попытались изучить зависимость специфических контрастирующих свойств парамагнитного контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA при магнитно-резонансной томографии в зависимости от вводимой дозы. Для этого была оценена динамика изменения коэффи-

циента контрастирования печени во времени при различных дозировках контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA, а также рассчитаны изменения времени релаксации T1 ткани печени и почек лабораторных животных при различных дозировках GDOF-Mn-DTPA.

### Материалы и методы

Структура препарата GDOF-Mn-DTPA (2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты комплексонат марганца(II)) представлена на рис. 1. Кратко GDOF-Mn-DTPA был получен взаимодействием 4-гексадецилоксианилина с диангидридом диэтилентриаминопентауксусной кислоты (d-DTPA) в среде диметилформамида с последующей реакцией комплексообразования с  $MnCO_3$  в водно-основной среде [7]. Контроль за течением реакций, чистотой полученных продуктов и отсутствием свободных ионов  $Mn^{2+}$  и ДТПА осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silica gel F254 (Merck) в системе растворителей: хлороформ-метанол-вода-уксусная кислота в соотношении 50:30:8:4. Визуализацию пятен соединений осуществляли в УФ-свете (254 нм) и обработкой пластин раствором Арсеназо III. Количественный анализ на  $Mn^{2+}$  проводили комплексометрическим или фотоэлектроколориметрическим методами после предварительной минерализации GDOF-Mn-DTPA серно-азотной смесью.

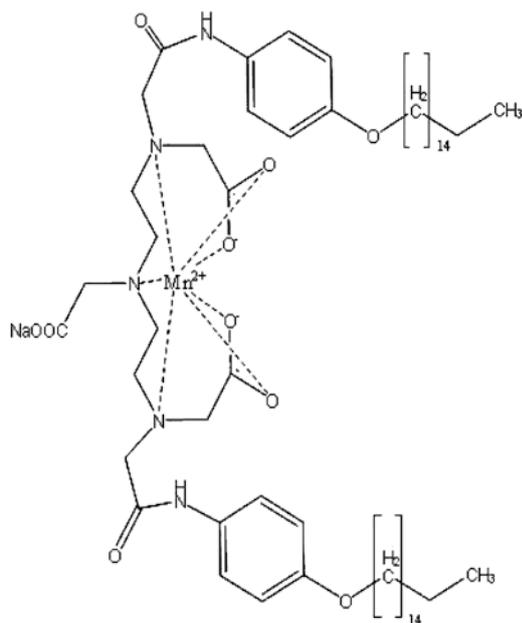


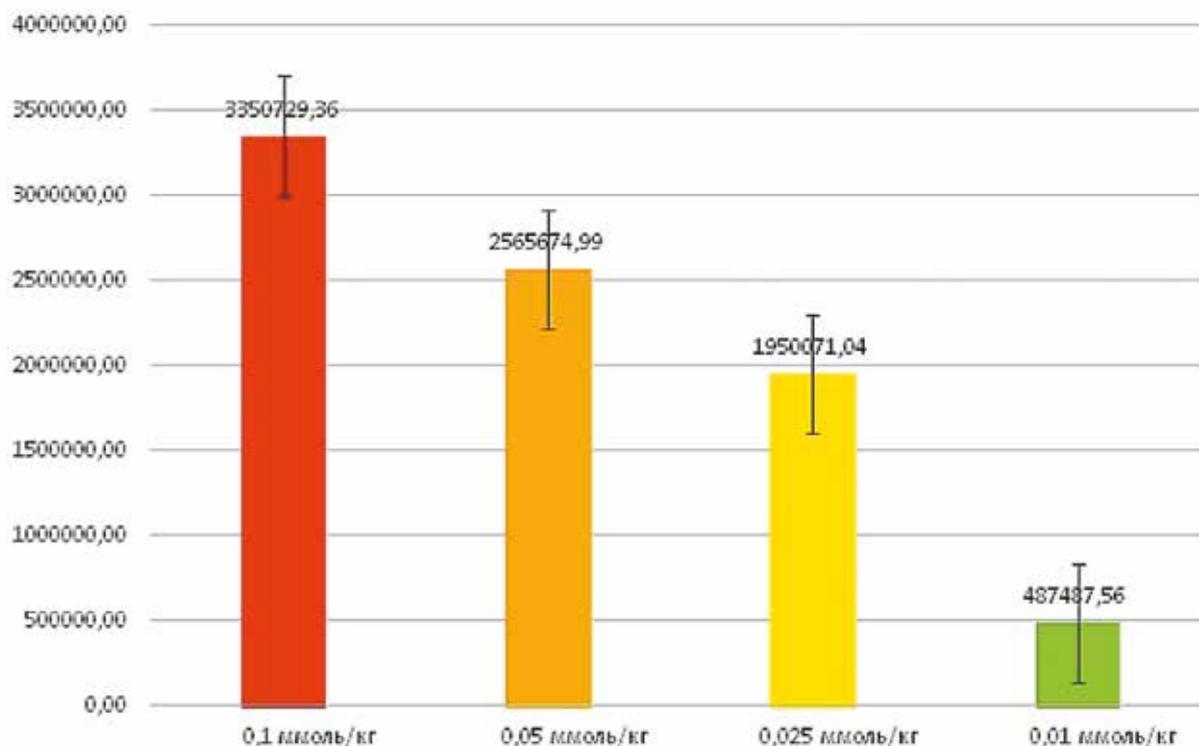
Рис. 1. Химическая структура парамагнитного контрастного препарата GDOF-Mn-DTPA

Линейное соединение существует в виде нанокolloидного раствора и, согласно ранее проведенным исследованиям [6], обладает амфифильными свойствами с преобладанием липофильных. В экспериментах использовали коллоидный раствор GDOF-Mn-DTPA с концентрацией 0,026 ммоль/л и величиной pH в пределах 8–9.

Для оценки контрастирующего парамагнитного эффекта различных дозровок GDOF-Mn-DTPA использовали крыс Wistar ( $n = 11$ ) с массой тела более 300 г. Крысы содержались в одинаковых условиях согласно Хельсинкской декларации — международным нормам содержания лабораторных животных. При проведении МР-томографического исследования для обеспечения неподвижности животного и отсутствия стрессорных реакций на исследование перед введением GDOF-Mn-DTPA крысы наркотизировались — всем внутримышечно вводили Золетил-100 в дозе 2 мг/100 г веса животного. GDOF-Mn-DTPA в дозировке 0,1; 0,05; 0,025; 0,0125 и 0,01 ммоль/кг вводили в правую бедренную вену доступом через продольный разрез по срединно-ключичной линии. Использовали катетеры для периферических вен 29G. Все МР-томографические исследования были проведены на магнитно-резонансном сканере Toshiba Vantage Titan (производства Canon Medical) с напряженностью поля 1,5 Тл на базе кабинета МРТ ОГАУЗ «Томского областного онкологического диспансера». Животное мягко фиксировали и укладывали в РЧ-кагушку для исследования головы. В течение часа с интервалом в 5–10 мин проводились повторные исследования с применением одного и того же T1-взвешенного (T1-ВИ) протокола с параметрами сканирования: время повторения TR = 4,4 мс, время эхо TE = 1,9 мс, поле сканирования =  $23 \times 54$  см, толщина среза 2,5 мм. Затем при количественной обработке полученных значений рассчитывали для областей паренхимы печени и почек коэффициент контрастирования как отношение: Коэффициент контрастирования =  $\{I_{ио} / I_{м}\}$ , где  $I_{ио}$  — среднее значение интенсивности для пяти измерений в исследуемой области, в частности паренхиме печени или почек, а  $I_{м}$  — среднее значение интенсивности для пяти измерений в области мышц нижней или верхней конечности экспериментального животного. По полученным величинам строили зависимость (Коэффициент контрастирования — Время) для различных дозровок GDOF-Mn-DTPA и рассчитывали площадь под соответствующими кривыми. Рассчитывали также величины времени T1 для области печени и почек по классическому методу Petersson H. et al., 1988 [8] до и после введения GDOF-Mn-DTPA. Релаксивность R1 GDOF-



**Рис.2** Картина временной динамики парамагнитного контрастного усиления по данным T1-взвешенной МРТ всего тела лабораторного животного после введения GDOF-Mn-DTPA в дозировке 0,025 ммоль/кг массы. Представлены фронтальные сканы на уровне середины паренхимы печени до, спустя 5 и 20 мин после введения GDOF-Mn-DTPA. Можно видеть исчезновение к 20 мин контраста из области сердца, накопление его в печени и отсутствие накопления в правой почке и выхода в мочевой пузырь



**Рис. 3.** Гистограмма значений площади под кривой для графиков зависимости коэффициента усиления от времени для разных дозировок внутривенного болюсного введения препарата GDOF-Mn-DTPA. Очевидно выраженное снижение контрастирующей способности при переходе от дозы 0,025 ммоль/кг к 0,01 ммоль/кг

Mn-DTPA была определена ранее и составила  $4,75 \pm 0,49$  (ммоль/л) $^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  [7].

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с использованием пакета графического и статистического анализа Origin 6.1 (OriginLab., Техас).

### Результаты

При визуальном анализе МР-томографических изображений с контрастированием при использовании GDOF-Mn-DTPA уже в дозе 0,025 ммоль/кг достоверно визуализировалось накопление парамагнетика в печени, при этом отмечалась и дальнейшая концентрация препарата в желчных путях животных при фактическом отсутствии визуально определяемого контрастирования почек (рис. 2). Полученные величины показателя площади под кривой для зависимости коэффициента контрастирования печени лабораторных животных от времени для разных доз показали пороговое различие между дозировкой 0,01 ммоль/кг и более высокими ( $p < 0,05$ ), начиная с которых обеспечивается достоверное и очевидное контрастирование паренхимы печени (рис. 3).

При оценке времени релаксации T1 для печени и почек было получено стойкое уменьшение времени T1 для ткани печени для доз 0,1, 0,05 и 0,025 ммоль/кг (табл. 1).

Напротив, полученные величины времени релаксации T1 для ткани почек показали отсутствие значимого накопления парамагнитного контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA в почечной паренхиме, с достоверностью при дозировке 0,025 ммоль/кг и более низких (табл. 2)

Таким образом, GDOF-Mn-DTPA показал высокую степень гепатоселективности при выражено сниженном выведении через почки, что для других парамагнитных контрастных препаратов ранее достигнуто не было.

### Обсуждение

В МР-томографии печени наиболее широко распространено использование контрастных препаратов, позволяющих изменить контрастность получаемых изображений за счет их накопления в патологических образованиях или определенных тканях организма [2–4].

Парамагнитные свойства контрастных диагностических соединений для МРТ определяются маг-

**Таблица 1. Показатели времени релаксации T1, рассчитанные по результатам МР-релаксометрии для области паренхимы печени у крыс Wistar до и после введения соединения GDOF-Mn-DTPA в различных дозировках**

Показатель	Доза введения, ммоль/кг				
	0,01	0,0125	0,025	0,05	0,1
Время T1 до введения GDOF-Mn-DTPA, мс	672 660–684	919 905–932	760 747–755	952 940–966	910 897–923
Время T1 после введения GDOF-Mn-DTPA, мс	662 654–676 $p > 0,05$	775 761–790 $p < 0,05$	488 474–505 $p < 0,02$	546 534–559 $p < 0,05$	659 645–674 $p < 0,05$

**Таблица 2. Время релаксации T1 правой почки крыс Wistar до и после введения соединения GDOF-Mn-DTPA в разных дозировках**

Показатель	Доза введения, ммоль/кг				
	0,01	0,0125	0,025	0,05	0,1
Время T1 до введения GDOF-Mn-DTPA, мс	674 663–682	864 851–877	841 823–890	801 789–815	876 862–891
Время T1 после введения GDOF-Mn-DTPA	661 647–675 $p > 0,05$	822 805–839 $p > 0,05$	762 710–815 $p > 0,05$	508 496–517 $p < 0,05$	679 667–692 $p < 0,05$

нитными свойствами ионов металлов, входящих в их состав [2, 9]. В настоящее время среди всех многоаспектных разработок контрастов для МРТ ведется в том числе активное исследование свойств соединений, в основе которых лежит ион марганца, поскольку он является одним из микроэлементов организма человека и компонентов большого количества ферментов [10]. Наличие естественного пути метаболизма и участие в ферментативных реакциях привело к созданию и исследованию  $Mn^{2+}$ -содержащих МР контрастных препаратов [10, 11–15]. Однако для специфической визуализации паренхимы печени с помощью комплексов марганца (II) успеха до сих пор достигнуть не удавалось — испытанный в эксперименте и клинике Мп-дипиридоксальдифосфат оказался все же неудовлетворительным по целому ряду свойств и далеко уступает ставшему уже классическим в исследованиях печени Примовисту [2].

Контрастные препараты — парамагнетики на основе комплексов Мп, находящиеся сегодня на стадии доклинических или фазы 1 клинических испытаний, все являются неспецифическими, по механизмам накопления сходными с контрастами-парамагнетиками [10, 11, 15]. При этом  $Mn^{2+}$ -содержащие соединения с константами термодинамической устойчивости более 16 и удовлетворительной динамической устойчивостью не проявили токсического воздействия на доклинической стадии испытания, а при клинических исследованиях единственным побочным эффектом было редкое субъективное ощущение тепла в области лица и ушей при введении препарата [2, 10].

В ходе квантовохимического подбора структурных гомологов Мп-ЭДТА с возможной липофильностью и гепатотропностью было предложено и затем получено соединения GDOF-Mn-DTPA, обладающее амфифильными свойствами с преобладанием липофильных. Проведенные исследования показали качественное и количественное (до 43,8 % от введенной дозы) накопление в печени лабораторных животных при весьма высоких, практически трудноопределимых величинах  $LD_{50}$ , относящих комплекс к группе малоопасных препаратов [6]. Полученные данные позволяли предполагать о гепатоспецифической активности данного соединения.

В исследовании Venter A., et al. [13] изучались марганецсодержащие соединения на основе порфирина (MnPnH<sub>2</sub>) для маркирования стволовых эмбриональных клеток. Опыт *in vitro* показал стойкую связь вещества с мембраной стволовых клеток без признаков значимого изменения магнитных свойств. Дальнейшие опыты *in vivo* на крысах позволили отслеживать миграцию стволовых клеток

и их пролиферацию в течение 4 дней. Полученные результаты применимы в клинической практике [13]. Jørgensen J. T., et al. [14] проводили исследование орального контрастного соединения в виде тетрагидрата хлорида марганца ( $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ). В ходе клинических опытов было показано стойкое контрастное усиление ткани печени в течение 6 часов и более, что схоже с исследуемым соединением GDOF-Mn-DTPA. Однако при анализе полученных МР-изображений были ложноположительные проявления образований печени, что не дает использовать исследуемое вещество для специфической диагностики образований печени. С другой стороны, следует отметить первый позитивный опыт использования оральных контрастных соединений на основе марганца в абдоминальной МР-диагностике [14]. Islam M. K., et al. [16] выполнили исследование относительно гепатоспецифического контрастного соединения в виде комплекса марганца с этилендиаминтетраацетатом и бензотиазол алинлином (Mn-EDTA-ВТА). Создание комплекса позволило снизить скорость выведения соединения из организма лабораторных животных за счет преимущественного выведения через гепатобилиарную систему.

В нашем случае углеводородные цепи в составе липофильного GDOF-Mn-DTPA были существенно длиннее, чем у Mn-EDTA-ВТА, и накопление парамагнетика визуально (рис. 2) происходило практически исключительно в печени, а контрастирование в паренхиме почек не наблюдалось визуально при увеличении дозировки вплоть до 0,05 ммоль/кг. При этом за счет резковыраженной асимметричной структуры молекулы GDOF-Mn-DTPA (рис. 1) обмен с ближней сольватационной сферой, очевидно, облегчен, и полученный показатель реактивности R1 для GDOF-Mn-DTPA ( $4,75 \pm 0,49$  (ммоль/л)<sup>-1</sup>\*с<sup>-1</sup>) достаточно высок. Это дает возможность использования этого препарата в невысоких дозировках с хорошим контрастирующим эффектом (рис.2). Некоторым практическим недостатком нашего соединения является пока еще достаточно трудоемкий и длительный синтез с низким конечным выходом фармакологически чистого и нетоксичного продукта [6, 7]. Работа над устранением этого недостатка близка к успешному завершению.

### Заключение

Таким образом, в заключение уже сегодня вполне обоснованно полагать, что комплекс GDOF-Mn-DTPA является стойким соединением с высокой степенью селективного контрастирования печеночной паренхимы при минимальном или отсутствующем выведении почками. В отношении печеночной

