



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

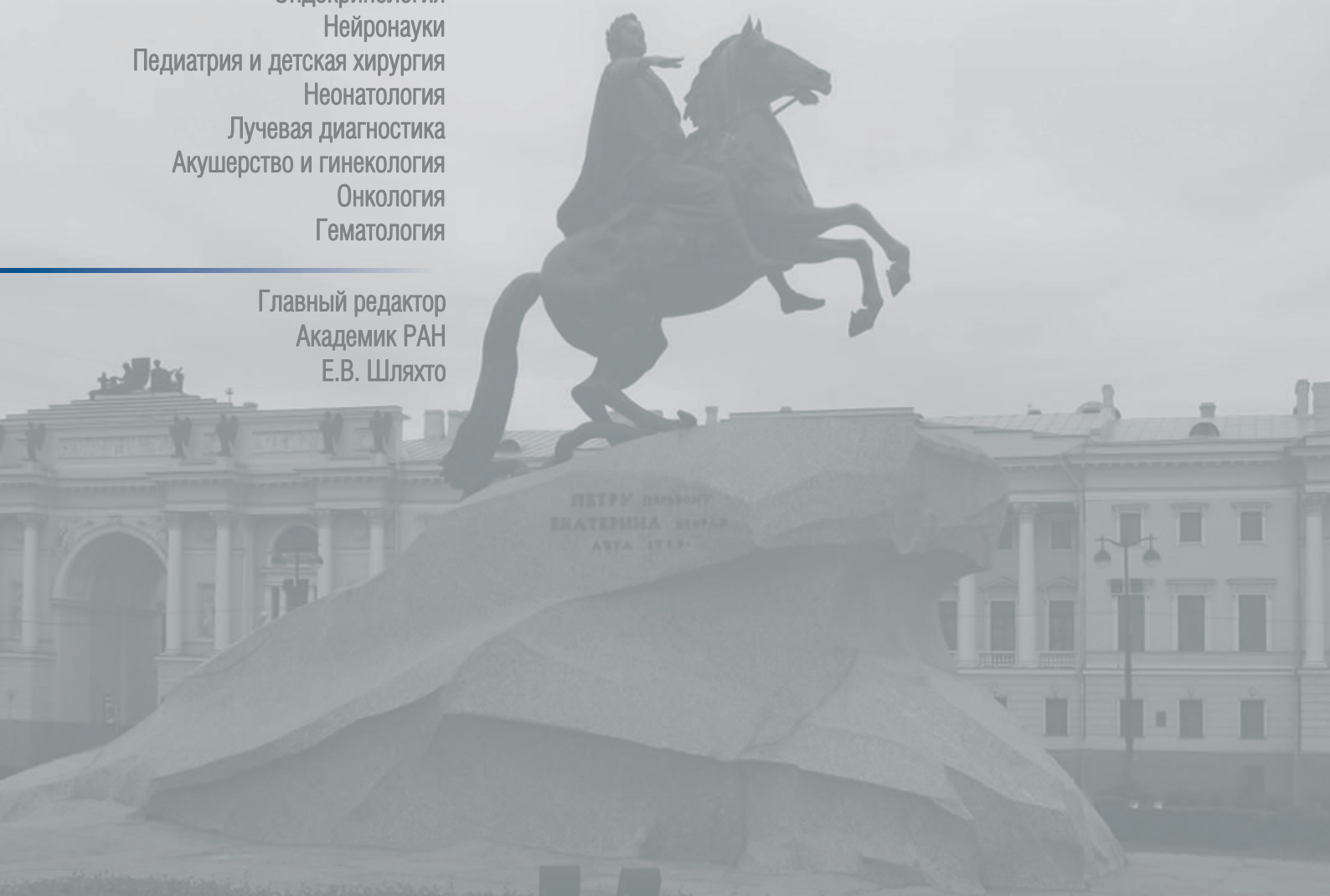
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 11 № 6 / 2024

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 11 № 6 / 2024

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

**УЧРЕДИТЕЛЬ: Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ISSN 2311–4495 (печатная версия)
ISSN 2410–5155 (электронная версия)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Петриченко А. К.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (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 — 1000 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректра — А. В. Медведева

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

Телефон: +7(812)702–37–16

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»

Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: buleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2024.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Выход в свет 10.01.2025. Свободная цена

18+

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

ISSN 2311-4495 (printed)
ISSN 2410-5155 (online)



EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

TECHNICAL EDITOR

Anastasia Petrichenko

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (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)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochernykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. 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 1000 copies.