паренхимы у GDOF-Mn-DTPA контрастирующие свойства сохраняются при снижении дозы введения вплоть до 0,025 ммоль/кг, что свидетельствует о возможности применения этого препарата в широком диапазоне концентраций и доз для визуализации печеночной паренхимы. Разработка высокообъемной технологии синтеза GDOF-Mn-DTPA позволит уже в ближайшее время получить дешевый и массовый гепатоселективный препарат для визуализации и функциональных исследований печени средствами МРТ с уверенными перспективами клинического применения в ближайшем будущем.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Antonenkova NN, Averkin YuI, Belotserkovskii IV. *Onkologiya: rukovodstvo dlya vrachei*. Minsk: Vyshehishaya shkola, 2007. 703 p. [Антоненкова Н.Н., Аверкин Ю.И., Белоцерковский И.В. *Онкология: руководство для врачей*. Минск: Высшая школа, 2007. 703 с.].
2. Shimanovskii N.L. *Kontrastnye sredstva: rukovodstvo po ratsional'nomu primeneniyu*. M.: GEOTAR-Media, 2009. 464 p. [Шимановский Н.Л. *Контрастные средства: руководство по рациональному применению*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 464 с.].
3. Vdovenko VS, Karel'skaya NA, Kondrat'ev EV, et al. Cryodestruction of malignant liver lesions: MRI monitoring of treatment, preliminary results. *Medical Visualization*. 2019;23(1):8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-8-18. In Russian [Вдовенко В.С., Карельская Н.А., Кондратьев Е.В. и др. Криодеструкция злокачественных образований печени: предварительные результаты МРТ-мониторинга на этапах лечения. *Медицинская визуализация*. 2019;23(1):8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-8-18].
4. Voskanyan SEh, Bashkov AN, Karmazanovskii GG. Planning principles for radial surgical intervention for liver alveococcosis based on computer and magnetic resonance imaging. *Annals of surgical hepatology*. 2020;25(2):100–112. DOI: 10.16931/1995-5464.20202100-112. In Russian [Восканян С.Э., Башков А.Н., Кармазановский Г.Г. и др. Принципы планирования радикального хирургического вмешательства при альвеококкозе печени по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):100–112. DOI: 10.16931/1995-5464.20202100-112].
5. Borodin OYu, Beljanin ML, Semechev EV, et al. Preclinical evaluation of gadolinium and manganese contrast media for contrast enhanced magnetic resonance angiography. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2011;3(2):43–51. In Russian [Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семечев Е.В. и др. Доклинический сравнительный анализ контрастированной МР-ангиографии с гадолиниевыми и марганецсодержащими парамагнитными комплексными соединениями. *Лучевая диагностика и терапия*. 2011;3(2):43–51].
6. Borodin OYu, Semichev EB, Dambaev GTs. Analysis of contrast properties in dynamic magnetic resonance tomography with lipophilic contrast agent GDOF-Mn-DTPA in rats after hepatic surgery with classic hepatic suture. *Russian electronic journal of radiology*. 2012;2(2):87–89. In Russian [Бородин О.Ю., Семичев Е.В., Дамбаев Г.Ц. Анализ контрастных свойств при динамической магнитно-резонансной томографии с липофильным парамагнитным соединением GDOF-Mn-DTPA у крыс, оперированных на печени с гемостазом классическим печеночным швом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012;2(2):87–89].
7. Sannikov MY, Borodin OY, Beljanin ML, et al. Preclinical evaluation of GDOF-Mn-DTPA as contrast media versus Gd-EOB-DTPA for contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Russian Physics Journal*. 2015;58(12–2):79–84. In Russian [Санников М.Ю., Бородин О.Ю., Белянин М.Л. и др. Доклиническая оценка контрастирующих свойств липофильного марганецсодержащего парамагнитного комплексного соединения GDOF-Mn-DTPA в сравнении с Gd-EOB-DTPA. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2015;58(12–2):79–84].
8. Pettersson H, Slone RM, Spanier S, et al. Musculoskeletal tumors: T1 and T2 relaxation times. *Radiology*. 1988;167(3):783–785. DOI: 10.1148/radiology.167.3.3363140.
9. Pan D, Schmieder AH, Wickline SA, et al. Manganese-based MRI contrast agents: past, present and future. *Tetrahedron*. 2011;67(44):8431–8444. DOI: 10.1016/j.tet.2011.07.076.
10. Usov VYu, Belyanin ML, Borodin OYu, et al. Application of manganese-diethylenetriaminopentaacetate (DTPA) as paramagnetic contrast agent in MRI: results of preclinical testing and direct comparison to Gd-DTPA. *Medical Visualization*. 2007;4:134–142. In Russian [Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Применение Mn-диэтиленetriaminopentaacetata (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при магнитно-резонансной томографии — результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА. *Медицинская визуализация*. 2007;4:134–142].
11. Churin AA, Karpova GV, Fomina TI, et al. Preclinical toxicologic evaluation of pentamang and mangascan. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008;71(4):49–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-4-49-52. In Russian [Чурин А.А., Карпова Г.В., Фомина Т.И. и др. Доклиническое токсикологическое изучение пентаманга и мангаскана. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(4):49–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-4-49-52].
12. Barandov A, Bartelle BB, Williamson CG, et al. Sensing intracellular calcium ions using a manganese-based MRI contrast agent. *Nat Commun*. 2019;10(1):897. DOI: 10.1038/s41467-019-08558-7.
13. Venter A, Szulc DA, Loai S, et al. A manganese porphyrin-based T1 contrast agent for cellular MR imaging of human embryonic stem cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):12129. DOI: 10.1038/s41598-018-30661-w.
14. Jørgensen JT, Rief M, Brismar TB, et al. A new manganese-based oral contrast agent (CMC-001) for liver MRI: pharmacological and pharmaceutical aspects. *Acta Radiol*. 2012;53(7):707–713. DOI: 10.1258/ar.2012.120034.
15. Ussov WYu, Filimonov VD, Belyanin ML, et al. Synthesis, quantum chemistry analysis and pre-

clinical *in vivo* evaluation of magnetic resonance imaging abilities of paramagnetic manganese complex with 2,3-dimercaptosuccinate (succimang). *Medical Visualization*. 2019;3:133–143. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143. In Russian [Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л. и др. Получение, квантово-химический анализ и доклиническая *in vivo* оценка МРТ-визуализирующих свойств парамагнитного комплекса марганца с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой (сукциманга). *Медицинская визуализация*. 2019;3:133–143. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143].

16. Islam MK, Kim S, Kim H-K. Manganese complex of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-benzothiazole aniline (BTA) conjugate as a potential liver-targeting MRI contrast agent. *J Med Chem*. 2017. 60(7):2993–3001. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01799.

#### Информация об авторах:

Подьяблонский Андрей Сергеевич, аспирант исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО НИ Томский Политехнический Университет;

Белянин Максим Львович, к.х.н., доцент научно-образовательного центра Н.М. Кижнера, ФГАОУ ВО НИ Томский Политехнический Университет;

Бородин Олег Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики, Томский областной онкологический диспансер;

Белоусов Михаил Валерьевич, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Бразовский Константин Станиславович, д.т.н., профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО НИ Томский Политехнический Университет;

Кривошеков Сергей Владимирович, к.х.н., младший научный сотрудник, кафедра фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;

Шимановский Николай Львович, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии им. Академика П.В.Сергеева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

#### Author information:

Podyablonsky Andrey S., PhD Student of the Research School of Chemical and Biomedical Technologies, Tomsk Polytechnic University;

Belyanin Maxim L., PhD, Assistant Professor of Organic Chemistry and Biologically Active Substances Department, Tomsk Polytechnic University;

Borodin Oleg Yu., PhD, Head of Department of Diagnostic Radiology, Tomsk Regional Oncology Center;

Belousov Mihail V., Dr. Sci., Professor, Chairman of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberia State Medical University;

Brazovskiy Kjnstantin S., Dr. Sci., Professor of the Research School of Chemical and Biomedical Technologies, Tomsk Polytechnic University;

Krivoshchekov Sergey V., PhD, Research Fellow of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberia State Medical University;

Ussov Wladimir Yu., Dr. Sci., Professor, Head of X-ray and Tomographic Methods, Cardiology Research Institute, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Medical Research Center;

Shimanovskiy Nikolay L., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci., Professor, Head of the Department of acad. Sergeev Molecular Pharmacology and Radiobiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

## ДЕФОРМАЦИЯ ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО, ЭПИКАРДИАЛЬНОГО СЛОЕВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПРОДОЛЬНОМ НАПРАВЛЕНИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ ОДНОГО ГОДА ДО ПЯТИ ЛЕТ, РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Павлюкова Е. Н.<sup>1</sup>, Колосова М. В.<sup>2</sup>, Неклюдова Г. В.<sup>1</sup>,  
Карпов Р. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

### Контактная информация:

Павлюкова Елена Николаевна,  
Томский НИМЦ, НИИ кардиологии,  
Киевская ул., д. 111а, Томск, Россия,  
634012.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 10.11.2020  
и принята к печати 08.04.2021.

### Резюме

**Актуальность.** В последние десятилетия число детей, рожденных недоношенными, значительно увеличилось. Дети, рожденные раньше срока, в отдаленной перспективе сильнее подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям. Для выявления «субклинических» нарушений контрактильности миокарда у недоношенных детей может быть использована оценка глобальной деформации левого желудочка (ЛЖ).

**Цель.** Изучить деформацию эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в возрасте от одного года до пяти лет.

**Материалы и методы.** В исследование включено 88 детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных глубоко недоношенными с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Группу сравнения составили 43 здоровых ребенка аналогичного возраста, рожденные доношенными. Деформация эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении изучена с применением технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain).

**Результаты.** У детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, изменения градиента трансмуральной деформации стенки и снижение сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении выявлены в 15,90 % и в 14,77 % случаев соответственно. Матери детей, рожденных недоношенными и с регистрировавшимися впоследствии нарушениями трансмурального градиента деформации левого желудочка, в 10 случаях (71,43 %) имели в анамнезе угрозу прерывания беременности. Угроза прерывания беременности отмечена у всех женщин, дети которых имели снижение сегментарной деформации ЛЖ. У детей, не имевших нарушений сегментарной деформации ЛЖ, угроза прерывания беременности у матерей зарегистрирована в 16 случаях (26,23 %). Ремоделирование ЛЖ наблюдается у детей с изменением градиента трансмуральной деформации и со снижением сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении.

**Заключение.** Изменения трансмурального градиента деформации стенки или снижения сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении у недоношенных детей требуют коррекции традиционного алгоритма диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях.

**Ключевые слова:** дети с очень низкой массой тела, дети с экстремально низкой массой тела, деформация эндокарда, деформация эпикарда, ремоделирование левого желудочка, сегментарная деформация левого желудочка, трансмуральный градиент деформации, Speckle Tracking Imaging-2D Strain.

*Для цитирования: Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В. и др. Деформация эндокардиального, эпикардиального слоев левого желудочка в продольном направлении и ремоделирование левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Трансляционная медицина. 2021;8(2):23-36. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-23-36*

////////////////////////////////////

## LEFT VENTRICLE LONGITUDINAL STRAIN OF THE ENDOCARDIAL AND EPICARDIAL LAYERS AND LEFT VENTRICLE REMODELLING IN CHILDREN BORN WITH LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT AGED FROM ONE TO FIVE YEARS OLD

Pavlyukova E. N.<sup>1</sup>, Kolosova M. V.<sup>2</sup>, Neklyudova G. V.<sup>1</sup>, Karpov R. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberia State Medical University, Tomsk, Russia

**Corresponding author:**

Pavlyukova Elena N.,  
Tomsk National Research Medical Center of  
the Russian Academy of Sciences,  
Cardiology Research Institute,  
Kievskaya str., 111a, Tomsk, Russia, 634012.  
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

*Received 10 November 2020; accepted  
08 April 2021.*

////////////////////////////////////

### Abstract

**Background.** In last decades, the number of babies born preterm has increased significantly. Premature newborns are more susceptible to cardiovascular disease in the long-term. To identify subclinical myocardial impairment in premature infants, an assessment of the left ventricle (LV) deformation could be used.

**Objective.** The aim of the study was to study the left ventricle (LV) Longitudinal Strain of the endocardial, middle and epicardial layers in children born with very low and extremely low body weight, at the age from one to five years.

**Design and methods.** The study included 88 children aged from one to 5 years old, born very premature with very low and extremely low body weight. The comparison group consisted of 43 healthy children of the same age, born full-term. The LV Longitudinal Strain of the endocardial, middle and epicardial layers was studied using the Speckle Tracking Imaging-2D Strain.

**Results.** In children aged 1 to 5 years, born with very low and extremely low body weight, changes in the gradient of transmural wall Strain and a decrease in LV segments longitudinal strain were detected in 15.90 % and 14.77 % of cases, respectively. Mothers of children born prematurely and who subsequently registered disturbance of the transmural gradient of left ventricular strain in 10 cases (71.43 %) had a history of threatened termination of pregnancy. The threat of termination of pregnancy was noted in all women whose children had a decrease in LV segmental strain. In children who have normal of LV segmental strain, the threat of termination of pregnancy in mothers was registered in 16 cases (26.23 %). LV remodeling is observed in children with a change in the gradient of transmural wall strain or and with a decrease in LV longitudinal segment strain.

**Conclusion.** Changes in the transmural gradient of wall deformation or reduction of segmental LV deformation in the longitudinal direction in premature infants require correction of the conventional algorithm of dispensary observation in an outpatient setting.

**Key words:** children with very low body weight, children with extremely low body weight, left ventricular remodeling, longitudinal strain of endocardium, longitudinal strain of epicardium, segmental left ventricular, Speckle Tracking Imaging-2D Strain, transmural gradient wall strain.

*For citation: Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, et al. Left ventricle longitudinal strain of the endocardial and epicardial layers and left ventricle remodelling in children born with low and extremely low body weight aged from one to five years old. Translational Medicine. 2021;8(2):23-36. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-23-36*

**Список сокращений:** КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ОНМТ — очень низкая масса тела, ФВ — фракция выброса, ФК — фиброзное кольцо, ЭНМТ — экстремально низкая масса тела, ЭхоКГ — эхокардиография.

### Введение

Проблема недоношенности является весьма актуальной для неонатологов, педиатров, кардиологов и врачей функциональной диагностики, поскольку по-прежнему отмечается возрастание количества преждевременных родов [1]. Достижения современных медицинских технологий в неонатологии делают возможной выживаемость реальной для новорожденных с гестационным возрастом 22–24 недели [2, 3], что приводит к увеличению числа детей и взрослых, родившихся недоношенными [4, 5]. Преждевременные роды в отдаленные промежутки времени [5] характеризуются развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы и осложнений в группе детей и взрослых, рожденных недоношенными (эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, патология коронарных сосудов, структурная и функциональная модификация сердца) [6–8].

Выявление дисфункции миокарда на ранней, субклинической стадии имеет бесспорные диагностические и терапевтические перспективы, поскольку фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), наиболее используемый показатель в количественной оценке глобальной функции ЛЖ, в большей степени характеризует изменения полости ЛЖ и не всегда является отражением сегментарной контрактильности [9].

Оценка глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении позволяет выявить «субклинические» нарушения контрактильности миокарда [10, 11] в различных клинических группах у взрослых

и детей, в том числе рожденных недоношенными [12–16]. Относительно недавние публикации продемонстрировали возможность оценки деформации ЛЖ эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев с целью более детального анализа контрактильности ЛЖ и раннего выявления субклинической систолической дисфункции [17, 18]. Работы, посвященные анализу деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в детском возрасте, носят немногочисленный характер, включая клиническую группу детей, рожденных недоношенными, в постнатальный период роста и развития [19, 20].

В связи с вышесказанным целью исследования явилось изучение деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в возрасте от одного года до пяти лет.

### Материалы и методы

В исследование были включены 88 детей в возрасте от одного года до 5 лет, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) от 1000 до 1499 г (62 ребенка), экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела (ЭНМТ) (26 детей), и 43 ребенка в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных доношенными. В группе детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, мальчиков было 36 человек, девочек — 52 человека. В течение первого года жизни на естественном вскармливании находилось 24 ребенка (27,27 % детей), на смешанном — 32 ребенка (36,36 %) и искусственном вскармливании — 32 ребенка (36,36 %). В группе детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, оценка течения беременности показала: с угрозой прерывания протекало 54 (61,36 %) беременности, проведением операции большое кесарево сечение закончилось 64 беременности (72,73 %). От первой беременности рождено 39 (44,32 %) детей, от второй и третьей 16 (18,18 %) и 11 (12,5 %) детей со-

ответственно, от четвертой и более беременности родились 22 (25 %) ребенка. При этом первые роды были у 51 (57,96 %) женщины, вторые роды — у 28 (31,82 %), третьи и четвертые роды — у 7 (7,95 %) и 2 (2,27 %) женщин соответственно. От многоплодной беременности родился 21 (27,6 %) ребенок. В группе детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, проведен анализ состояния по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни: на 5 минуте 6 (6,82 %) детей имели оценку ниже 4 баллов, 5–7 баллов имели 17 (19,32 %) детей и 7–10 баллов — 65 (73,86 %) новорожденных. Искусственная вентиляция легких проведена 37 (42,10 %) детям, респираторная терапия понадобилась 83 (94,3 %), сурфактантная терапия выполнена 62 (70,4 %) новорожденным с ОНМТ и ЭНМТ. Антибактериальная терапия в данной клинической группе применялась в 59 (67,1 %) случаях, 27 (30,7 %) детям осуществлена гемотрансфузия. В неонатальном периоде респираторный дистресс-синдром новорожденных диагностирован в 87,5 % случаев (77 детей), анемия недоношенных — в 88,6 % (78 детей), конъюгационная желтуха — в 43,2 % (38 детей), перинатальное поражение центральной нервной системы и задержка внутриутробного развития — в 54,5 % (48 детей) и 17,10 % (15 детей) соответственно. Открытый артериальный проток диагностирован у 18,2 % (16 детей), всем детям проведено закрытие артериального протока с помощью медикаментозной терапии или посредством клипирования в течение 1 месяца жизни. Открытое овальное окно при рождении выявлено у 33 детей (37,5 %). К I группе здоровья среди детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, на момент проведения настоящего исследования относился 21 ребенок (23,86 %), ко II группе — 67 детей (76,14 %). На диспансерном учете у пульмонолога с диагнозом бронхолегочная дисплазия наблюдались 19 детей (22 %), у всех пациентов заболевание имело легкое течение, проявлялось частыми респираторно-вирусными инфекциями, при достижении возраста 3 лет все дети были сняты с учета по данному заболеванию.

Дети наблюдались в амбулаторных условиях детских поликлиник г. Томска и относились к группе диспансерного наблюдения I–II (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения медицинских про-

филактических осмотров несовершеннолетних»). К I группе здоровья — относились дети, имеющие нормальное физическое развитие, не имеющие анатомических дефектов и морфофункциональных нарушений; II группа здоровья включала детей без хронических заболеваний, но с некоторыми функциональными и морфофункциональными нарушениями, такими как общая задержка физического развития, не связанная с заболеваниями эндокринной системы, частые респираторные заболевания, физические недостатки без нарушения функции органов и систем организма.

Критериями исключения из основной группы служили: отказ родителей от обследования; внутриутробные инфекции; врожденные пороки сердца; группа здоровья III–IV; рождение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий; период реконвалесценции после острых респираторных заболеваний менее 6 месяцев; отягощенный семейный анамнез по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии; патологические изменения на ЭКГ.

Здоровые дети, составляющие контрольную группу, были рождены доношенными (средний срок гестации —  $39,500 \pm 2,500$  недель), средняя масса детей при рождении составила  $3585 \pm 354$  г при среднем росте —  $54,465 \pm 1,864$  см. Оценка по шкале Апгар при рождении детей находилась в диапазоне от 8 до 10 баллов. Дети рождены от беременностей и родов, протекавших без патологии, относились к I группе здоровья, имели физическое развитие среднее гармоничное.

Дизайн выполненного исследования: пилотное, одномоментное, сравнительное.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 MHz). ЭхоКГ была выполнена в двухмерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца и апикальных позиций (по длинной оси ЛЖ, на уровне двух и четырех камер). Конечный систолический (КСО), конечный диастолический объем (КДО) и ФВ ЛЖ оценивали по Simpson [10]. В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ проводился расчет толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ на уровне зубца  $Q_{ЭКГ}$  и определяли конечный диастолический и систолический размер ЛЖ с последующим расчетом массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ [10].

В импульсно-волновом доплерографическом режиме по спектру трансмитрального потока опреде-

**Таблица 1. Показатели стандартной эхокардиографии у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ГНД), в возрасте от одного года до пяти лет и у сверстников, рожденных доношенными (ДН)**

Показатели	Группы детей	M ± SD	Me	Нижний – верхний квартиль	Минимальное – максимальное значение
КДО <sub>(Simpson)</sub> , мл	ГНД ДН	28,951 ± 8,664 27,543 ± 9,760	29,000 26,500	23,000–34,000 21,000–33,000	12,000–58,000 18,000–41,000
КДО <sub>(Simpson)</sub> на ППТ, мл/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	46,316 ± 9,995 48,301 ± 14,769	45,883 47,540	40,061–52,478 38,596–53,872	23,633–77,957 23,529–104,761
КСО <sub>(Simpson)</sub> , мл	ГНД ДН	7,388 ± 2,957 6,543 ± 3,023	7,000 6,5000	5,000–9,000 4,000–8,000	2,000–17,000 2,000–16,000
КСО <sub>(Simpson)</sub> на ППТ, мл/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	11,846 ± 3,644 11,259 ± 4,353	11,182 11,111	8,968–14,184 7,843–14,035	4,792–21,406 3,076–21,621
ФВ ЛЖ %	ГНД ДН	74,650 ± 6,533 76,204 ± 7,515	75,000 75,000	71,000–79,000 70,000–80,769	60,000–91,000 57,142–93,181
ИС <sub>диастола</sub> , усл.ед	ГНД ДН	0,547 ± 0,060 0,579 ± 0,076	0,543 0,580	0,500–0,590 0,537–0,613	0,420–0,730 0,400–0,761
Длинник ЛЖ в диастолу, см	ГНД ДН	4,979 ± 0,623 4,886 ± 0,675	5,000 4,800	4,500–5,400 4,400–5,500	2,700–6,600 2,900–6,200
Длинник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	8,132 ± 1,247 8,844 ± 1,463	8,056 8,596	7,224–8,968 8,285–9,661	3,808–10,723 5,675–11,764
Поперечник ЛЖ в диастолу, см	ГНД ДН	2,697 ± 0,388 2,846 ± 0,424	2,700 2,900	2,500–2,900 2,600–3,100	1,400–3,600 1,600–3,600
Поперечник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	4,387 ± 0,756 5,109 ± 0,783	4,373 5,148	3,935–4,827 4,434–5,585	2,095–6,157 3,448–6,842
ИС <sub>систола</sub> , усл.ед	ГНД ДН	0,501 ± 0,076 0,493 ± 0,092	0,500 0,500	0,441–0,548 0,428–0,534	0,333–0,740 0,310–0,823
Длинник ЛЖ в систолу, см	ГНД ДН	3,584 ± 0,574 3,391 ± 0,720	3,600 3,300	3,100–3,900 2,900–3,800	2,600–5,900 1,700–6,000
Поперечник ЛЖ в систолу, см	ГНД ДН	1,784 ± 0,315 1,657 ± 0,396	1,800 1,700	1,600–1,900 1,400–1,800	1,100–3,000 0,900–3,200
МЖП, мм	ГНД ДН	3,800 ± 0,666 3,977 ± 0,865	4,000 4,000	3,000–4,000 3,000–4,000	2,000–6,000 3,000–6,000
МЖП/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	7,351 ± 2,282	6,554	5,550–8,695	4,054–8,820
ЗС ЛЖ, мм	ГНД ДН	4,120 ± 0,700 4,200 ± 0,894	4,000 4,000	4,000–5,000 4,000–5,000	3,000–6,000 3,000–6,000
ЗС ЛЖ на ППТ, мм/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	6,636 ± 1,100 7,776 ± 2,296	6,456 7,185	5,788–7,481 6,115–8,513	4,155–9,398 4,601–8,157

КДР, мм	ГНД ДН	31,090 ± 3,833 30,577 ± 4,619	31,000 32,000	29,000–34,000 28,000–34,000	20,000–38,000 20,000–40,000
КСР, мм	ГНД ДН	17,787 ± 3,414 17,111 ± 3,536	18,000 17,000	16,000–20,000 14,000–20,000	8,000–26,000 10,000–23,000
ММЛЖ, г	ГНД ДН	26,958 ± 8,062 25,533 ± 10,323	26,000 22,883	22,000–32,000 18,344–30,339	10,000–50,000 9,271–64,337
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ГНД ДН	42,494 ± 8,995 46,779 ± 13,430	42,699 43,975	36,809–48,611 37,777–51,796	19,877–63,829 27,267–86,943
E <sub>mitr</sub> , см/с	ГНД ДН	101,116 ± 16,73 98,694 ± 17,386	102,000 96,500	96,00–109,000 83,00–112,500	15,000–129,000 70,000–138,000
A <sub>mitr</sub> , см/с	ГНД ДН	61,152 ± 12,346 65,407 ± 18,719	60,000 62,000	52,000–71,000 55,000–79,000	34,000–88,000 34,000–110,000
E/A <sub>mitr</sub> , усл.ед	ГНД ДН	1,739 ± 0,357 1,461 ± 0,625	1,680 1,422	1,460–1,980 1,114–1,875	1,150–2,790 0,112–3,051
E <sub>mitr</sub> /E <sub>m</sub> , усл.ед	ГНД ДН	6,826 ± 1,736 6,100 ± 0,625	6,470 5,875	5,550–7,735 5,000–7,058	4,550–14,000 3,684–9,750
E <sub>m</sub> , см/с	ГНД ДН	15,892 ± 3,180 16,611 ± 2,969	15,500 17,000	14,000–18,000 15,000–18,000	8,000–22,000 8,000–23,000

**Примечания:**

A<sub>mitr</sub> — максимальная скорость трансмитрального кровотока в систолу, E<sub>mitr</sub> — максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу (см/с), ГНД — доношенный, ДН — доношенный, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИС — индекс сферичности, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

ляли значения максимальных скоростей E<sub>mitr</sub> и A<sub>mitr</sub> и их отношение (E/A<sub>mitr</sub>). Период изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ рассчитывали по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом трансмитрального потока. Кроме того, используя технологию тканевого доплеровского изображения миокарда в импульсном режиме, оценивали скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы (E<sub>m</sub>) и систолы (S<sub>m</sub>). По показателю трансмитрального потока E<sub>mitr</sub> и скорости движения ФК МК E<sub>m</sub> оценивали значение параметра E<sub>mitr</sub>/E<sub>m</sub> [10]. Показатели стандартной ЭхоКГ приведены в таблице 1.

Для постпроцессингового анализа деформации ЛЖ в продольном направлении регистрировали двухмерные апикальные изображения ЛЖ в количестве трех сердечных циклов при частоте кадров (Frame Rate) не менее 40/сек. По кривым, полученным из апикальной позиции

на уровне 4, 2 камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную деформацию ЛЖ (Global Longitudinal Strain — GLS), а также деформацию каждого из 18 визуализируемых сегментов ЛЖ. Аналогично были получены кривые глобальной и сегментарной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении. Значения GLSAvg эндокардиального и эпикардиального слоев получали автоматически или рассчитывали по формуле: для эндокардиального слоя — Global Longitudinal StrainendoAVG (GLS<sub>endo</sub>AVG) = GLSendo5C + GLSendo4C + GLSendo2C)/3 и для эпикардиального слоя Global Longitudinal StrainepiAVG (GLS<sub>epi</sub>AVG) = (GLSepi5C + GLSepi2C + GLSepi4C)/3 соответственно.

**Статистические методы обработки**

Для проверки согласия с нормальным законом распределения использованы критерии Лилие-



**Рис. 1.** Полярные карты значений глобальной деформации и деформации 18 сегментов ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев по схеме «бычий глаз» ребенка П., 5 лет, рожденной на сроке беременности 27 недель с весом 960 г. Изменение трансмурального градиента деформации выявлено в базальном сегменте задней (значения  $Strain_{endo} = -20\%$ ,  $Strain_{epi} = -21\%$ ) и нижней стенки ЛЖ (значения  $Strain_{endo} = -22\%$ ,  $Strain_{epi} = -22\%$ )

форса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk), по результатам гипотеза о гауссовском распределении была отвергнута. Для оценки двух совокупностей был использован критерий Манна–Уитни (Manna–Whitney U-test) и тест Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA) для сравнения множественных совокупностей. Оценка частоты встречаемости признака проведена с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при величине p менее 0,05. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение), медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей.

### Результаты

Анализ полярных карт значений деформации в каждом из 18 сегментов эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении позволил выделить три подгруппы детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных глубоконедоношенными. Первую подгруппу составили 14 (15,90 %) детей, у которых значения деформации сегмента эндокардиального слоя были ниже по сравнению со значением деформации данного сегмента эпикардиального слоя (рис. 1). Данное нарушение распределения величин деформации сегментов от эндокардиального к эпикардиальному слою мы трактовали как изменение

градиента трансмуральной деформации стенки ЛЖ, поскольку в норме значения деформации эндокардиального слоя выше величины деформации эпикардиального слоя [21–23]. Следует отметить, что хотя значение деформации сегмента в эндокардиальном слое было ниже значения эпикардиального слоя, тем не менее величина глобальной деформации ЛЖ у этой подгруппы пациентов была  $-18\%$  и выше (в абсолютных значениях).

Во вторую подгруппу детей, рожденных глубоконедоношенными, были включены 13 (14,77 %) детей со снижением деформации менее  $-18\%$  (в абсолютных значениях) и/или с отсутствием деформации в сегментах при значениях глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении  $-18\%$  и более (рис. 2).

В третьей подгруппе детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных глубоконедоношенными, снижения деформации или нарушения градиента трансмуральной деформации в сегментах ЛЖ не наблюдалось (рис. 3). Данная подгруппа детей, рожденных глубоконедоношенными, в возрасте от одного года до пяти лет по значениям деформации в каждом из 18 сегментов не отличалась от детей, рожденных доношенными, в возрасте от одного года до пяти лет согласно данным полярных карт значений деформации в каждом сегменте эндокардиального и эпикардиального слоев ЛЖ (рис. 3), что может быть обусловлено, вероят-

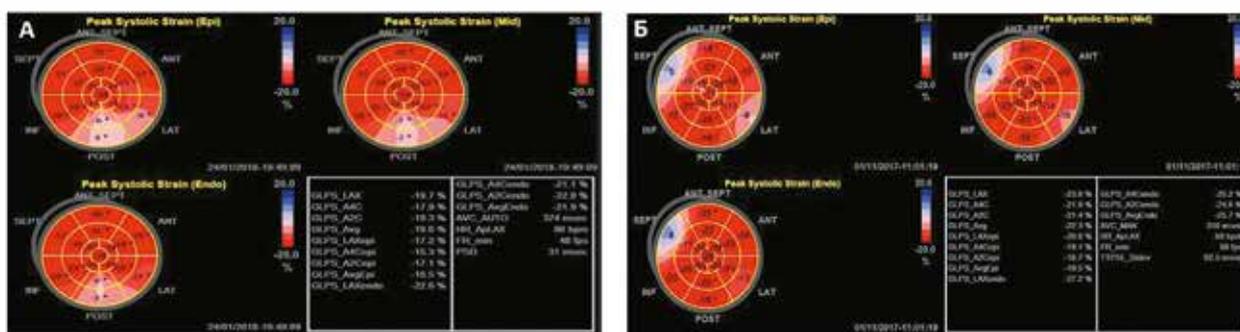


Рис. 2. Полярные карты значений глобальной деформации и деформации 18 сегментов ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев по схеме «бычий глаз» ребенка С., 4 года, рожденной на сроке беременности 26 недель с весом 800 г (А), и ребенка К., 4 года, рожденной на сроке беременности 30 недель с весом 1370 г (Б)

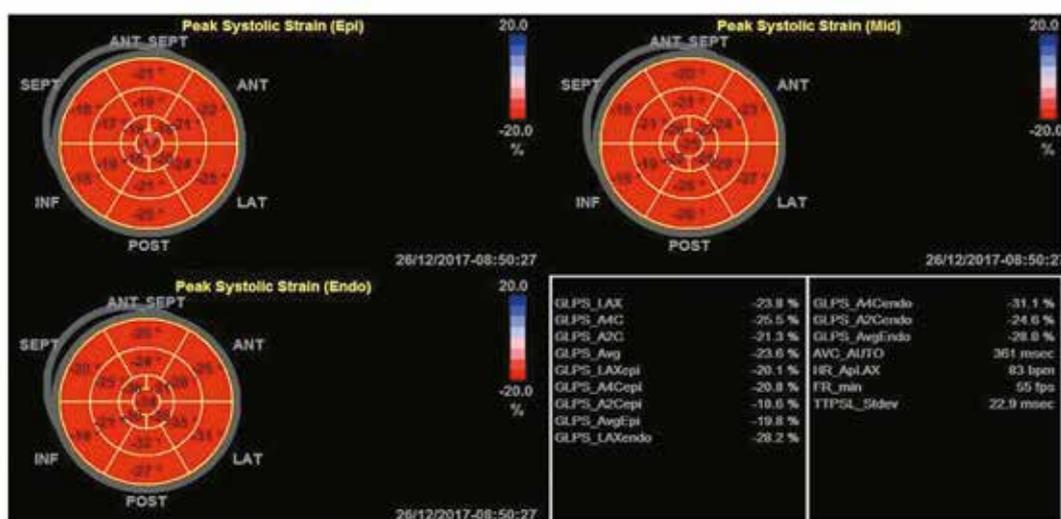


Рис. 3. Полярные карты значений глобальной деформации и деформации 18 сегментов ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев по схеме «бычий глаз» ребенка М., 5 лет, рожденного на сроке беременности 28 недель с весом 960 грамм. Изменений трансмурального градиента деформации не выявлено

но, более благоприятным течением внутриутробного, интранатального и неонатального периодов по сравнению с детьми, рожденными с ОНМТ и ЭНМТ и имевшими снижение деформации или нарушения градиента трансмуральной деформации в сегментах ЛЖ.

Дети, имевшие нарушение трансмурального градиента деформации стенки ЛЖ и снижение сегментарной деформации не отличались от детей, не имевших нарушения трансмурального градиента и снижения сегментарной продольной деформации по половому соотношению, возрасту, массе тела при рождении, значениям по шкале Апгар при рождении, по виду вскармливания в течение первого года, наличию транзиторного гипотериоза

и ретинопатии. Обращает внимание тот факт, что угроза прерывания беременности была отмечена в анамнезе у 10 (71,43 %) из 14 детей с нарушением трансмурального градиента деформации стенки ЛЖ и у всех детей со снижением сегментарной деформации ЛЖ, в то время как у детей, не имевших нарушений сегментарной деформации ЛЖ, угроза прерывания беременности у матерей была зарегистрирована в 16 (26,23 %).

Выявлено ремоделирование ЛЖ у глубококондоношенных детей, имевших снижение сегментарной деформации и нарушение градиента трансмуральной деформации стенки ЛЖ (табл. 2). Признаками ремоделирования ЛЖ служили меньшая толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки,

**Таблица 2. Показатели внутрисердечной гемодинамики, фракции выброса, массы миокарда левого желудочка и показателя диастолической функции у глубококондоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела и у детей, рожденных доношенными**

Показатель	Подгруппы детей	Сегментарная деформация ЛЖ в продольном направлении	M + SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Значимые различия
КДО/S, мл/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	48,86 ± 10,57	49,79	42,81–57,03	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	44,27 ± 4,59	43,40	40,93–46,87	
		Не нарушена	46,65 ± 10,73	46,55	38,46–53,52	
	ДН	Не нарушена	48,30 ± 4,57	47,54	38,59–53,87	
КДО/S, мл/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	14,33 ± 3,38	13,76	9,88–18,67	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	12,71 ± 2,49	12,94	10,20–15,36	
		Не нарушена	11,60 ± 3,63	11,34	8,62–14,00	
	ДН	Не нарушена	11,25 ± 4,35	11,11	7,84–14,03	
ФВ ЛЖ, %	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	73,93 ± 8,11	74,50	67,00–80,00	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	71,67 ± 5,69	71,50	67,00–77,50	
		Не нарушена	74,97 ± 6,41	76,00	71,00–80,00	
	ДН	Не нарушена	76,20 ± 7,51	75,00	70,00–80,76	
ИС <sub>диастола</sub> <sup>3</sup> усл. ед.	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	0,58 ± 0,05	0,57	0,54–0,62	H = 10,47; p = 0,01
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	0,54 ± 0,03*	0,56	0,5–0,57	
		Не нарушена	0,54 ± 0,06**	0,53	0,49–0,58	
	ДН	Не нарушена	0,58 ± 0,07	0,58	0,53–0,61	
Длинник/S, см/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	7,85 ± 1,24**	7,96	7,22–8,51	H = 9,24; p = 0,02
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	7,99 ± 1,10**	7,78	7,01–8,57	
		Не нарушена	8,27 ± 1,15**	8,23	7,41–9,07	
	ДН	Не нарушена	8,88 ± 1,46	8,59	8,28–9,66	
Поперечник/S, см/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	4,41 ± 0,97**	4,33	3,85–5,01	H = 25,48; p = 0,001
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	4,37 ± 0,72	4,22	3,84–5,11	
		Не нарушена	4,40 ± 0,68**	4,43	3,97–4,81	
	ДН	Не нарушена	5,11 ± 0,78	5,15	4,43–5,58	

ИС <sub>систола</sub> <sup>2</sup> усл. ед.	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	0,46 ± 0,08	0,47	0,39–0,52	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	0,51 ± 0,07	0,51	0,48–0,54	
		Не нарушена	0,50 ± 0,07	0,50	0,45–0,55	
	ДН	Не нарушена	0,49 ± 0,09	0,50	0,42–0,53	
МЖП/S, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	5,67 ± 1,54*	5,19	4,55–6,03	H = 9,81; p = 0,02
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	6,09 ± 1,16	5,83	5,71–6,94	
		Не нарушена	6,27 ± 1,21*	6,11	6,50–6,89	
	ДН	Не нарушена	7,35 ± 2,28	6,55	5,55–8,69	
ЗС ЛЖ/s, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	6,25 ± 1,28**	5,97	5,60–8,76	H = 10,41; p = 0,01
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	6,59 ± 0,89	6,25	6,75–7,75	
		Не нарушена	6,74 ± 1,13**	6,72	5,98–7,54	
	ДН	Не нарушена	7,77 ± 2,29	7,18	6,11–8,51	
КДР/S, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	45,81 ± 7,43**	45,19	41,06–52,47	H = 14,26; p = 0,002
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	50,19 ± 6,84*	51,12	47,41–51,79	
		Не нарушена	50,81 ± 5,54**	50,39	47,76–55,17	
	ДН	Не нарушена	55,94 ± 7,54	53,13	51,37–59,04	
КСР/S, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	24,02 ± 6,86**	25,36	20,74–30,39	H = 8,49; p = 0,03
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	29,97 ± 4,56	30,17	25,82–34,37	
		Не нарушена	29,12 ± 4,65*	28,93	25,64–32,09	
	ДН	Не нарушена	30,87 ± 5,65	31,25	26,22–33,33	
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	37,96 ± 11,69*	37,99	33,24–42,27	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	42,54 ± 5,60	43,53	36,80–48,61	
		Не нарушена	44,07 ± 8,60	43,80	38,52–50,57	
	ДН	Не нарушена	46,77 ± 13,43	43,97	37,77–51,79	
E <sub>mitr</sub> <sup>2</sup> см/с	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	107,21 ± 9,14	104,50	100,00–112,00	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	91,67 ± 20,46	96,00	87,50–102,50	
		Не нарушена	100,35 ± 17,51	103,00	95,00–109,00	
	ДН	Не нарушена	98,69 ± 17,38	96,50	83,00–112,50	

$A_{mitr}$ , см/с	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	$56,70 \pm 12,32$	55,00	45,00–65,00	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	$56,67 \pm 15,84$	52,00	50,00–60,00	
		Не нарушена	$62,29 \pm 11,97$	62,00	55,00–72,00	
	ДН	Не нарушена	$65,49 \pm 18,71$	62,00	55,00–79,00	
$E/A_{mitr}$ , усл. ед.	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	$1,96 \pm 0,38$	1,97	1,65–2,22	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	$1,76 \pm 0,34$	1,71	1,59–1,88	
		Не нарушена	$1,68 \pm 0,34$	1,63	1,40–1,88	
	ДН	Не нарушена	$1,46 \pm 0,62$	1,42	1,11–1,87	
$E_m$ , см/с	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	$18,07 \pm 3,60$	19,00	18,00–20,00	
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	$13,83 \pm 3,06$	14,50	11,50–15,00	
		Не нарушена	$15,89 \pm 2,81$	16,00	14,00–18,00	
	ДН	Не нарушена	$16,64 \pm 3,04$	17,00	15,00–18,00	
$E_{mitr}/E_m$ , усл. ед.	ГНД	Нарушен градиент трансмуральной деформации стенки ЛЖ	$6,33 \pm 2,19^\dagger$	5,52	4,95–7,15	H = 11,87; p = 0,007
		Сегментарная деформация снижена или отсутствует	$7,45 \pm 2,39^*$	7,06	6,10–8,20	
		Не нарушена	$6,70 \pm 1,47^*$	6,42	5,63–7,34	
	ДН	Не нарушена	$6,10 \pm 0,62$	5,87	5,00–7,05	

Примечания: \*P<0,05 и \*\*P<0,01 по отношению к здоровым доношенным детям; †P<0,05 по отношению к детям ГНД, имевшим нормальные полярные карты сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении.