Distribution to specialists.

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

Publisher: FOUNDATION «ALMAZOV FOUNDATION»

Address of editorial office and publishing house:

197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

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

Printed by Typography Print24 LLC

5 Samoilova street, St. Petersburg

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription — **e-mail:** bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2024.

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.

Published January 10, 2025. Open price

18+

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

472 Демченко Е. А., Алферова Л. С., Яковлева Е. В., Помешкина С. А., Васичкина Е. С.
ВЛИЯНИЕ УСТАНОВОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРЕДТЕСТОВОЙ ИНСТРУКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА С 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ У ШКОЛЬНИКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

ПЕДИАТРИЯ

483 Наумова К. М., Андреева Л. С., Санников А. Л., Рябоконь И. И.
АНАЛИЗ ФЕТОИНФАНТИЛЬНЫХ ПОТЕРЬ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

491 Рыжков И. А., Васютина М. Л., Долгих В. Т., Каземирчук М. С., Кузовлев А. Н., Мурашова Л. А., Балабанова К. М., Силачев Д. Н., Соловьева В. В., Седько В. А., Корнюшенков Е. А.
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНЕСТЕЗИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

522 Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А., Мясникова А. А., Федоренко А. А.
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОКСИТОЦИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

532 Ковалева А. А., Краснова О. А., Неганова И. Э.
РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОСТЕОБЛАСТОВ И ОСТЕОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ *IN VIVO* И В ХОДЕ ПРОЦЕССА ОСТЕОДИФФЕРЕНЦИРОВКИ *IN VITRO* В КЛЮЧЕ ДАЛЬНЕЙШИХ ПЕРСПЕКТИВ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ

546 Омеляновский В. В., Мухортова П. А., Зинадинов С. И., Слабикова А. А., Крехтунова Л. О., Рукавицына Н. П., Рягина В. А., Кингшотт А. А., Тепцова Т. С., Богданова В. О.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМ СКАНИРОВАНИЯ ГОРИЗОНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ И БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

562 Кутелев Г. Г., Парфенов С. А., Сапожников К. В., Лазарев А. А., Кузин А. А., Глушаков Р. И., Самохин С. О.
ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

CONTENT

CARDIOVASCULAR DISEASE

- 472** Elena A. Demchenko, Lyubov S. Alferova, Elena V. Yakovleva, Svetlana A. Pomeschkina, Elena S. Vasichkina
THE INFLUENCE OF THE PRE-TEST INSTRUCTION CONTENT ON THE RESULT OF THE SIX-MINUTE WALK TEST IN SCHOOLCHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

PEDIATRICS

- 483** Ksenia M. Naumova, Lada S. Andreeva, Anatoly L. Sannikov, Ilya I. Ryabokon
AN ANALYSIS OF FETOINFANTILE LOSSES IN THE KOMI REPUBLIC

PAIN, CRITICAL CARE AND ANESTHESIA

- 491** Ivan A. Ryzhkov, Marina L. Vasyutina, Vladimir T. Dolgikh, Marina S. Kazemirchuk, Artem N. Kuzovlev, Lada A. Murashova, Kseniia M. Balabanova, Denis N. Silachev, Varvara V. Soloveva, Vera A. Sedko, Evgeny A. Korniyushenkov
LABORATORY ANIMALS ANESTHESIA RECOMMENDATIONS FOR BIOMEDICAL RESEARCH PURPOSES

ORIGINAL RESEARCH

- 522** Anastasia D. Starchenko, Yulia V. Liskova, Alexander A. Stadnikov, Anastasia A. Myasnikova, Anastasia A. Fedorenko
CARDIOMETABOLIC EFFECTS OF OXYTOCIN IN MODELING THE DIABETIC PHENOTYPE OF CHRONIC HEART FAILURE

REGENERATIVE MEDICINE

- 532** Anastasiia A. Kovaleva, Olga A. Krasnova, Irina E. Neganova
THE ROLE OF THE INTERACTION OF OSTEOBLASTS AND OSTEOCYTES *IN VIVO* AND DURING THE PROCESS OF OSTEODIFFERENTIATION *IN VITRO* IN THE KEY OF FURTHER PROSPECTS OF APPLICATION FOR THE PURPOSES OF REGENERATIVE MEDICINE