уменьшенный конечный диастолической размер, длинник и поперечник ЛЖ в диастолу. По значениям КДО, КСО, ФВ ЛЖ дети в возрасте от одного года до пяти лет, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в выделенных трех подгруппах не различались.

Таким образом, у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, изменения градиента трансмуральной деформации стенки и снижение сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении выявлены в 15,90 % и в 14,77 % случаев соответственно. Ремоделирование ЛЖ наблюдается у детей с изменением градиента трансмуральной деформации и со снижением сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении.

### Обсуждение результатов

Классические современные работы по изучению механизмов повреждения миокарда в условиях гипоксического/ишемического воздействия свидетельствуют о преимущественном повреждении эндокардиального слоя ЛЖ, что в свою очередь сопровождается ранним субклиническим нарушением ЛЖ [17, 24]. Одной из причин описанных нами изменений сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении у 30,67 % детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных глубоко-конедошенными (с очень низкой и экстремально низкой массой тела), может быть формирующаяся субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ, обусловленная дисфункцией эндокардиального слоя, наиболее восприимчивого к влиянию ише-

мии/гипоксии [25]. Развитие систолической дисфункции ЛЖ в продольном направлении у этой категории детей является, вероятно, следствием морфологических изменений (снижение количества кардиомиоцитов при рождении и нарушение их апоптоза, увеличение объема кардиомиоцитов, более короткие саркомеры, постнатальные изменения изоформ белков, трансформация микроциркуляции и интерстициальный фиброз миокарда) [26], что согласуется с данными литературы о состоянии сердечно-сосудистой системы при задержке внутриутробного развития плода [27, 28]. У детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в возрасте от одного года до пяти лет, имевших изменения трансмурального градиента деформации стенки или снижения сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении, наблюдалось ремоделирование ЛЖ. Выявленное ремоделирование ЛЖ у этой категории детей как факт структурного изменения ЛЖ не противоречит данным литературы [29, 30]. В проведенном мета-анализе, основанном на 32 обсервационных исследованиях, показано, что наименьший диастолический объем и снижение продольной систолической функции ЛЖ отмечалось у молодых взрослых лиц, рожденных недоношенными [31]. Ремоделирование ЛЖ у детей с систолической дисфункцией эндокардиального слоя, выявленное в настоящем исследовании, вполне соответствует современным представлениям о воздействии антенатального гипоксического стресса на морфологические и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, претерпевающие интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах онтогенеза [31]. Преждевременные роды, способствуя резкому снижению деления кардиомиоцитов у недоношенных детей, могут отрицательно повлиять не только на конечное количество кардиомиоцитов, но и привести, как следствие, к снижению функционального резерва сердца при ухудшении репаративной способности миокарда, поскольку сердечная мышца еще структурно незрелая, и, следовательно, изменения давления и внутрисердечных потоков, вызванных гемодинамическим перестроением при рождении, могут также влиять на рост, пролиферацию кардиомиоцитов, на формирование внеклеточного матрикса [32, 33]. Исходя из изложенного выше, мы подтверждаем гипотезу о взаимосвязи изменения трансмурального градиента деформации стенки или снижения сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с ремоделированием ЛЖ.

Ремоделирование ЛЖ, изменения трансмурального градиента деформации стенки или снижение сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении, вероятно, могут быть обусловлены продолжающимися в постнатальный период тканевой дифференцировкой и ростом тканей детского сердца в особом режиме при условии наличия фактора недоношенности в анамнезе [34–36], воздействием гипоксии различной степени тяжести на ткани детского сердца во внутриутробный период развития, интранатальный и неонатальный периоды [37–39], развитием гипертрофии кардиомиоцитов ЛЖ и интерстициального фиброза ткани сердца в условиях преждевременных родов в анамнезе у некоторых детей [29, 40, 41].

Таким образом, наличие изменений трансмурального градиента деформации стенки или снижения сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении, информация в анамнезе о преждевременных родах, бесспорно, требуют коррекции традиционного алгоритма диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях (в детстве — педиатра и детского кардиолога, а в зрелом возрасте — терапевта и кардиолога).

#### Заключение

1. У 15,9% детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, выявлено изменение трансмурального градиента сегментарной деформации стенки ЛЖ.

2. У 14,77% детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, зарегистрировано снижение сегментарной деформации ЛЖ.

3. Признаки ремоделирования ЛЖ выявлены у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, включая подгруппы с изменением градиента трансмуральной деформации стенки и со сниженной сегментарной деформацией ЛЖ в продольном направлении.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, et al. The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants. *Sleep Med Rev.* 2014;18(4):299–310. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.06.002.
2. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, et al. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(12):1–64.

3. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, et al. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*. 2011;306(11):1233–1240. DOI: 10.1001/jama.2011.1331.
4. Mohlert L-A, Hallberg J, Broberg O, et al. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. *Pediatr Res*. 2017;81(2):299–306. DOI: 10.1038/pr.2016.212.
5. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197–206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920.
6. Mercurio G, Bassareo PP, Flore G, et al. Prematurity and low weight at birth as new conditions predisposing to an increased cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):357–367. DOI: 10.1177/2047487312437058.
7. Raju TNK, Pemberton VL, Saigal S, et al. Long-term healthcare outcomes of preterm birth: an executive summary of a conference sponsored by the national institutes of health. *J Pediatr*. 2017;181:309–318.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.015.
8. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, et al. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):219–226. DOI: 10.2174/1573396314666180813121652.
9. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76(11):2623–2632. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0264.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
11. Trivedi SJ, Altman M, Stanton T, et al. Echocardiographic strain in clinical practice. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9):1320–1330. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.012.
12. Levy PT, El-Khuffash A, Patel MD, et al. Maturational patterns of systolic ventricular deformation mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in preterm infants over the first year of age. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):685–698.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2017.03.003.
13. Li Y, Xie M, Wang X, et al. Impaired right and left ventricular function in asymptomatic children with repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2015;32(1):135–143. DOI: 10.1111/echo.12581.
14. Khan U, Omdal TR, Matre K, et al. What is left ventricular strain in healthy neonates? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(1):1–11. DOI: 10.1007/s00246-019-02219-8.
15. Cantinotti M, Scalese M, Giordano R, et al. Normative data for left and right ventricular systolic strain in healthy Caucasian Italian children by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(6):712–720.e6. DOI: 10.1016/j.echo.2018.01.006.
16. Labombarda F, Leport M, Morello R, et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: a 2D speckle strain imaging study. *Diabetes Metab*. 2014;40(4):292–298. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.03.007.
17. Abou R, Leung M, Khidir MJH, et al. Influence of aging on level and layer-specific left ventricular longitudinal strain in subjects without structural heart disease. *Am J Cardiol*. 2017;120(11):2065–2072. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.027.
18. Chan-Dewar F, Oxborough D, Shave R, et al. Left ventricular myocardial strain and strain rates in sub-endocardial and sub-epicardial layers before and after a marathon. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(6):1191–1196. DOI: 10.1007/s00421-010-1469-8.
19. El-Khuffash A, Schubert U, Levy PT, et al. Deformation imaging and rotational mechanics in neonates: a guide to image acquisition, measurement, interpretation, and reference values. *Pediatr Res*. 2018;84(Suppl 1):30–45. DOI: 10.1038/s41390-018-0080-2.
20. Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography*. 2013;30(4):447–459. DOI: 10.1111/echo.12131.
21. Shi J, Pan C, Kong D, et al. Left ventricular longitudinal and circumferential layer-specific myocardial strains and their determinants in healthy subjects. *Echocardiography*. 2016;33(4):510–518. DOI: 10.1111/echo.13132.
22. Yu W, Li S-n, Chan GCF, et al. Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(2):175–182. DOI: 10.1093/ehjci/jes143.
23. Esposito R, Santoro C, Sorrentino R, et al. Layer-specific longitudinal strain in Anderson-Fabry disease at diagnosis: A speckle tracking echocardiography analysis. *Echocardiography*. 2019;36(7):1273–1281. DOI: 10.1111/echo.14399.
24. Leitman M, Lysiansky M, Lysiansky P, et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(1):64–70. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.004.
25. Lumens J, Delhaas T, Arts T, et al. Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1573–1579. DOI: 10.1152/ajpheart.00074.2006
26. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S869–S879. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.012.
27. Zaharie GC, Hasmasanu M, Blaga L, et al. Cardiac left heart morphology and function in newborns with intrauterine growth restriction: relevance for long-term assessment. *Med Ultrason*. 2019;21(1):62–68. DOI: 10.11152/mu-1667.
28. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.
29. Cox DJ, Bai W, Price AN, et al. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807–815. DOI: 10.1038/s41390-018-0171-0
30. Cinar B, Sert A, Gokmen Z, et al. Left ventricular dimensions, systolic functions, and mass in term neonates

with symmetric and asymmetric intrauterine growth restriction. *Cardiol Young*. 2015;25(2):301–307. DOI: 10.1017/S1047951113002199.

31. Telles F, McNamara N, Nanayakkara S, et al. Changes in the preterm heart from birth to young adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20200146. DOI: 10.1542/peds.2020-0146.

32. Bensley JG, Moore L, De Matteo R, et al. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate. *Pediatr Res*. 2018;83(4):880–888. DOI: 10.1038/pr.2017.324

33. Faa A, Podda E, Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5(2): e050204.

34. Porter Jr GA, Hom J, Hoffman D, et al. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Prog Pediatr Cardiol*. 2011;31(2):75–81. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2011.02.002.

35. Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, et al. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq104.

36. Pervolaraki E, Dachtler J, Anderson RA, et al. Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart. *Sci Rep*. 2017;7(1):12272. DOI: 10.1038/s41598-017-11129-9.

37. Breatnach CR, Forman E, Foran A, et al. Left ventricular rotational mechanics in infants with hypoxic ischemic encephalopathy and preterm infants at 36 weeks postmenstrual age: a comparison with healthy term controls. *Echocardiography*. 2017;34(2):232–239. DOI: 10.1111/echo.13421.

38. Faa A, Xanthos T, Fanos V, et al. Hypoxia-induced endothelial damage and microthrombosis in myocardial vessels of newborn landrace/large white piglets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:619284. DOI: 10.1155/2014/619284.

39. LaRosa DA, Ellery SJ, Walker DW, et al. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front Pediatr*. 2017;5:16. DOI: 10.3389/fped.2017.00016.

40. Lewandowski AJ. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr Res*. 2019;85(6):738–739. DOI: 10.1038/s41390-019-0301-3.

41. Bassareo PP, Fanos V, Crisafulli A, et al. Cardiovascular phenotype in extremely low birth weight infants: long-term consequences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 2:3–5. DOI: 10.3109/14767058.2011.604932

#### Информация об авторах:

Павлюкова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Колосова Марина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

#### Author information:

Pavlyukova Elena N., Dr. Sci., Professor, Head of Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Kolosova Marina V., Dr. Sci., Professor, Head of Department of Children Diseases, Siberia State Medical University;

Neklyudova Galina V., PhD Student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Karpov Rostislav S., Academician, Scientific Director, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ НИЗКОГО РИСКА В ВОЗРАСТЕ 3–4 ЛЕТ

Пальчик А. Б.<sup>1,2</sup>, Пашков А. Ю.<sup>3</sup>, Петрова Н. А.<sup>2</sup>,  
Первунина Т. М.<sup>2</sup>, Савельева Н. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

### Контактная информация:

Пальчик Александр Бейнусович,  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава  
России,  
ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 194100.  
E-mail: xander57@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 18.02.2021  
и принята к печати 30.05.2021.*

### Резюме

**Актуальность.** В дошкольном и школьном возрасте заболевания нервной системы и нарушения психомоторного развития встречаются приблизительно в 3 раза чаще, чем поражения нервной системы в период новорожденности. Для выяснения подобной динамики возникает необходимость стандартной неврологической оценки детей, находящихся в промежутке этих периодов, а именно в возрасте от 3 до 4 лет.

**Целью настоящего исследования** послужила апробация методики стандартной неврологической оценки ребенка в возрасте около 3,5 лет.

**Материалы и методы.** Проведено изучение особенностей неврологического статуса у 26 детей низкого риска в возрасте от 31 до 48 месяцев. Для решения поставленной задачи применен адаптированный стандартный неврологический профиль В. С. L. Touwen.

**Результаты.** Показано, что у детей указанного возраста, признаваемых «неврологически здоровыми», отмечено не менее двух отклонений в неврологическом статусе от оптимальных значений. Наиболее частыми девиациями являются нарушения посадки из положения лежа на спине, снижение реакции на толчок сидя и изменения пассивного мышечного тонуса. Получен усредненный неврологический профиль для этих детей. Выявленные отклонения в неврологическом статусе коррелируют с нарушениями речевого развития (сроками формирования и объемом фразовой речи) ( $r = 0,69-0,74$ ). Наряду с этим получена диссоциация между показателями отдельных неврологических функций и развития, что может свидетельствовать об индивидуальных траекториях развития.

**Заключение.** Сопоставление неврологической заболеваемости в неонатальном периоде и в период раннего школьного возраста, имеющиеся данные о роли неврологических девиаций в возрасте около 3,5 лет с последующими когнитивными и поведенческими нарушениями, а также полученные результаты настоящего исследования о распространенности и характере индивидуальных отклонений у детей низкого риска позволяют предположить вероятный механизм роста неврологических, когнитивных и поведенческих расстройств у детей более позднего возраста.

**Ключевые слова:** девиации, дети, индивидуальные траектории, неврологический профиль, оптимальность, развитие.

Для цитирования: Пальчик А.Б., Паиков А.Ю., Петрова Н.А. и др. Неврологический профиль детей низкого риска в возрасте 3–4 лет. Трансляционная медицина. 2021;8(2):37-45. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-37-45

## NEUROLOGICAL PROFILE OF LOW-RISK CHILDREN AT 3–4 YEARS OF AGE

Palchik A. B.<sup>1,2</sup>, Pashkov A. Yu.<sup>3</sup>, Petrova N. A.<sup>2</sup>, Pervunina T. M.<sup>2</sup>, Savelyeva N. A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Medical and Biological Federal Agency, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Corresponding author:**

Palchik Aleksandr B.,  
Saint Petersburg State Pediatric Medical  
University,  
Litovskaya str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
194100.  
E-mail: xander57@mail.ru

Received 18 February 2021; accepted  
30 May 2021.

### Abstract

**Background.** Nervous system diseases and neurodevelopmental disorders are detected in children of pre-school and school age approximately thrice as frequently as nervous system disorders in neonates. To investigate this dynamic, we admitted the necessity of standard neurological assessment of children in the interim period, that is at the age of 3–4 years old.

**Objective.** The aim of the present research is practical testing of standard neurological assessment method for children at the approximate age of 3.5 years old.

**Design and methods.** We studied neurological status characteristics in 26 low-risk children at the age 31–48 months with the adapted standard Neurological Profile of B. C. L. Touwen.

**Results.** It is shown that in neurological status of children of the specified age, qualified as «neurologically healthy», not less than two deviations from optimal values were detected. The most common deviations were impaired sitting up from supine position, reduction of reaction to push in sitting position and passive muscle tone changes. The average neurological profile for these children was received. The detected neurological status deviations have correlation with speech development disorders (speech development milestones and phrase speech) ( $r = 0.69–0.74$ ). At the same time, we noted dissociation between values of some neurological functions and development, and that may suggest individual of development.

**Conclusion.** Comparison of neurological morbidity in neonatal period and in early preschool age, data about influence of neurological deviations at the approximate age of 3.5 years old on the future cognitive and behavioral disorders, as well as the findings obtained in the present research about prevalence and character of individual

deviations in low-risk children, may suggest a probable mechanism of neurological, cognitive, and behavioral disorders increase in elder children.

**Key words:** children, development, deviations, individual trajectories, neurological profile, optimality.

*For citation: Palchik AB, Pashkov AYu, Petrova NA, et al. Neurological profile of low-risk children at 3–4 years of age. Translational Medicine. 2021;8(2):37-45. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-37-45*

### Введение

Болезни нервной системы являются одной из основных причин инвалидизации и дезадаптации детей, а также имеют значимые последствия для качества последующей жизни [1,2]. Анализ распространения основных заболеваний с поражением нервной системы в период новорожденности представлен в таблице 1.

Безусловно, указанные параметры имеют существенные колебания в зависимости от популяции, региональных особенностей организации медицины и других медико-социальных особенностей. Таким образом, максимально возможная суммарная заболеваемость нервной системы в данный период может составить до 20 % всех новорожденных.

Эпидемиологические данные о заболеваемости основными психоневрологическими расстройствами в периоды более позднего детства систематизированы в таблице 2.

Аккумулированная максимальная встречаемость расстройств развития нервной системы и психики при неблагоприятном варианте может составить более 65 % (что, безусловно, меньше вследствие возможной «сочетаемости» некоторых из рассматриваемых состояний).

Таким образом, поражения нервной системы и психики в дошкольном и школьном возрасте встречаются существенно чаще, чем в период новорожденности. Данный факт можно объяснить различными обстоятельствами.

1. Значительная часть девиаций в нервно-психической сфере младенца проявляются после 48–60 недель постменструального возраста, то есть периода «основной неврологической трансформации» [37, 38].

2. Ряд наследственных и антенатальных заболеваний имеют достаточно позднюю клиническую манифестацию.

**Таблица 1. Распространенность основных заболеваний с поражением нервной системы в период новорожденности**

Заболевание	Распространенность	Источники
Неонатальная энцефалопатия	3,0–30,6:1000	[3–5]
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	1,088–28,1:1000	[3, 4, 6, 7]
Фетальный алкогольный синдром	0–12,0:1000	[8–9]
Нарушения фетального алкогольного спектра/парциальный фетальный алкогольный синдром	0–63,0:1000	[8–9]
Опиоидный абстинентный синдром	10,8–29,8:1000	[10]
Синдром ломкой X-хромосомы	1:1250 мальчиков и 1:2500 девочек	[2]
Болезнь Дауна	1:733	[11]
Неонатальный бактериальный менингит	0,1–0,5:1000	[12]
Врожденные пороки нервной системы	0,125–9,8:1000	[13–16]
Судороги новорожденных	1,7–21,9: 1000	[17, 18]
Родовая травма нервной системы	6–8:1000	[19, 20]

**Таблица 2. Распространенность основных заболеваний нервной системы и психических расстройств у детей**

Заболевание	Распространенность	Источники
Детский церебральный паралич	2–3:1000	[21]
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	3,3–16,0 %	[2, 22]
Расстройства аутистического спектра	0,19–17,4:1000	[2, 23–25]
Задержка психического развития	20–30:1000	[26]
Расстройства языка и речи	74:1000	[27]
Эпилепсия	0,41–31,0:1000	[28, 29]
Расстройства сна	20–50 %	[30–33]
Дислексия	50–100:1000	[34, 35]
Дискалькулия	30–60:1000	[36]

3. В период раннего детства возможно воздействие различных факторов внешней среды (инфекционных, токсических, травматических, психологической и социальной депривации и других), которые впоследствии могут привести к расстройствам нервной системы и психики.