METHODICS

- 546** Vitaliy V. Omelyanovskiy, Polina A. Mukhortova, Sait I. Zinadinov, Aleksandra A. Slabikova, Lika O. Krekhtunova, Nadezhda P. Rukavitsyna, Veronika A. Ryagina, Anastasiia A. Kingshott, Tatiana S. Teptsova, Valeriia O. Bogdanova
INTERNATIONAL EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF HORIZON SCANNING SYSTEMS FOR IDENTIFYING INNOVATIVE HEALTH TECHNOLOGIES

BIOENGINEERING AND BIOINFORMATIC TECHNOLOGIES

- 562** Gennady G. Kutelev, Sergei A. Parfenov, Kirill V. Sapozhnikov, Andrey A. Lazarev, Aleksandr A. Kuzin, Ruslan I. Glushakov, Simon O. Samokhin
APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES IN CARDIOVASCULAR DISEASE DETECTION AND MANAGEMENT

ВЛИЯНИЕ УСТАНОВОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРЕДТЕСТОВОЙ ИНСТРУКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА С 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ У ШКОЛЬНИКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Демченко Е. А., Алферова Л. С., Яковлева Е. В.,
Помешкина С. А., Васичкина Е. С.

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

Контактная информация:

Демченко Елена Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 04.11.2024
и принята к печати 20.11.2024

Резюме

Актуальность. Тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) — широкодоступный инструмент оценки функционального статуса пациентов и выбора параметров физических тренировок. Пройденная дистанция является основным результатом ТШХ, однако на этот показатель влияет очень много факторов. **Цель.** Оценка влияния различных предтестовых инструкций на результат ТШХ у школьников с врожденными пороками сердца. **Материалы и методы.** 67 пациентам с оперированными врожденными пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью (7–16 лет, 59,5 % — мальчики) проведено 2 ТШХ с разными инструкциями по выполнению. 1. Тест «Дальше» (ТД): ставилась цель пройти за 6 минут как можно большее расстояние. 2. Тест «Быстрее и дальше» (ТБД): пациенту давалась инструкция идти как можно быстрее, чтобы преодолеть за 6 минут как можно большее расстояние. Последовательность тестов была случайной. **Результаты.** Дистанция ТБД была больше, чем в ТД, у 79,2 % обследованных, составив 580 м и 505 м ($p < 0,0001$), или 79 % и 69 % от должной ($p < 0,0001$), в ТБД и ТД соответственно. ЧСС в первые 10 сек. после физической нагрузки у 89,6 % пациентов была выше в ТБД — 126 уд/мин, в ТД — 104 уд/мин ($p < 0,0001$), или 60,2 % и 50,3 % от максимальной ЧСС. Прирост ЧСС составил 40 уд/мин и 15 уд/мин, или 31,1 % и 12,9 % резерва ЧСС в ТБД и ТД, $p < 0,0001$. **Заключение.** Инструкция идти «как можно быстрее, чтобы пройти как можно большее расстояние» увеличивает дистанцию ТШХ и повышает информативность теста в отношении оценки функционального состояния пациента и формирования программы физической реабилитации.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дети, сердечная недостаточность, тест с 6-минутной ходьбой, физическая активность, физическая реабилитация

Для цитирования: Демченко Е.А., Алферова Л.С., Яковлева Е.В. и др. Влияние установочного содержания предтестовой инструкции на результат теста с 6-минутной ходьбой у школьников с врожденными пороками сердца. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 472-482. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-472-482. EDN: FWWZKW

THE INFLUENCE OF THE PRE-TEST INSTRUCTION CONTENT ON THE RESULT OF THE SIX-MINUTE WALK TEST IN SCHOOLCHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Elena A. Demchenko, Lyubov S. Alferova, Elena V. Yakovleva, Svetlana A. Pomeschkina, Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena A. Demchenko,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: demchenko@almazovcentre.ru