В связи с указанными обстоятельствами возникает необходимость в наличии стандартного аппарата, позволяющего оценить ребенка в промежуточном периоде между неонатальным и младшим школьным возрастом (периодом максимальной манифестации расстройств развития).

Целью настоящего исследования послужила апробация методики стандартной неврологической оценки ребенка в возрасте около 3,5 лет.

#### Материалы и методы

С 11.01.2020 по 30.12.2020 обследовано 26 детей в возрасте от 31 до 48 месяцев (медиана 42,2 месяца) (18 мальчиков и 8 девочек); 12 детей (8 мальчиков и 4 девочки) осмотрены в детском саду общеразвивающего типа в рамках профилактического осмотра; 14 детей (10 мальчиков и 4 девочки) исследованы в условиях Амбулаторно-поликлинического центра ДНКЦИБ ФМБА России в качестве профилактического осмотра перед вакцинацией. Критериями включения послужили возраст ребенка, отсутствие у ребенка острых и хронических соматических и неврологических заболеваний, верифицированных нарушений психомоторного, речевого и социального развития, оценка по шкалам оптимальности беременности выше 80 %; родов — 70 %; новорожденности — 76 %. Неудовлетворение выше перечисленным требованиям явилось критерием исключения.

Клиническое исследование включало изучение наличия или отсутствия жалоб у ребенка, его родителей и обслуживающего персонала; анализ анамнеза жизни; рутинное клиническое неврологическое обследование.

Для уточнения характера течения беременности и родов использовали Шкалы оптимальности по F. Kainer, et al. [39] (в адаптации А. Б. Пальчика [40]).

С целью стандартизации неврологического статуса был использован Неврологический профиль для детей около 3,5 лет В. С. L. Touwen [41] (в адаптации А. Б. Пальчика [40]).

Результаты исследования обработаны пакетом прикладных статистических программ Statistica for Windows Version 10. Сопоставление их частотных (структурных) характеристик проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), корреляционных связей — ранговых корреляций Спирмена (при значимом  $r > 0,39$ ). Для описания количественных показателей определяли средние значения; среднеквадратические отклонения и ошибки; минимум и максимум; медианы. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Основные показатели раннего развития обследованных детей представлены в таблице 3.

Анализ показателей, полученных при применении неврологического профиля В. С. L. Touwen (1979), свидетельствует о многочисленных индивидуальных девиациях у детей низкого уровня риска (таблица 4).

Изучение индивидуальных неврологических профилей показало, что у всех обследованных

Таблица 3. Основные показатели антенатального и раннего развития обследованных детей

Показатель	X	X <sub>min</sub>	X <sub>max</sub>	s <sub>x</sub>
Возраст (мес.)	42,2	31,0	48,0	7,5
Гестационный возраст (мес.)	38,9	36,0	42,0	1,5
Оптимальность течения беременности (%)	86,7	80,0	90,0	5,0
Оптимальность течения родов (%)	76,7	70,0	90,0	7,1
Оценка по шкале Апгар через 1'	8,0	7,0	9,0	0,45
Оценка по шкале Апгар через 5'	9,0	8,0	10,0	0,38
Самостоятельная посадка (мес.)	6,8	5,0	9,0	0,93
Самостоятельная ходьба (мес.)	12,2	7,0	18,0	2,5
Срок формирования фразовой речи (мес.)	28,7	18,0	36,0	6,3
Объем фразы (количество слов)	3,1	0	6,0	1,8
Срок формирования навыков опрятности (мес.)	27,4	23,0	48,0	6,5

Таблица 4. Показатели неврологического профиля В. С. L.Towen (1979) у обследованных детей

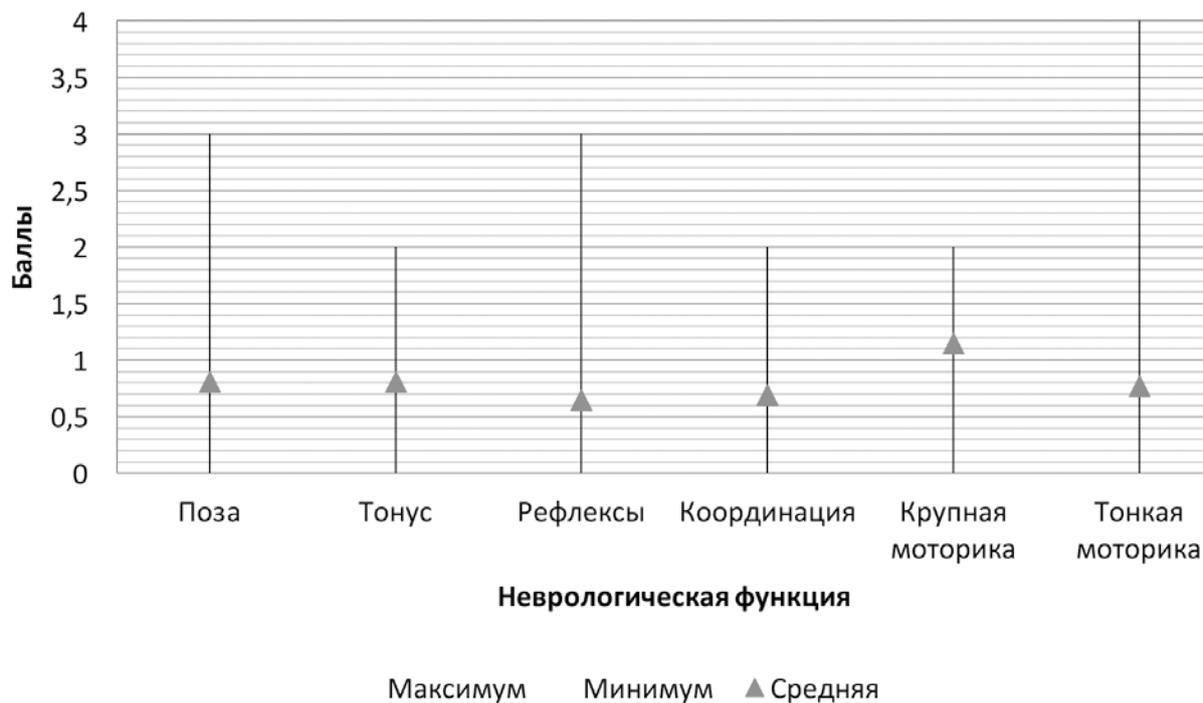
Группы признаков	Содержание тестов	Количество де- тей, имеющих отклонение	Баллы	
		n	X	s <sub>x</sub>
Поза	Поза в процессе сидения, ходьбы и лежания	12	0,81	1,03
Мышечный тонус	Мышечный тонус в руках и ногах	16	0,81	0,75
Рефлексы	Бицепитальные, коленные, ахилловы, подошвенные	15	0,65	0,69
Координация туловища	Повороты туловища сидя и стоя	4	0,19	0,49
	Реакция на толчок сидя	16	0,69	0,62
	Реакция на толчок стоя	11	0,50	0,65
Крупные движения	Посадка из положения лежа на спине	18	1,15	0,88
	Подъем из положения сидя на полу	14	0,69	0,79
	Бег	5	0,19	0,40
	Вращение	6	0,27	0,53
Тонкие движения	Тип захвата	7	0,77	1,4
	Количество предметов	5	0,35	0,75
	Движения пальцев	1	0,04	0,20
	Координация кистей рук	2	0,08	0,27
	Координация предплечий	0	0	0

детей низкого риска выявлено не менее двух девиаций в основных параметрах неврологического статуса. Усредненный неврологический профиль у детей низкого риска представлен на рисунке 1.

Сопоставление распространенности верифицированных отклонений свидетельствует, что нарушения тонкой моторики встречались достоверно

реже, чем нарушения мышечного тонуса ( $\chi^2 = 6,31$ ;  $p = 0,013$ ) и крупной моторики ( $\chi^2 = 9,32$ ;  $p = 0,002$ ).

В рамках групп отдельных функций необходимо выделить достоверное преобладание в координации туловища девиаций в реакции на толчок сидя в сравнении с поворотами туловища ( $\chi^2 = 11,70$ ;  $p = 0,0006$ ); в крупной моторике — отклонений в ха-



**Рис. 1. Усредненный неврологический профиль по В. С. L. Touwen (1979) у обследованных детей низкого риска (в баллах)**

рактуре посадки в сравнении с девиациями в беге ( $\chi^2 = 13,18$ ;  $p = 0,0003$ ) и вращении ( $\chi^2 = 11,14$ ;  $p = 0,0008$ ), подъема — в сопоставлении с вращением ( $\chi^2 = 5,20$ ;  $p = 0,023$ ); в мелкой моторике — нарушений формирования захвата с отклонениями в движениях пальцев ( $\chi^2 = 5,32$ ;  $p = 0,02$ ) и координации предплечий ( $\chi^2 = 8,09$ ;  $p = 0,005$ ).

Корреляционный анализ по Spearman (при слабом уровне связи от 0,40 до 0,59; умеренном — от 0,60 до 0,79; сильном 0,80–1,0) показал значимую связь оптимальности течения родов со сроками формирования фразовой речи ( $r = -0,69$ ) и ее объемом на момент обследования ( $r = 0,74$ ). Сроки формирования фразовой речи положительно связаны с девиациями в состоянии мышечного тонуса, координации туловища (толчок в положении сидя), крупных движений (посадка и подъем) и мелкой моторики (захвата) ( $r = 0,45-0,73$ ). Объем фразовой речи имеет отрицательную связь с отклонениями в активном (позе) и пассивном мышечном тонусе, координации туловища (толчок сидя и стоя) ( $r = -0,41-(-0,67)$ ). Позные девиации коррелируют с отклонениями в пассивном мышечном тонусе и координации туловища (толчок стоя) ( $r = 0,49-0,74$ ). Отмечена положительная связь между девиациями в пассивном мышечном тонусе и координации туловища (толчок сидя и стоя) ( $r = 0,41-0,70$ ). Отклонения в рефлекторной деятельности коррелировали с девиациями пассивного мышечного тонуса ( $r = 0,47$ ).

Показатели координации туловища (реакция на толчок в положении стоя) положительно связаны с отклонениями в крупных движениях (беге) ( $r = 0,47$ ) и тонкой моторике (координация кистей рук) ( $r = 0,41$ ). Изменения характера подъема из положения сидя связаны с типом захвата ( $r = 0,41$ ). Отклонения в характере бега и вращений коррелируют с девиациями в качестве вращения ( $r = 0,90$ ) и показателями тонкой моторики (типом захвата, количеством предметов при захвате, движениями пальцев и координацией кистей рук) ( $r = 0,41-0,59$ ).

Наряду с этим отмечен ряд отрицательных корреляций с сохранностью и изменениями отдельных неврологических функций ребенка. Отклонения в показателях позы, мышечного тонуса и рефлексов отрицательно связаны с параметрами крупной моторики (посадка, подъем) и координации туловища (толчок стоя) ( $r = -0,41-(-0,78)$ ). Девиации в состоянии крупной моторики (подъем) отрицательно коррелируют с состоянием координации (толчок сидя) ( $r = -0,45$ ).

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности индивидуальных отклонений в неврологическом статусе и показателях психомоторного развития у детей низкого риска, расцениваемых как «неврологически здоровых».

Подобное явление можно интерпретировать в рамках концепции оптимальности Н. F. R. Prechtl [42], в соответствии с которой все выявляемые со стороны нервной системы феномены оценивают дихотомически как оптимальные и субоптимальные, и только совокупность субоптимальных параметров, превышающая пороговое значение, позволяет судить о ненормальности или патологии. Ранее нами было показано, что в неонатальный период 44,3 % здоровых новорожденных имеют легкие транзиторные отклонения в неврологическом статусе без отдаленных последствий, что мы обозначили рабочим термином «транзиторная неврологическая дисфункция новорожденных» [2, 43]. Результаты настоящего исследования подтверждают наличие «мягких» девиаций в статусе и развитии у детей низкого риска и в более старшем возрасте.

Полученные данные демонстрируют различную степень формирования основных неврологических функций и сочетаемости их девиаций у детей, расцениваемых как «здоровых», что соответствует представлениям об «индивидуальных траекториях развития» [44] и гетерохрониях развития [2].

Катамнестические исследования, проведенные в рамках Гронингенского проекта M. Hadders-Algra и соавторов [45], показали, что степень и количество легких отклонений в рассматриваемый период (около 3,5 лет) имеет связь с количеством и качеством когнитивных и поведенческих девиаций в младшем школьном возрасте (около 9 лет). Следовательно, в соответствии с представленными результатами тщательная стандартная оценка неврологического статуса и показателей психомоторного развития в период около 3,5 лет может быть информативна в отношении прогноза развития детей в позднем возрасте.

Таким образом, нами были сделаны следующие выводы:

1. В возрасте около 3,5 лет у детей низкого риска, расцениваемых обычно как «неврологически здоровых», отмечены девиации от оптимального значения как минимум в двух показателях неврологического статуса.

2. Наиболее часто эти отклонения затрагивают параметры крупной моторики (посадка из положения лежа на спине), координации туловища (реакция на толчок сидя) и пассивного мышечного тонуса.

3. Отклонения в неврологическом статусе имеют связь с основными показателями развития (в частности, сроками формирования и объемом фразовой речи).

4. Отмечена умеренная естественная положительная связь между различными параметрами

неврологического статуса (позой, пассивным мышечным тонусом, рефлексам, координацией туловища, тонкой и крупной моторикой).

5. Наряду с этим получены отрицательные связи между отдельными показателями неврологического профиля (позами, пассивным мышечным тонусом, рефлексам) и дескрипторами крупной моторики и координации туловища, а также между девиациями в крупной моторике и координации.

### Заключение

Отмеченные неврологические и психомоторные особенности детей в рассмотренном возрасте позволяют приблизиться к пониманию динамики неврологической заболеваемости, когнитивных и поведенческих проблем от периода новорожденности до периода «среднего детства», описанной в начале работы. Не исключено, что данный возраст является одним из «перекрестов» развития, требующим стандартной деликатной оценки неврологического статуса и самого психомоторного развития.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Благодарности / Acknowledgments

Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00269 и в рамках государственного задания № 075-00776-19-02.

### Список литературы / References

1. Barashnev YuI, Burkova AS. Organization of neurological care for newborns in the perinatal period. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 1990;90(8):3–5. In Russian [Барашнев Ю.И., Буркова А.С. Организация неврологической помощи новорожденным в перинатальном периоде. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1990;90(8):3–5].
2. Palchik AB. Lektsii po nevrologii razvitiya. M.: MEDpress-inform, 2021, 468 p. In Russian [Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М.: МЕДпресс-информ, 2021, 468 с.].
3. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010;86(6):329–338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
4. Lee ACC, Mullany LC, Tielsch JM, et al. Incidence of and risk factors for neonatal respiratory depression and encephalopathy in rural Sarlahi, Nepal. Pediatrics. 2011;128(4):915–924. DOI: 10.1542/peds.2010-3590.
5. Namusoke H, Nannyonga MM, Ssebunya R, et al. Incidence and short term outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. Matern Health Neonatol Perinatol. 2018;4:6. DOI: 10.1186/s40748-018-0074-4.

6. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Diez J, et al. Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica en la primera década del siglo XXI [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):319–326. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.07.021.
7. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397–403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
8. May PA, Fiorentino D, Coriale G, et al. Prevalence of children with severe fetal alcohol spectrum disorders in communities near Rome, Italy: new estimated rates are higher than previous estimates. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2331–2351. DOI: 10.3390/ijerph8062331.
9. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e290–e299. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9.
10. Palchik AB, Evstafeeva IV, Nazdzhanova ZG. Toksicheskie porazheniya nervnoi sistemy narkoticheskimi veshchestvami u novorozhdennykh. In: Guzeva VI. *Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii*. M.: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2016:67–76. In Russian [Пальчик А.Б., Евстафеева И.В., Назджанова З.Г. Токсические поражения нервной системы наркотическими веществами у новорожденных. В кн: Гузева В. И. Федеральное руководство по детской неврологии. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016:67–76].
11. Data & statistics on birth defects. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html> (10 February 2021).
12. Skripchenko NV, Guzeva VI, Vasil'ev VV, et al. Bakterial'nye gnoinye meningity u novorozhdennykh detei. In: Guzeva VI. *Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii*. M.: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2016:144–154. In Russian [Скрипченко Н.В., Гузева В.И., Васильев В.В. и др. Бактериальные гнойные менингиты у новорожденных детей. В кн: Гузева В. И. Федеральное руководство по детской неврологии. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016:144–154].
13. Mikhaylichenko NV, Osin AY, Kashina EV. The early clinical and functional manifestations of newborns and infants with congenital malformations of central nervous system. *Russian Journal of Child Neurology*. 2008;3(1):15–20. In Russian [Михайличенко Н.В., Осин А.Я., Кашина Е.В. Ранние клинико-функциональные проявления врожденных пороков развития центральной нервной системы у новорожденных и детей грудного возраста. *Русский журнал детской неврологии*. 2008;3(1):15–20].
14. Sorunova IV, Belopasov VV, Tkacheva NV, et al. The distribution of congenital central nervous system failure on the territory of the Astrakhanian region. *Astrakhan medical journal*. 2011;6(3):197–202. In Russian. [Сопрунова И.В., Белопасов В.В., Ткачева Н.В. и др. Распространенность врожденных пороков центральной нервной системы на территории Астраханской области. *Астраханский медицинский журнал*. 2011;6(3):197–202].
15. Eke ChB, Uche EO, Chinawa JM, et al. Epidemiology of congenital anomalies of the central nervous system in children in Enugu, Nigeria: A retrospective study. *Ann Afr Med*. 2016;15(3):126–132. DOI: 10.4103/1596-3519.188892.
16. Singh K, Johnson WMS, Archana R, et al. The prevalence and pattern of neural tube defects and other major congenital malformations of nervous system detected at birth in Barbados. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2016;65(Suppl 1):20–24. DOI: 10.1016/j.jasi.2016.08.001.
17. Ponyatishin A.E., Pal'chik A.B., Melashenko T.V. et al. Neonatal'naya ehlektroehntsefalografiya. M.: MEDpress-inform, 2021. 286 p. In Russian [Понятишин А.Е., Пальчик А.Б., Мелашенко Т.В. и др. Неонатальная электроэнцефалография. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 286 с.].
18. Hellström-Westas L, Amer-Wahlin I, Agren J, et al. Incidence and risk factors for neonatal seizures in Sweden. *BMJ Arch of Disease in Childhood*. 2008;93:521.
19. Birth injury justice center. <https://www.childbirthinjuries.com> (10 February 2021).
20. Ojumah N, Ramdhan RC, Wilson C, et al. Neurological neonatal birth injuries: a literature review. *Cureus*. 2017;9(12):e1938. DOI: 10.7759/cureus.1938.
21. Data and Statistics for Cerebral Palsy. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html> (10 February 2021).
22. Zavadenko NN Risk factors of attention deficit and hyperactivity disorder development in children. M.: Есмо-Press, 2009. 104 p. In Russian [Заваденко Н.Н. Факторы риска для формирования дефицита внимания и гиперактивности у детей. М.: Эсмо-Пресс, 2009. 104 с.].
23. Pashkovskii VEh. 10 lektcii ob autizme. M.: MEDpress-inform, 2021. 129 p. In Russian [Пашковский В.Э. 10 лекций об аутизме. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 129 с.].
24. Gillberg C. Infantile and other childhood psychoses in Swedish urban region. *J Child Psychol Psychiatry*. 1984;25(1):35–43. DOI: 10.1111/j.1469-7610.1984.tb01717.x.
25. Zahorodny W, Shenouda J, Howell S, et al. Increasing autism prevalence in metropolitan New Jersey. *Autism*. 2014;18(2):117–126. DOI: 10.1177/1362361312463977
26. Walker WO, Johnson CP. Mental retardation: overview and diagnosis. *Pediatr Rev*. 2006;27(6):204–212. DOI: 10.1542/pir.27-6-204.
27. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, et al. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res*. 1997;40(6):1245–1260. DOI: 10.1044/jslhr.4006.1245
28. Guzeva VI, Belousova ED, Karlov VA, et al. Ehpilepsiya u detei. In: Guzeva VI. *Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii*. M.: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2016:270–306. In Russian. [Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А. и др. Эпилепсия у детей. В кн: Гузева В. И. Федеральное руководство по детской неврологии. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016:270–306].
29. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):117–123. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
30. Palchik AB, Kalashnikova TP, Ponyatishin AE, et al. Son i ego raststroistva u detei. M.: MEDpress-inform, 2018. 251 p. In Russian [Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятишин А.Е. и др. Сон и его расстройства у детей. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 251 с.].
31. Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(4):1059–1076. DOI: 10.1016/j.psc.2006.08.004.