Received 04 November 2024; accepted
20 November 2024

Abstract

Background. The 6-minute walk test (6MWT) is a widely used instrument for assessing the patient's functional status and selecting parameters of physical training. The distance covered in 6 minutes is the main result of 6MWT, however, this indicator is influenced by many factors: age, gender, weight, height of the patient, the methodology of the test. **Objective.** To assess the influence of various pre-test instructions on the distance value covered during the 6MWT by schoolchildren with congenital heart defects. **Material and methods.** 67 patients with corrected congenital heart defects and congestive heart failure aged 12.8 (7–16) years were included, 59.5 % were boys. Everyone underwent two 6MWT with different instructions for implementation. Test 1: the patient was given the goal to walk the maximum possible distance in 6 minutes (the “Further” test — FT). Test 2: The patient was instructed to walk as fast as possible in order to cover the maximum possible distance in 6 minutes (the “Faster and Further” test — FFT). The sequence of tests was random. **Results.** The distance covered in FFT was greater than in FT in 79.2 % of the surveyed, amounting to 505 [439; 570] meters and 580 [507; 648] meters ($p < 0.0001$) or 69 [57; 79] % and 79 [70; 87] % of the required values ($p < 0.0001$) respectively for FT and FFT tests. The heart rate measured in the first 10 seconds after physical activity in 89.6 % of patients was higher in FFT — 126 [110–139] BPM, in FT — 104 [92–120] BPM ($p < 0.0001$) or 60.2 [53.2; 67.5] % and 50.3 [44.5; 56.7] % of the maximum calculated heart rate (220-age). The increase in heart rate was 40 [25; 48] BPM and 15 [10; 28] BPM or 31.1 [20.1; 41.7] % and 12.9 % [8.8; 22.8] of the heart rate reserve, respectively, in the FT and FFT groups, $p < 0.0001$. **Conclusion.** The instruction to walk “as fast as possible in order to cover as much distance as possible” increases the distance of the 6MWT by increasing the intensity of physical effort without reducing the safety of the study. This increases the informativeness of the test in assessment the patient's functional status and the formation of a physical rehabilitation program.

Key words: children, congenital heart disease, heart failure, physical activity, physical rehabilitation, six-minute walk test

For citation: Demchenko EA, Alferova LS, Yakovleva EV, et al. The influence of the pre-test instruction content on the result of the six-minute walk test in schoolchildren with congenital heart defects. *Translational Medicine*. 2024; 11(6): 472-482. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-472-482. EDN: FWWZKW

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, ТБД — тест «Быстрее и дальше», ТД — тест «Дальше», ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) — это простой, безопасный, не требующий сложного оборудования и хорошо зарекомендовавший себя инструмент оценки функциональной способности к физической нагрузке у людей с различными кардиореспираторными заболеваниями [1]. В 2002 году Американское торакальное общество (ATS) разработало и опубликовало рекомендации по проведению теста [2], а в 2014 году совместно с Европейским респираторным обществом — систематический обзор [3] и технический стандарт — описание стандартной операционной процедуры проведения теста [4] для возможности сравнения результатов исследований в глобальном масштабе.

Пройденная за 6 мин. дистанция является основным результатом тестирования, имеет высокую прогностическую ценность при ряде сердечно-легочных заболеваний, может быть использована для выбора параметров физических тренировок и оценки динамики физической работоспособности пациентов [1–5]. Однако на этот показатель влияет очень много факторов, в частности, возраст, пол, вес, рост обследуемого. Кроме того, тест очень чувствителен даже к небольшим изменениям методологии его проведения, включая расположение и длину дорожек, количество проведенных тестов, использование поощрений во время тестирования [4, 6]. Стандартной процедурой считается проведение ТШХ в помещении, на твердой ровной поверхности, с использованием прямой дорожки длиной 30 м, с разметкой маршрута; тестируемому предлагается пройти за 6 мин. как можно большее расстояние, в конце каждой минуты используются типовые ободряющие фразы [4, 6].

В последние два десятилетия ТШХ все чаще применяется у детей с хроническими заболеваниями. При врожденных пороках сердца тест позволяет оценить исходный функциональный статус ребенка и его динамику в процессе реализации программы кардиореабилитации [7, 8]. Несмотря на описанные рядом авторов особенности результатов ТШХ у детей и подростков [9, 10], на сегодняшний день отсутствуют стандартизированные протоколы проведения ТШХ в педиатрии и общепринятые критерии оценки изменений его показателей при повторном тестировании, а отсутствие

национальных референсных значений ощутимо затрудняет корректную трактовку получаемых данных [11].