32. Owens JA, Spirito A, McGuinn M, et al. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(1):27–36. DOI: 10.1097/00004703-200002000-00005.
33. Zuckerman B. Sleep problems. In: Parker S, Zuckerman B, eds. *Behavioural and Developmental Pediatrics.* Boston: Little, Brown and Co, 1995:289–293.
34. Rodgers B. The identification and prevalence of specific reading retardation. *Br J Educ Psychol.* 1983;53(Pt 3):369–373. DOI: 10.1111/j.2044-8279.1983.tb02570.x.
35. Shaywitz BA, Fletcher JA, Holahan JM, et al. Discrepancy compared to low achievement definitions of reading disability: results from the Connecticut Longitudinal Study. *J Learn Disabil.* 1992;25(10):639–648. DOI: 10.1177/002221949202501003.
36. Shalev RS, Auerbach J, Manor O, et al. Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2000;9(Suppl 2):58–64. DOI: 10.1007/s007870070009.
37. Prechtl HFR. Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life. *Clinics in Developmental Neurology* no. 94. Oxford: SIMP with Blackwell, 1984.
38. Palchik AB, Evstafeyeva IV. Optimality concept in perinatology: conceptual borders and diagnostic value. *Pediatrician.* 2011;2(4):3–7. In Russian. [Пальчик А.Б., Евстафеева И.В. Концепция оптимальности в перинатологии: понятийные границы и диагностическая ценность. *Педиатр.* 2011;2(4):3–7].
39. Kainer F, Prechtl HF, Engele H, et al. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Hum Dev.* 1997;50(1):13–25.
40. Palchik A.B. *Vvedenie v nevrologiyu razvitiya.* SPb.: IPK Kosta, 2007. 367 p. In Russian [Пальчик А.Б. Введение в неврологию развития. СПб.: ИПК Коста, 2007. 367 с].
41. Towne BCL. Examination of the child with minimal neurological dysfunction. *Clinics in Developmental Medicine*, № 71. London: SIMP with Heineman. 1979.
42. Prechtl HFR. The optimality concept. *Early Hum Dev.* 1980;4(3):201–205. DOI: 10.1016/0378-3782(80)90026-2.
43. Palchik AB. Borderline states of nervous system in neonates. *Pediatrics.* 1998;5:29–34. In Russian. [Пальчик А.Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных. *Педиатрия.* 1998;5:29–34].
44. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum Dev.* 1990;23(3):193–231. DOI: 10.1016/0378-3782(90)90013-9.
45. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Perinatal risk factors and minor neurological dysfunction: significance for behaviour and school achievements at nine years. *Dev Med Child Neurol.* 1988;30(4):482–491. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1988.tb04775.x.

#### Информация об авторах:

Пальчик Александр Бейнусович, д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пашков Артем Юрьевич, врач-невролог отделения медицинской реабилитации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Савельева Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.

#### Author information:

Palchik Aleksandr B., Dr. Sci., Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Almazov National Medical Research Centre;

Pashkov Artem Yu., Neurologist, the Department of Medical Rehabilitation, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Medical and Biological Federal Agency,

Petrova Natalia A., PhD, Head of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana Mikhailovna, Dr. Sci., Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Savelyeva Natalya A., PhD, Assistant Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University.

## ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ГРЫЗУНОВ И СРЕДНИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Карпов А. А.<sup>1,3</sup>, Смирнов С. С.<sup>1,2</sup>, Шиленко Л. А.<sup>2</sup>, Плиско Г. А.<sup>3</sup>,  
Кротова Н. В.<sup>2</sup>, Ваулина Д. Д.<sup>1,4</sup>

### Контактная информация

Карпов Андрей Александрович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: karpovmed@gmail.com

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

*Статья поступила в редакцию 04.03.2021  
и принята к печати 11.05.2021.*

### Резюме

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по распространенности занимает третье место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Она по-прежнему связана с высокой внутрибольничной летальностью, а также с развитием острых и хронических осложнений. Лечение и профилактика ТЭЛА и ее осложнений требует высокотехнологичных подходов, направленных на улучшение прогноза пациентов. В связи с этим экспериментальные исследования, нацеленные на изучение патогенеза, улучшение методов диагностики и поиск новых фармакологических субстанций для профилактики и лечения ТЭЛА, являются востребованными с точки зрения клинической практики. Учитывая современные тенденции доклинических исследований, все большую распространенность приобретают экспериментальные работы на грызунах — мышах, крысах, хомяках, а также на средних лабораторных животных (кроликах). Использование этих видов животных является этически приемлемым и экономически целесообразным. Выбор конкретного вида животного и способа моделирования ТЭЛА в первую очередь определяется задачами исследования. В данной статье приводится обзор основных подходов к моделированию ТЭЛА, а также рассматриваются преимущества и недостатки каждого из методов. Отдельное внимание уделено моделированию хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) как одного из наиболее опасных осложнений ТЭЛА. В работе проанализированы публикации с 1978 по 2020 гг., в которых выполнялось моделирование ТЭЛА на грызунах и средних лабораторных животных.

**Ключевые слова:** кролики, крысы, мыши, тромбоземболия легочной артерии, хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия, экспериментальная модель.

Для цитирования: Карпов А.А., Смирнов С.С., Шиленко Л.А. и др. Подходы к моделированию тромбоземболии легочной артерии и хронической тромбоземболической легочной гипертензии у грызунов и средних лабораторных животных. *Трансляционная медицина*. 2021;8(2):46-57. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-46-57

## APPROACHES TO MODELING PULMONARY EMBOLISM AND CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN RODENTS AND MEDIUM-SIZED LABORATORY ANIMALS

Karpov A. A.<sup>1,3</sup>, Smirnov S. S.<sup>1,2</sup>, Shilenko L. A.<sup>2</sup>, Plisko G. A.<sup>3</sup>, Krotova N. V.<sup>2</sup>, Vaulina D. D.<sup>1,4</sup>

**Corresponding author:**

Karpov Andrei A.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: karpovmed@gmail.com

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Bechterev Institute of Human brain, Saint Petersburg, Russia

Received 04 March 2021; accepted 11 May 2021.

### Abstract

Pulmonary embolism (PE) is the third most common cardiovascular disease. It is still associated with high hospital mortality, as well as with the development of acute and chronic complications. Treatment and prevention of PE and its complications requires high-tech approaches aimed at improving the prognosis of patients. In this regard, experimental studies aimed at studying the pathogenesis, improving diagnostic methods and searching for new pharmacological substances for the prevention and treatment of PE are in demand from the point of view of clinical practice. Considering the current trends in preclinical research, experimental work on rodents — mice, rats, hamsters, as well as on medium-sized laboratory animals (rabbits) is becoming more and more common. The use of these animal species is ethically acceptable and economically viable. The choice of a specific type of animal and a method for modeling PE is primarily determined by the objectives of the study. This article provides an overview of the main approaches to modeling PE, as well as discusses the advantages and disadvantages of each method. Special attention is paid to the modeling of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) as one of the most dangerous complications of PE. The work analyzed publications from 1978 to 2020, in which PE was simulated in rodents and medium laboratory animals.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, experimental model, mice, pulmonary embolism, rabbits, rats.

For citation: Karpov AA, Smirnov SS, Shilenko LA, et al. Approaches to modeling pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rodents and medium-sized laboratory animals. *Translational Medicine*. 2021;8(2):46-57. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-46-57

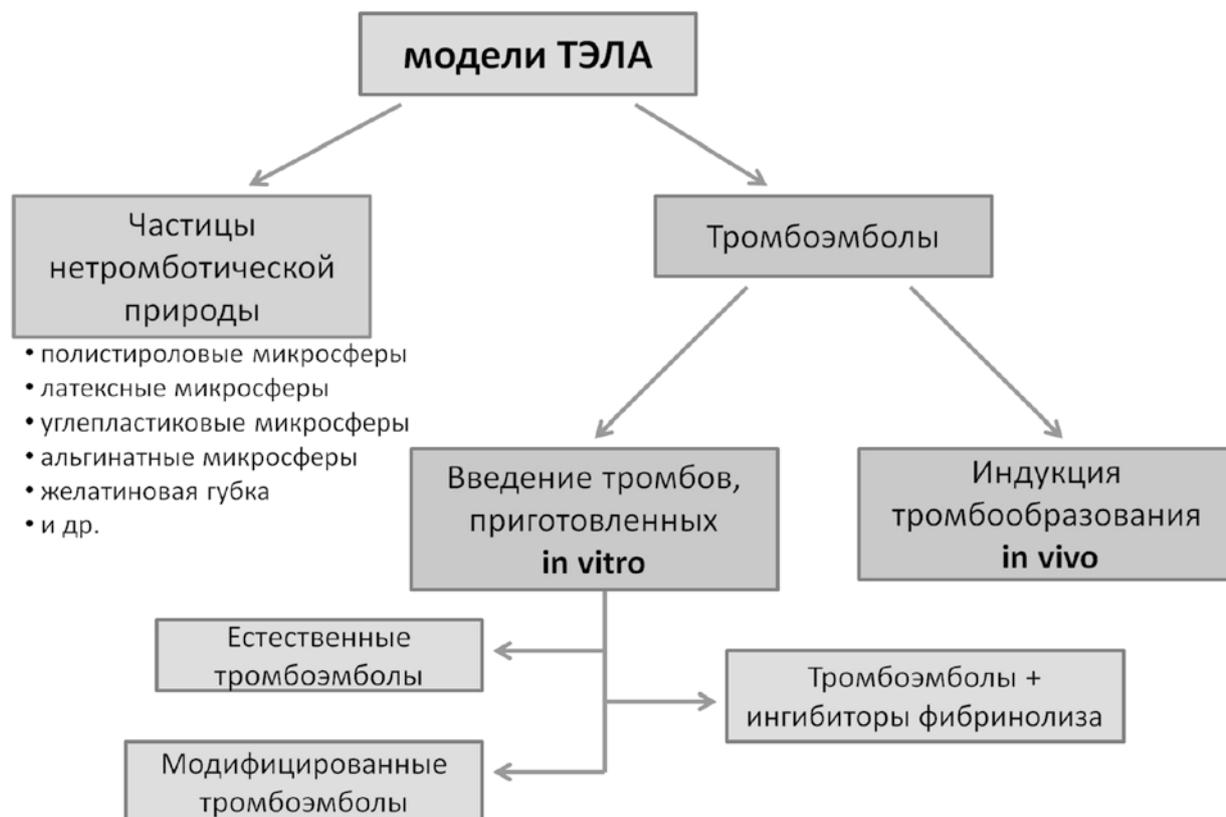
**Список сокращений:** АДФ — аденозиндифосфат, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолического давления в правом желудочке, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, Сор. — Copenhagen, PolyP — полифосфат, SD — Sprague-Dawley, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактора роста.

**Введение**

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по распространенности занимает третье место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Она по-прежнему связана с высокой внутрибольничной летальностью, а также с развитием острых и хронических осложнений [2]. Частота развития ТЭЛА в Российской Федерации составляет 35–40 случаев на 100 000 населения [3]. Более того, наблюдательные исследования выявили тенденцию к увеличению числа случаев ТЭЛА в год с течением времени [4]. Так, по данным Keller K. и соавторов [5] частота возникновения ТЭЛА в Германии за период с 2005 по 2015 гг. увеличилась с 85 до 109 случаев на 100 000 человек в год. Похожие данные были получе-

ны в Датском регистре, где отмечалось нарастание частоты развития ТЭЛА в период с 2004 по 2014 гг. с 45 до 83 случаев на 100 000 человек в год [6]. Эта тенденция может быть связана как с увеличением продолжительности жизни и распространенности факторов риска ТЭЛА, так и с улучшением выявляемости данной патологии. Кроме того, ТЭЛА также может сопровождаться целым рядом осложнений. Одним из наиболее грозных последствий является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), характеризующаяся неполным лизисом тромбоэмболов и устойчивым повышением давления в легочной артерии. Пятилетняя выживаемость больных с ХТЭЛГ, получающих только терапию пероральными антикоагулянтами, при среднем уровне давления в легочной артерии более 30 мм рт. ст. не превышает 10 % [7].

Лечение и профилактика ТЭЛА, а также ее осложнений требуют высокотехнологичных подходов, направленных на улучшение прогноза пациентов. В связи с этим экспериментальные исследования, нацеленные на изучение патогенеза, улучшение методов диагностики, а также поиск новых фармакологических субстанций для профилактики и лечения ТЭЛА и ее осложнений, являются востре-



**Рис. 1.** Подходы к моделированию тромбоэмболии легочной артерии на грызунах и средних лабораторных животных

бованными с точки зрения клинической практики. Учитывая современные тенденции доклинических исследований, все большую распространенность приобретают экспериментальные работы на грызунах — мышах, крысах, хомяках, а также на средних лабораторных животных (кроликах). Использование этих видов животных является этически приемлемым и экономически целесообразным.

В литературе описано большое количество различных моделей, используемых для воспроизведения ТЭЛА. Все имеющиеся подходы к моделированию ТЭЛА можно разделить на три основные группы (рис. 1):

- индукция тромбообразования *in vivo*;
- введение тромбов, приготовленных *in vitro*;
- введение частиц нетромботической природы.

Отдельным направлением в этой области является моделирование ХТЭЛГ. В связи со сложным патогенезом данного осложнения, а также высокой фибринолитической активностью плазмы крови у грызунов, моделирование этой патологии затруднено и на данный момент не имеет оптимального решения.

Выбор конкретного вида животного и способа моделирования ТЭЛА, в первую очередь, определяется задачами исследования. В данной статье приводится обзор основных подходов к моделированию ТЭЛА, а также рассматриваются преимущества и недостатки каждого из методов. В работе проанализированы публикации с 1978 по 2020 гг., в которых выполнялось моделирование ТЭЛА на грызунах и средних лабораторных животных.

### **Моделирование ТЭЛА с помощью индукции тромбообразования *in vivo***

Моделирование ТЭЛА путем индукции образования эндогенных тромбов наиболее часто применяется для исследования антикоагулянтной [8] и антитромбоцитарной [9, 10] активности фармакологических субстанций, изучения патогенеза различных форм нарушения свертывания крови [11]. Основным видом животных, используемый для моделей этого типа — мыши [12]. Это позволяет формировать значительные по объему исследуемые группы и таким образом частично компенсировать невысокую воспроизводимость этих моделей. В единичных работах использовались крысы [13] и кролики [14].

В качестве агентов для формирования эндогенных тромбов наиболее часто используют коллаген изолированно [8, 15] или в сочетании с адреналином [11], норадреналином [9]. Доза вводимого коллагена и эпинефрина варьировалась в значительных пределах: коллаген от 12,5 мкг/кг веса

животного [16, 17] до 100 мкг/кг [18]; эпинефрин от 0,075 мкг/кг [17] до 1 мкг/кг [19].

В большинстве работ вводимая доза индукторов тромбообразования определялась из расчета целевой смертности в контрольной группе.

В работе Crikis S. и соавторов [8] для моделирования ТЭЛА у мышей использовалось изолированное внутривенное введение коллагена в дозе 0,075 мкг/г. Смертность животных в контрольной группе через час составила 53 %.

В работе Ryu K. H. и соавторов [20] моделирование ХТЭЛГ на мышах проводилось с помощью внутривенного введения коллагена (500 мкг/кг) в сочетании с адреналином (50 мкг/кг). Смертность через 15 минут после введения составила  $82,9 \pm 10,7$  %.

Кроме того, для формирования эндогенных тромбов могут быть использованы такие вещества, как аденозиндифосфат (АДФ) [10, 21], тромбин [22, 23], высокомолекулярный полифосфат [24], агонист рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub> U46619 [17], эластаза нейтрофилов [21], арахидоновая кислота [25], изолированное применение тканевого фактора [26] и тканевой фактор в комбинации с фосфолипидами и кальцием [24].

Примером использования АДФ в качестве агента для моделирования ТЭЛА является работа Katsumata S. и соавторов [21]. В этой работе мышам внутривенно однократно вводился АДФ в дозе 28 мг/100 г. Смертность в ранние сроки после введения тромбогенного агента составила 43 %.

В работе Hsu M. F. и соавторов [25] для моделирования ТЭЛА на мышах использовали три различных протромботических агента: АДФ в дозе 40 мг/100 г, коллаген в дозе 2,5 мг/100 г или арахидоновая кислота в дозе 9 мг/100 г массы животного. При внутривенном введении каждой из этих субстанций смертность от ТЭЛА составляла 90 % в течение первых трех минут наблюдения.

Два нестандартных подхода к моделированию ТЭЛА были описаны в статье Vanno F. и соавторов [24]. В качестве протромботического агента в первом случае был использован человеческий рекомбинантный тканевой фактор, содержащий фосфолипиды и кальций, во втором — высокомолекулярный полифосфат (PolyP). PolyP — это линейный полимер неорганических фосфатов, действующий как естественная отрицательно заряженная поверхность, которая активирует свертывающую систему крови. Дозы обоих веществ были подобраны с расчетом 20 % выживаемости через 20 минут после ТЭЛА у мышей контрольной группы.

Окклюзия легочной артерии может быть достигнута не только путем индукции тромбообразо-

вания, но и с помощью хирургической окклюзии. Поскольку левое легкое крысы состоит всего из одной доли против четырех долей у правого легкого, что сопровождается значительно более низким объемом перфузии, левая легочная артерия является предпочтительной для моделирования. Этому способствует также более удобный хирургический доступ к левой легочной артерии. Однако у данной модели имеется ряд существенных недостатков: модель слабо отражает патофизиологию тромбоэмболического процесса и является необратимой. В связи с этим основной целью использования этой модели является изучение ремоделирования правого желудочка (ПЖ) после ТЭЛА [13].

### Введение тромбов, приготовленных *in vitro*

Протокол моделирования ТЭЛА с использованием тромбоцитических масс, приготовленных *in vitro*, предполагает первоначальный забор крови животного и создание на ее основе нативных или модифицированных тромбов заданного размера и количества с последующим их введением в кровеносное русло того же исследуемого животного. В некоторых работах для изготовления тромбоэмболов использовалась кровь аллогенного [27, 28] или ксеногенного [29–31] происхождения. Данный тип моделей характеризуется значимо большей управляемостью по сравнению с моделями ТЭЛА, воспроизведенными с помощью формирования эндогенных тромбов. Применение радиоактивных меток, таких как  $^{125}\text{I}$ -меченый фибрин, позволяет детально оценить распределение тромбов в кровеносном русле и их дальнейшую судьбу [30–33]. Из недостатков этого направления моделирования стоит отметить значительную трудозатратность моделирования и многократность оперативных вмешательств при использовании аутологических тромбов. Модели этого типа воспроизводятся на животных различных видов: мышах [32, 34], крысах [35, 36], хомяках [30, 37], кроликах [38–40].

Классическим примером моделирования ТЭЛА с помощью изготовленных *in vitro* тромбоэмболов является протокол моделирования, использованный в работе Tang Z. и соавторов [41]. В статье изучалось изменение экспрессии генов в легочной артерии в подострый период (7 дней) после ТЭЛА. В экспериментах использовались кролики, у которых предварительно забиралось 0,5 мл крови из краевой вены уха. В дальнейшем в стерильных условиях при комнатной температуре в течение 45 минут формировались тромбоцитические массы, из которых путем нарезания готовили эмболизирующие частицы длиной 5 мм. Сгустки крови в 10 мл физиологического раствора вводили в бедрен-

ную вену. Дополнительные 5 мл физиологического раствора использовали для промывки катетера и продвижения тромбоэмболов.

В большинстве работ этого направления для формирования тромбоэмболов заданного размера использовались трубки соответствующего диаметра, в которых происходило формирование тромбоцитической массы. Затем полученную тромбоцитическую массу нарезали по длине, придавая ей заданные характеристики готовых тромбоэмболов [42, 43].

Для ускорения образования тромбоцитических масс в условиях *in vitro* в ряде работ использовался тромбин [28, 44], тканевой фактор [43] и хлорид кальция [44, 45].

Как уже упоминалось выше, кровь грызунов обладает высокой фибринолитической активностью, что приводит к быстрому лизису экзогенно вводимых тромбов. С целью подавления фибринолитической активности крови экспериментальных животных использовалась транексамовая кислота [44, 46].

В работе Runyon M. S. и соавторов [44] исследование проводилось на двух линиях крыс: Sprague-Dawley (SD) и Copenhagen (Cop.). Создание тромбов *ex vivo* осуществлялось путем забора крови, обработки ее тромбином и хлоридом кальция с последующим инкубированием в трубках PE-200 для SD и PE-160 для Cop. С целью подавления системы фибринолиза перед введением сформированных тромбов внутривенно вводилась транексамовая кислота в дозе 60 мг/100 г массы тела. Введение тромбов осуществлялось до достижения значения систолического давления в ПЖ (СДПЖ), равного 40 мм рт. ст. В результате исследования авторы отмечали значительное увеличение СДПЖ (45–55 мм рт. ст.) сразу после введения тромбов с последующей нормализацией СДПЖ в течение 24 часов у крыс линии SD и в течение 5 дней у крыс линии Cop. Лизис тромбов у SD через 24 часа составил — 95 %, через 5 дней — 97 %; у Cop. — 70 и 87 % соответственно. Таким образом, указанная модель может быть применена для тестирования острой ТЭЛА, однако не приводит к стойкому повышению давления в легочной артерии и формированию ХТЭЛГ.

В ряде случаев используются фибриновые сгустки, изготовленные из плазмы крови [32, 33]. В работе Murciano J. C. и соавторов [35] для исследования фибринолитического агента, состоящего из адгезированного на эритроцитах тканевого активатора пламиногена, применялись фибриновые микроэмболы размером 3–5 мкм, меченные изотопом йода-125. Эти микроэмболы служили основой для дальнейшего запуска свертывающей системы

крови и формирования тромботических масс значительного размера.

В работе Guarneri L. и соавторов [31] эритроциты модифицировались с помощью хлорпромазина, обладающего антигемолитическими свойствами, и глутарового альдегида, который вызывал фиксацию эритроцитов. Эта модификация придавала клеткам большую устойчивость к лизису. Более того, авторы отмечают, что активация тромбоцитов не была задействована в патогенезе этого экспериментального процесса, что позволяет исследовать подходы к лечению ТЭЛА, не связанные с воздействием на тромбоциты.

На мышах, крысах и хомяках этот тип моделей наиболее часто используется для тестирования новых тромболитических [30, 35] и антикоагулянтных [47] субстанций. В ряде работ проводилось исследование изменений уровня паракринных факторов при ТЭЛА с целью раскрытия молекулярно-генетических основ патологических процессов, происходящих как в острый период ТЭЛА, так и в последующее время [42, 46].

В моделях на кроликах исследовали изменение генной экспрессии в легочной артерии и ткани легкого в разные периоды ТЭЛА [41, 48], оценивали изменение гемодинамики во время острой ТЭЛА [49, 50], тестировали препараты для коррекции нарушений гемодинамики [39, 51] и новые контрастные вещества для компьютерной томографии [52].

### **Введение частиц нетромботической природы**

Моделирование ТЭЛА с помощью частиц нетромботической природы, состоящих из природных или синтетических полимеров, наиболее часто выполняется на двух видах животных (крысах и кроликах), причем подходы к моделированию и цели сильно различаются между этими видами животных.

У крыс наиболее часто в качестве эмболизирующих частиц используют полистироловые микросферы [53, 54]. Стандартный диаметр микрочастиц составляет 23–26 мкм [55, 56]. Так, в работе Watts J. A. и соавторов [57] для эмболизации сосудистого русла легкого использовались полистироловые микросферы размером 25 мкм в виде 10 % суспензии ( $1,3 \times 10^6$  микросфер/мл). Микросферы вводились наркотизированным крысам-самцам линии SD массой 350–400 г в правую яремную вену в дозе  $1,8 \times 10^6$  микросфер на 100 г массы. По данным проволочной миографии через 18 часов после эмболизации было выявлено значимое снижение расслабления сосудистых колец легочной артерии в ответ на воздействие ацетилхолином у экспериментальных животных по сравнению с контролем.

Похожий протокол был использован в работе Zagorski J. и соавторов [58], где крысам-самцам линии SD массой 375–450 г вводилась суспензия полистироловых микросфер размером  $25 \pm 1$  мкм в 0,01 % Tween-20 до конечной концентрации  $13 \times 10^6$  микросфер на 1 мл. Три различные дозы микросфер ( $1,3 \times 10^6/100$  г массы,  $1,65 \times 10^6/100$  г массы и  $2,0 \times 10^6/100$  г массы) вводились в яремную вену наркотизированного животного. В работе было показано дозозависимое повышение СДПЖ как через 2 часа, так и через 18 часов после эмболизации.

Кроме полистироловых микросфер также используют латексные [59, 60], углепластиковые [61] микрочастицы.

В исследовании Riegger G. A. и соавторов [59] для моделирования ТЭЛА на крысах использовались латексные микрочастицы. Наркотизированным крысам-самцам стока Wistar массой 300–350 г через катетер, установленный в легочную артерию, вводили латексные микросферы диаметром  $25,7 \pm 5,8$  мкм до достижения среднего давления в легочной артерии 35 мм рт. ст.

В ряде работ были использованы микросферы Сефадекс (Pharmacia Biotech, Германия), представляющие собой гель-фильтрационную смолу, полученную путем поперечного сшивания декстрана эпихлоргидрином [62, 63]. В работе Palei A. C. и соавторов [62] эксперименты проводились на крысах-самцах стока Wistar (240–280 г), которым для моделирования ТЭЛА вводились микросферы Сефадекс G50 в дозе 9 мг/кг, размер эмболизирующих частиц составлял 300 мкм. Авторы статьи указывают, что в пилотных исследованиях тестировали различные дозы микросфер в диапазоне от 5 до 15 мг/кг. Выбор дозы 9 мг/кг обусловлен индукцией значительной системной артериальной гипотензии, не приводящей к летальному исходу. Через 60 минут после эмболизации выраженность снижения среднего артериального давления составила  $25,5 \pm 4,4$  мм рт. ст.

Целый ряд более сложных протоколов моделирования на основе искусственных частиц используется для воспроизведения ХТЭЛГ [54, 64, 65].

Для исследования рентгенологических и магнитно-резонансных изображений активно используются модели обструкции легочной артерии на кроликах с помощью внутрисосудистых силиконовых баллонов, устанавливаемых в просвет легочной артерии [66, 67].

Кроме того, в качестве эмболизирующих частиц у кроликов используют желатиновую губку. Размер этих эмболизирующих агентов стандартизован и составляет  $4 \times 4 \times 10$  мм или  $2 \times 4 \times 10$  мм [68–70].

В работе Zhang L. J. и соавторов [70] при тестировании метода двухэнергетической компьютерной томографии легких для диагностики ТЭЛА использовали модель эмболизации ветвей легочной артерии на кроликах с помощью желатиновой губки. Для исследования использовали новозеландских белых кроликов массой 2–3 кг. Четыре эмбола из желатиновой губки размером  $4 \times 4 \times 10$  мм или  $2 \times 4 \times 10$  мм вводили в правую бедренную вену каждому из кроликов. Через 2 часа после эмболии у 18 из 20 кроликов опытной группы выявлялись эмболы в легких. У двух оставшихся кроликов эмболизирующие частицы были обнаружены в нижней полой вене.

Основными преимуществами моделей, использующих искусственные частицы, является высокая стандартизация и повторяемость получаемого результата, простота моделирования. Однако искусственные частицы не могут в полной мере моделировать важные процессы, происходящие при тромбоэмболии: частичную или полную биодеградацию, высвобождение биологически активных веществ и т. д.

### Моделирование ХТЭЛГ

Большинство исследователей сходятся во мнении, что изолированное применение приготовленных *in vitro* нативных тромбов у здоровых мелких лабораторных грызунов не может вызвать формирование ХТЭЛГ [44, 65].

Однако в работе Zhou B. и соавторов [71] однократное внутривенное введение *in vitro* приготовленных аутологичных тромбов крысам линии SD приводило к повышению среднего давления в легочной артерии к 28 дню после моделирования. Тромботические массы перед введением обрабатывались 10 минут на водяной бане при температуре 70 °С, размер эмболизирующих частиц составлял  $1,1 \times 2$  мм.

Эффективность применения транексамовой кислоты как ингибитора фибринолиза для стабилизации экзогенно введенных тромбов и формирования ХТЭЛГ противоречива.

Коллектив Deng C. и соавторов в серии работ продемонстрировал возможность такого подхода к моделированию [72, 73]. Эксперименты проводились на крысах линии SD. Кровь забиралась из орбитальной вены с помощью трубки с внутренним диаметром 1 мм. Тромботические массы формировались при комнатной температуре в течение 24 часов. Цилиндрические аутологичные сгустки крови были обрезаны до длины 3 мм и суспендированы в физиологическом растворе, содержащем транексамовую кислоту в дозе 200 мг/кг массы тела животного. Введение суспензии выполнялось в яремную

вену со скоростью 0,2 мл/мин наркотизированному животному. Повторная инъекция выполнялась через 4 дня после первой. Анализ гемодинамики, молекулярно-генетическое и гистологическое исследование проводились через 1, 2 и 4 недели после моделирования. Отмечалось значимое повышение уровня среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления по сравнению со здоровыми животными и значимое нарастание этих показателей с течением времени.

В работе Li C. Y. и соавторов [74] также использовалось сочетание экзогенно приготовленных аутологичных тромбов с транексамовой кислотой. В ходе моделирования крысам выполнялись 3 внутривенные инъекции аутологичных тромбоэмболов с интервалом в 2 недели. Каждая из инъекций включала введение 15 эмболизирующих частиц размером  $3 \times 1$  мм, суспензированных в 2 мл физиологического раствора, со скоростью введения 0,5 мл/мин. В течение всего периода моделирования внутрибрюшинно вводилась транексамовая кислота в дозе 12,5 мг/кг в сутки. По данным авторов, через 4 недели после моделирования отмечалось значимое повышение СДПЖ по данным катетеризации сердца, а также увеличение соотношения площади ПЖ к площади левого желудочка (ЛЖ) согласно гистологическому исследованию.

Похожий протокол бы использован в ранее упомянутой работе Runyon M. S. и соавторов [44], где приготовленные *in vitro* тромбоэмболы в сочетании с транексамовой кислотой не дали стойкого повышения СДПЖ на двух линиях крыс: SD и Cop., что было связано с быстрым лизисом тромбоэмболов.

В связи с выраженной фибринолитической способностью плазмы грызунов одним из наиболее частых способов моделирования ХТЭЛГ является применение искусственных эмболизирующих частиц.

В работе Liu W. и соавторов [53] моделирование ХТЭЛГ производилось с помощью внутривенного введения полистироловых микросфер размером  $25 \pm 1$  мкм в дозе  $1,3 \times 10^6/100$  г веса. В последующих точках наблюдения (3 дня, 1-, 2-, 4-, 8-, 12 недель) регистрировалось последовательное нарастание среднего давления в легочной артерии, относительной толщины меди в дистальных ветвях легочной артерии, выраженности гипертрофии ПЖ.

В работе Arias-Loza P. A. и соавторов [54] использовались эмболизирующие микросферы сложной структуры: на полистироловые микросферы диаметром 45 мкм наносилось фибрин-коллагеновое покрытие. Полученные микросферы в дозе 1000 микросфер/г веса животного и тромбин в дозе 0,0027 Ед/мкл вводили в хвостовую вену наркоти-

зированным крысам-самцам стока Wistar. С интервалом в неделю введение эмболизирующей смеси повторялось еще два раза. При этом во время последнего введения доза микросфер была уменьшена до 750 микросфер/г веса. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось через 7 дней после последнего введения микросфер, исследование гемодинамики в правых камерах сердца и гистологическое исследование выполнялось через 9 дней. Авторы отмечали значимое повышение СДПЖ по сравнению с контролем, увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида, снижение систолической функции ПЖ по данным ЭхоКГ. Стоит отметить, что представленная модель скорее отражает легочную гипертензию на фоне подострой стадии ТЭЛА. Для окончательного формирования ХТЭЛГ требуется больший срок наблюдения.

Подтверждением теории нарушения ангиогенеза при формировании ХТЭЛГ является работа Neto-Neves E. M. и соавторов [64]. В этом исследовании моделирование производилось на крысах-самцах линии SD массой 400–420 г. Было показано, что совместное однократное внутривенное введение полистироловых микросфер размером 85 мкм в дозе 97 000/100 г веса и ингибитора тирозинкиназы SU5416 (Tocris Bioscience UK), который способен подавлять пострецепторный сигналинг сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), приводило к стабильному повышению систолического давления в ПЖ в течение 6 недель после эмболизации. Обращает на себя внимание тот факт, что изолированное применение микросфер в указанной дозе не приводило к значимому повышению СДПЖ.

В работе Frey M. K. и соавторов [75] указан возможный подход к моделированию ТЭЛА с дальнейшим развитием ХТЭЛГ. В этой работе изучалась роль спленэктомии в развитии ХТЭЛГ. В ходе эксперимента наркотизированным мышам выполнялась спленэктомия, через 1 месяц после этого на нижнюю полую вену ниже левой почечной вены накладывалась лигатура, вызывающая сужение сосуда (резидуальный кровоток соответствовал диаметру нити пролена 5–0). К 28 дню тромбы, образовавшиеся ниже лигатуры, в группе без выполнения спленэктомии почти полностью рассосались, в то время как лизис тромба у животных со спленэктомией было значительно отсрочен. Авторы указывают, что увеличение объема тромба после спленэктомии связано с активацией тромбоцитов, а последующая задержка разрешения тромба обусловлена ингибированием реканализации тромба. Таким образом, хотя

в этой работе напрямую не производилось моделирование ТЭЛА, в ней раскрыт возможный подход для разработки новых моделей, отражающий один из частных клинических вариантов формирования ХТЭЛГ.

В ранее проведенном нами исследовании [65] был предложен метод моделирования ХТЭЛГ с помощью частично биodeградирующих микросфер из альгината натрия. Альгинат натрия — естественный биополимер из бурых водорослей, который обладает высокой биосовместимостью. В работах других авторов этот полимер активно применяли для инкапсулирования клеток различного происхождения, в том числе бета-клеток островков Лангерганса [76] и стволовых клеток [77, 78] с последующей их имплантацией в организм.

В ходе исследования было продемонстрировано, что через 6 недель после последнего введения микросфер из альгината натрия отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста, значимое повышение СДПЖ и уровня эндотелина-1, расширение легочного ствола и выносящего тракта ПЖ по данным ЭхоКГ, ремоделирование ветвей легочной артерии по данным гистологического исследования. При применении аутологических тромбов значимого через 6 недель наблюдения изменений в оцениваемых показателях выявлено не было.

Благодаря частичной и управляемой биodeградации микросфер, высокой биосовместимости альгинат натрия является перспективным материалом для изготовления эмболизирующих частиц при моделировании ХТЭЛГ. Дополнительным преимуществом использования микросфер из альгината натрия является возможность заключения в них тромботической массы с эффектом замедленного высвобождения биологически активных веществ, секретиремых тромбоцитами (серотонин, бета-тромбоглобулин, тромбоспондин, ионы кальция и др.), и продуктов деградации фибрина, что позволяет дополнительно повысить соответствие патогенеза с моделируемой патологией [79].

В одном из исследований перевязка левой легочной артерии была использована в качестве подхода к моделированию ХТЭЛГ [80]. Авторами статьи отмечалось стабильное повышение СДПЖ через 2 и 5 недель после наложения лигатуры. Однако стоит указать, что данный подход к моделированию представляется излишне механистичным и отражает только редукцию сосудистого русла как одно из звеньев в патогенезе ХТЭЛГ, не учитывая при этом молекулярные механизмы вазоконстрикции, опосредованные через эндотелиальную дисфункцию и асептическое воспаление.

Стоит обратить внимание, что в целом ряде работ для моделирования ХТЭЛГ использовался подход многократного введения эмболизирующих частиц, что увеличивало суммарный объем эмболизированных сосудов и позволяло снизить смертность [46, 54, 74]

С этой же целью в работе Li С. У. и соавторов [74] использовалась низкая скорость введения эмболизирующих частиц (4 минуты) для предотвращения развития острой ПЖ недостаточности.

### Заключение

На основе представленного в статье анализа публикаций, описывающих моделирование ТЭЛА, можно сделать ряд основных выводов. В первую очередь следует отметить, что не существует единого оптимального способа моделирования ТЭЛА и ХТЭЛГ. Выбор конкретной модели и вида животных определяется, исходя из задач предполагаемого исследования. Так, например, для тестирования антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитических препаратов наиболее оптимально использовать модели с применением тромбов, приготовленных *in vitro* на крысах, или модели ТЭЛА с помощью формирования эндогенных тромбов на мышах. Применение искусственных частиц в этом случае невозможно, а использование кроликов в большинстве подобных исследований не отвечает соображениям гуманности и экономической целесообразности. С другой стороны, для тестирования новых рентгенологических и магнитно-резонансных технологий в диагностике ТЭЛА наиболее актуально использовать кроликов, применяя при этом эмболизацию сосудистого русла искусственными частицами или раздувая баллон в просвете заданного сосуда.

Моделирование ХТЭЛГ является, по сути, отдельным направлением в экспериментальном моделировании и характеризуется особой сложностью из-за недостаточно точно определенного патогенеза заболевания и значительной фибринолитической способностью плазмы у грызунов. Модели, используемые для воспроизведения ХТЭЛГ, должны характеризоваться стойким повышением давления в легочной артерии и стабильной редуцией сосудистого русла за счет эмболов. Срок наблюдения в большинстве проанализированных публикаций был более 4 недель, что условно соответствует 3 месяцам наблюдения у человека. Важными критериями, подтверждающими успешность моделирования данной патологии, является стойкое нарастание легочного сосудистого сопротивления, а также гипертрофические и фиброзные изменения сосудов малого круга кровообращения и ПЖ по данным гистологического исследования.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00109-21-01.

### Список литературы / References

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–2371. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
2. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162–170. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
3. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(6):103–108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108. In Russian [Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(6):103–108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108].
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
5. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522–529. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236.
6. Lehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):539–546. DOI: 10.1160/TH17-08-0531.
7. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81(2):151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
8. Crikis S, Zhang XM, Dezfouli S, et al. Anti-inflammatory and anticoagulant effects of transgenic expression of human thrombomodulin in mice. *Am J Transplant.* 2010;10(2):242–250. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02939.x.
9. Frattani FS, Coriolano EO, Lima LM, et al. Oral antithrombotic effects of acylhydrazone derivatives. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(3):287–295. DOI: 10.5551/jat.14886.
10. Teng CM, Wu CC, Ko FN, et al. YC-1, a nitric oxide-independent activator of soluble guanylate cyclase, inhibits platelet-rich thrombosis in mice. *Eur J Pharmacol.* 1997;320(2–3):161–166. DOI: 10.1016/S0014-2999(96)00911-9.
11. Fidler TP, Middleton EA, Rowley JW, et al. Glucose transporter 3 potentiates degranulation and is

- required for platelet activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):1628–1639. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309184.
12. Huang S-W, Kuo H-L, Hsu M-T, et al. A novel thromboxane receptor antagonist, nstpbp5185, inhibits platelet aggregation and thrombus formation in animal models. *Thromb haemost.* 2016;116(2):285–299. DOI: 10.1160/TH15-12-0993.
13. Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, et al. Effects of proximal pulmonary artery occlusion on pulsatile right ventricular afterload in rats. *Circulation J.* 2016;80(9):2010–2018. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0349.
14. Paul W, Gresele P, Momi S, et al. The effect of defibrotide on thromboembolism in the pulmonary vasculature of mice and rabbits and in the cerebral vasculature of rabbits. *Br J Pharmacol.* 1993;110(4):1565–1571.
15. Hayashi H, Kyushiki H, Nagano K, et al. Anopheline anti-platelet protein from a malaria vector mosquito has anti-thrombotic effects in vivo without compromising hemostasis. *Thromb Res.* 2012;129(2):169–175. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.09.015.
16. Momi S, Impagnatiello F, Guzzetta M, et al. NCX 6560, a nitric oxide-releasing derivative of atorvastatin, inhibits cholesterol biosynthesis and shows anti-inflammatory and anti-thrombotic properties. *Eur J Pharmacol.* 2007;570(1–3):115–124. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.05.014.
17. Rossiello MR, Momi S, Caracchini R, et al. A novel nitric oxide-releasing statin derivative exerts an antiplatelet/antithrombotic activity and inhibits tissue factor expression. *J thromb haemost.* 2005;3(11):2554–2562. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01605.x.
18. Maurice P, Pires V, Amant C, et al. Antithrombotic effect of the type III collagen-related octapeptide (KOGEOGPK) in the mouse. *Vascul Pharmacol.* 2006;44(1):42–49. DOI: 10.1016/j.vph.2005.09.006.
19. Mekhfi H, Belmekki F, Ziyat A, et al. Antithrombotic activity of argan oil: an in vivo experimental study. *Nutrition.* 2012;28(9):937–941. DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.032.
20. Ryu KH, Han HY, Lee SY, et al. Ginkgo biloba extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thromb Res.* 2009;124(3):328–334. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.02.010.
21. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, et al. Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(4):510–516. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00621.x.
22. Sathler PC, Lourenco AL, Rodrigues CR, et al. In vitro and in vivo analysis of the antithrombotic and toxicological profile of new antiplatelets N-acylhydrazone derivatives and development of nanosystems: determination of novel NAH derivatives antiplatelet and nanotechnological approach. *Thrombosis Res.* 2014;134(2):376–383. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.009.
23. Wang L, Li L, Sun Y, et al. In vitro and in vivo evaluation of chitosan graft glyceryl monooleate as peroral delivery carrier of enoxaparin. *Int J Pharm.* 2014;471(1–2):391–399. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.050.
24. Banno F, Kita T, Fernandez JA, et al. Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying a protein S K196E mutation. *Blood.* 2015;126(19):2247–2253. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653162.
25. Hsu MF, Young JH, Wang JP, et al. Effect of hsiensho-t'sao (*Agrimonia pilosa*) on experimental thrombosis in mice. *Am J Chin Med.* 1987;15(1–2):43–51. DOI: 10.1142/S0192415X87000060.
26. Zhong C, Zhang L, Chen L, et al. Coagulation factor XI vaccination: an alternative strategy to prevent thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):122–130. DOI: 10.1111/jth.13561.
27. Sullivan DM, Watts JA, Kline JA. Biventricular cardiac dysfunction after acute massive pulmonary embolism in the rat. *J Appl Physiol.* 2001;90(5):1648–1656. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.5.1648.
28. Li S-q, Qi H-w, Wu C-g, et al. Comparative proteomic study of acute pulmonary embolism in a rat model. *Proteomics.* 2007;7(13):2287–2299. DOI: 10.1002/pmic.200500665.
29. Ding B-S, Zhou Y-J, Chen X-Y, et al. Lung endothelium targeting for pulmonary embolism thrombolysis. *Circulation.* 2003;108(23):2892–2898. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103685.61137.3D.
30. Wan H, Liu Z, Xia X, et al. A recombinant antibody-targeted plasminogen activator with high affinity for activated platelets increases thrombolytic potency in vitro and in vivo. *Thromb res.* 2000;97(3):133–141. DOI: 10.1016/s0049-3848(99)00142-5.
31. Guarneri L, Molinari A, Casacci F, et al. A new model of pulmonary microembolism in the mouse. *J Pharmacol Methods.* 1988;20(2):161–167. DOI: 10.1016/0160-5402(88)90076-9.
32. Carmeliet P, Stassen JM, Van Vlaenderen I, et al. Adenovirus-mediated transfer of tissue-type plasminogen activator augments thrombolysis in tissue-type plasminogen activator-deficient and plasminogen activator inhibitor-1-overexpressing mice. *Blood.* 1997;90(4):1527–1534.
33. Lu HR, Lijnen HR, Stassen JM, et al. Comparative thrombolytic properties of bolus injections and continuous infusions of a chimeric (t-PA/u-PA) plasminogen activator in a hamster pulmonary embolism model. *Blood.* 1991;78(1):125–131.
34. Singh S, Hounq A, Reed GL. Releasing the brakes on the fibrinolytic system in pulmonary emboli: unique effects of plasminogen activation and  $\alpha$ 2-antiplasmin inactivation. *Circulation.* 2017;135(11):1011–1020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024421.
35. Murciano J-C, Medinilla S, Eslin D, et al. Prophylactic fibrinolysis through selective dissolution of nascent clots by tPA-carrying erythrocytes. *Nat Biotechnol.* 2003;21(8):891–896. DOI: 10.1038/nbt846.
36. Hu W, Narasaki R, Nishimura N, et al. SMTP (*Stachybotrys microspora* triprenyl phenol) enhances clot clearance in a pulmonary embolism model in rats. *Thromb J.* 2012;10(1):2. DOI: 10.1186/1477-9560-10-2.
37. Dewerchin M, Lijnen HR, Stassen JM, et al. Effect of chemical conjugation of recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator with monoclonal antiplatelet antibodies on platelet aggregation and on plasma clot lysis in vitro and in vivo. *Blood.* 1991;78(4):1005–1018.
38. Lin X, Liang X-x, Tang J-j, et al. The effect of the fibrinolytic enzyme FIIa from *Agkistrodon acutus* venom on acute pulmonary thromboembolism. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(2):239–244. DOI: 10.1038/aps.2010.193.

39. Zhang Z, Meng Z, Wang Y. Correlations of inhaled NO with the cTnI levels and the plasma clotting factor in rabbits with acute massive pulmonary embolism. *Acta Cir Bras.* 2018;33(8):664–672. DOI: 10.1590/s0102-865020180080000002.
40. Evlakhov VI, Poyassov IZ, Ovsyannikov VI. Pulmonary microcirculation in experimental model of pulmonary thromboembolism under conditions of  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(3):313–316. DOI: 10.1007/s10517-019-04340-3.
41. Tang Z, Wang X, Huang J, et al. Gene expression profiling of pulmonary artery in a rabbit model of pulmonary thromboembolism. *PloS One.* 2016;11(10):e0164530. DOI: 10.1371/journal.pone.0164530.
42. Li S-q, Yun J, Xue F-b, et al. Comparative proteome analysis of serum from acute pulmonary embolism rat model for biomarker discovery. *J Proteome Res.* 2007;6(1):150–159. DOI: 10.1021/pr0603102.
43. Witt W, Baldus B, Bringmann P, et al. Thrombolytic properties of *Desmodus rotundus* (vampire bat) salivary plasminogen activator in experimental pulmonary embolism in rats. *Blood.* 1992;79(5):1213–1217.
44. Runyon MS, Gellar MA, Sanapareddy N, et al. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats. *Thromb J.* 2010;8:3. DOI: 10.1186/1477-9560-8-3.
45. Chun C, Yang W, Xueding C, et al. Resveratrol downregulates acute pulmonary thromboembolism-induced pulmonary artery hypertension via p38 mitogen-activated protein kinase and monocyte chemoattractant protein-1 signaling in rats. *Life Sci.* 2012;90(19–20):721–727. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.008.
46. Deng C, Wu D, Yang M, et al. Expression of tissue factor and forkhead box transcription factor O-1 in a rat model for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):520–528. DOI: 10.1007/s11239-016-1413-9.
47. Li XK, Lijnen HR, Nelles L, et al. Biochemical and biologic properties of rt-PA del (K296-G302), a recombinant human tissue-type plasminogen activator deletion mutant resistant to plasminogen activator inhibitor-1. *Blood.* 1992;79(2):417–429.
48. Zhang J-X, Chen Y-L, Zhou Y-L, et al. Expression of tissue factor in rabbit pulmonary artery in an acute pulmonary embolism model. *World J Emerg Med.* 2014;5(2):144–147. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2014.02.012.
49. Evlakhov VI, Poyassov IZ, Shaidakov EV. Peculiarities of blood flow changes in venae cavae during experimental pulmonary embolism. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(6):759–762. DOI: 10.1007/s10517-016-3503-2.
50. Bouchacourt JP, Riva J, Grignola JC. Pulmonary hypertension attenuates the dynamic preload indicators increase during experimental hypovolemia. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):35. DOI: 10.1186/s12871-017-0329-z.
51. Yu D, Wang Y, Yu Y, et al. Acute beneficial effects of sodium nitroprusside in a rabbit model of massive pulmonary embolism associated with circulatory shock. *Am J Pathol.* 2018;188(8):1768–1778. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.04.014.
52. Burke SJ, Annapragada A, Hoffman EA, et al. Imaging of pulmonary embolism and t-PA therapy effects using MDCT and liposomal iohexol blood pool agent: preliminary results in a rabbit model. *Acad radiol.* 2007;14(3):355–362. DOI: 10.1016/j.acra.2006.12.014.
53. Liu W, Zhang Y, Lu L, et al. Expression and correlation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) with pulmonary artery remodeling and right ventricular hypertrophy in experimental pulmonary embolism. *Med Sci Monit.* 2017;23:2083–2088. DOI: 10.12659/msm.900354.
54. Arias-Loza P-A, Jung P, Abeßer M, et al. Development and characterization of an inducible rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Hypertension.* 2016;67(5):1000–1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07247.
55. Zagorski J, Debelak J, Gellar M, et al. Chemokines accumulate in the lungs of rats with severe pulmonary embolism induced by polystyrene microspheres. *J Immunol.* 2003;171(10):5529–5536. DOI: 10.4049/jimmunol.171.10.5529
56. Zagorski J, Gellar MA, Obratsova M, et al. Inhibition of CINC-1 decreases right ventricular damage caused by experimental pulmonary embolism in rats. *J Immunol.* 2007;179(11):7820–7826. DOI: 10.4049/jimmunol.179.11.7820.
57. Watts JA, Marchick MR, Gellar MA, et al. Up-regulation of arginase II contributes to pulmonary vascular endothelial cell dysfunction during experimental pulmonary embolism. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(4):407–413. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.01.009.
58. Zagorski J, Marchick MR, Kline JA. Rapid clearance of circulating haptoglobin from plasma during acute pulmonary embolism in rats results in HMOX1 up-regulation in peripheral blood leukocytes. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):389–396. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03704.x.
59. Riegger GA, Hoferer P. A new experimental model for measurement of pulmonary arterial haemodynamic variables in conscious rats before and after pulmonary embolism and during general anaesthesia. *Cardiovasc Res.* 1990;24(4):340–344. DOI: 10.1093/cvr/24.4.340.
60. Courtney DM, Watts JA, Kline JA. End tidal CO<sub>2</sub> is reduced during hypotension and cardiac arrest in a rat model of massive pulmonary embolism. *Resuscitation.* 2002;53(1):83–91. DOI: 10.1016/s0300-9572(01)00504-4.
61. Cuenoud HF, Joris I, Majno G. Ultrastructure of the myocardium after pulmonary embolism. A study in the rat. *Am J Pathol.* 1978;92(2):421–458.
62. Palei ACT, Zaneti RAG, Fortuna GM, et al. Hemodynamic benefits of matrix metalloproteinase-9 inhibition by doxycycline during experimental acute pulmonary embolism. *Angiology.* 2005;56(5):611–617. DOI: 10.1177/000331970505600513.
63. Souza-Costa DC, Figueiredo-Lopes L, Alves-Filho JC, et al. Protective effects of atorvastatin in rat models of acute pulmonary embolism: involvement of matrix metalloproteinase-9. *Crit Care Med.* 2007;35(1):239–245. DOI: 10.1097/01.CCM.0000251638.67104.C3.
64. Neto-Neves EM, Brown MB, Zaretskaia MV, et al. Chronic embolic pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism and vascular endothelial growth factor inhibition. *Am J Pathol.* 2017;187(4):700–712. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.12.004.
65. Karpov AA, Anikin NA, Cherepanov DE, et al. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats, caused by repeated intravenous administration of biodegradable microspheres from sodium alginate. Regional blood circulation

- and microcirculation. 2019;18(1): 86–95. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95. In Russian [Карпов А.А., Аникин Н.А., Черепанов Д.Е. и др. Модель хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у крыс, вызванная повторным внутривенным введением биodeградируемых микросфер из альгината натрия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(1):86–95. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95].
66. Mata JF, Bozlar U, Mugler 3<sup>rd</sup> JP, et al. Time-resolved and high-resolution MRA in a rabbit model of pulmonary embolism at 7 T: preliminary results. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(1):139–145. DOI: 10.1016/j.mri.2009.06.005.
67. Keilholz SD, Bozlar U, Fujiwara N, et al. MR diagnosis of a pulmonary embolism: comparison of P792 and Gd-DOTA for first-pass perfusion MRI and contrast-enhanced 3D MRA in a rabbit model. *Korean J Radiol*. 2009;10(5):447–454. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.5.447.
68. Chai X, Zhang L-J, Yeh BM, et al. Acute and subacute dual energy CT findings of pulmonary embolism in rabbits: correlation with histopathology. *Br J Radiol*. 2012;85(1013):613–622. DOI: 10.1259/bjr/67661352.
69. Zhang LJ, Wang ZJ, Lu L, et al. Feasibility of gadolinium-enhanced dual energy CT pulmonary angiography: a pilot study in rabbits. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(7):1069–1080. DOI: 10.1007/s10554-010-9755-4.
70. Zhang LJ, Chai X, Wu SY, Zhao YE, Hu XB, Hu YX, et al. Detection of pulmonary embolism by dual energy CT: correlation with perfusion scintigraphy and histopathological findings in rabbits. *European radiology*. 2009;19(12):2844–2854. DOI: 10.1007/s00330-009-1518-z.
71. Zhou B, Sun G, Mei F, et al. The effects of low-molecular-weight heparin on lung and pulmonary artery injuries in acute pulmonary embolism rat model via platelet-derived growth factor- $\beta$ . *Saudi Pharm J*. 2017;25(4):564–569. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.04.024.
72. Deng C, Zhong Z, Wu D, et al. Role of FoxO1 and apoptosis in pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2017;7(1):2270. DOI: 10.1038/s41598-017-02007-5.
73. Deng C, Wu D, Yang M, et al. The role of tissue factor and autophagy in pulmonary vascular remodeling in a rat model for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res*. 2016;17(1):65. DOI: 10.1186/s12931-016-0383-y.
74. Li C-y, Deng W, Liao X-q, et al. The effects and mechanism of ginsenoside Rg1 on myocardial remodeling in an animal model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Med Res*. 2013;18(1):16. DOI: 10.1186/2047-783X-18-16.
75. Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000772. DOI: 10.1161/JAHA.113.000772.
76. Alagpulinsa DA, Cao JLL, Driscoll RK, et al. Alginate-microencapsulation of human stem cell-derived  $\beta$  cells with CXCL12 prolongs their survival and function in immunocompetent mice without systemic immunosuppression. *Am J Transplant*. 2019;19(7):1930–1940. DOI: 10.1111/ajt.15308.
77. Karpov AA, Puzanov MV, Ivkin DYU, et al. Non-inferiority of microencapsulated mesenchymal stem cells to free cells in cardiac repair after myocardial infarction: A rationale for using paracrine factor(s) instead of cells. *Int J Exp Pathol*. 2019;100(2):102–113. DOI: 10.1111/iep.12312.
78. Levit RD, Landazuri N, Phelps EA, et al. Cellular encapsulation enhances cardiac repair. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):e000367. DOI: 10.1161/JAHA.113.000367.
79. Karpov AA, Lomakina AM, Cherepanov DE, et al. A method for modeling chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Patent on the application #2018119575, 28.05.2018. In Russian [Карпов А.А., Ломакина А.М., Черепанов Д.Е. и др. Способ моделирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Патент по заявке № 2018119575 от 28.05.2018 г.].
80. Yun X, Chen Y, Yang K, et al. Upregulation of canonical transient receptor potential channel in the pulmonary arterial smooth muscle of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension rat model. *Hypertens Res*. 2015;38(12):821–828. DOI: 10.1038/hr.2015.80.

#### Информация об авторах:

Карпов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;

Смирнов Сергей Сергеевич, лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, клинический ординатор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шиленко Леонид Алексеевич, студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плиско Григорий Алексеевич, младший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;

Кротова Наталья Владиславовна, студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Ваулина Дария Дмитриевна, младший научный сотрудник НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник ИМЧ РАН.

#### Author information:

Karpov Andrei A., PhD, Head of Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor of the Department of Pathology of Almazov National Medical Research Centre; Researcher, Center for Experimental Pharmacology Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

Smirnov Sergey S., Research Laboratory Assistant, Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre; Clinical Resident, Department of Traumatology and Orthopedics, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Shilenko Leonid A., Student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Plisko Grigory A., Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

Krotova Natalia V., Student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vaulina Daria D., Junior Researcher, Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Bechterev Institute of Human brain.