В отличие от тестов с навязанным извне темпом и ритмом ходьбы (в англоязычной литературе — *externally paced*), например, при проведении 6-минутного теста на тредмиле, ТШХ является тестом, при выполнении которого темп и ритм ходьбы пациент задает себе самостоятельно (*self-paced test*). При этом стандартной операционной процедурой в настоящее время не предусмотрены инструкции пациенту по скорости ходьбы, определяется только цель: пройти за 6 мин. как можно большее расстояние [4].

В публикации N. A. Weig и коллег (2013) отмечается, что влияние на результат ТШХ конкретных инструкций пациенту по выполнению теста не известно. Однако в исследовании этих авторов, в котором стандартная инструкция пройти «как можно дальше» в случайном порядке заменялась на «как можно быстрее», «в обычном темпе» или «неторопливо» (в спокойном темпе), показано, что изменение формулировки с «дальше» на «быстрее» способствовало более эффективному использованию усилий и увеличению пройденной дистанции на 41,5–66,5 м (ср. — 52,7 м), $p < 0,001$ [12]. Стимулирование пациентов к еще более быстрому темпу ходьбы (замена «быстро» на «очень быстро», «стремительно») сопровождалось еще большим увеличением пройденной дистанции, при этом большее число лиц достигали субмаксимального уровня нагрузки, что и было целью тестирования [13].

Вполне возможно, что модификация инструкции по проведению ТШХ может привести к повышению точности и воспроизводимости теста, тем самым повысив его полезность для клинической и исследовательской практики, в том числе и у детей.

Цель исследования: оценка влияния различных предтестовых инструкций на размер дистанции, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой в группе пациентов с оперированными ВПС и хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 67 пациентов с оперированными врожденными пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью, которые проходили обследование и лечение в отделении детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с января 2022 года по июль 2024 года.

Критерии включения пациентов в исследование:

- коды диагнозов в соответствии с МКБ-10: Q 20–28;
- возраст: 7–17 лет включительно;
- пол: мужской и женский;
- наличие ХСН 1–3 ФК;
- стабильное течение ХСН;
- оптимальная медикаментозная терапия не менее 4 недель до включения;
- оперативное лечение ВПС не ранее, чем за 12 недель до включения;
- способность к выполнению теста с 6-минутной ходьбой;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании пациентом и/или его законным представителем.

Критерии не включения пациента в исследование:

- ХСН 4 ФК;
- уровень гемоглобина менее 110 г/л;
- наличие сопутствующих заболеваний (психических расстройств, тяжелой неврологической патологии или др.), препятствующих выполнению теста с физической нагрузкой;
- наличие противопоказаний для проведения теста с физической нагрузкой;
- отказ пациента или законного представителя от участия в исследовании.

Средний возраст пациентов составил 12,8 года (от 7 до 16 лет). В возрасте от 7 до 10 лет включительно находились 15 детей, от 11 до 14 лет — 32 ребенка, от 15 до 17 лет — 20 человек.

Среди включенных в исследование преобладали мальчики (59,5 %).

У всех пациентов проведен сбор и анализ жалоб, данных анамнеза, оценен клинический статус с определением класса ХСН, выполнены лабораторное и инструментальные обследования (эхокардиография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, нагрузочные пробы).

В структуре ВПС преобладали: изолированная коарктация аорты (16 человек, 24 %), клапанные пороки (14 человек, 21 %), транспозиция магистральных артерий (5 человек, 7,5 %), изолированные дефекты перегородок (4 человека, 6 %), атриовентрикулярная коммуникация (3 человека, 4,5 %), тотальный аномальный дренаж легочных вен (3 человека, 4,5 %), тетрада Фалло (2 человека, 3 %). Кроме того, в группу исследования были включены 10 пациентов (15 %) с унiventрикулярной гемодинамикой (из них 6 пациентов, или 9 % с синдромом гипоплазии левых отделов сердца)

и 10 больных (15 %) со сложными и сочетанными ВПС. У 5 человек (7,5 %) имелись сердечные аномалии в структуре генетического синдрома.

Количество перенесенных кардиохирургических вмешательств варьировало от 1 до 5. На момент последнего этапа хирургической коррекции — радикальной процедура была признана у 57 (85,1 %) пациентов, носила паллиативный характер — в 10 (14,9 %) случаях.

Средний возраст на момент последнего этапа кардиохирургического вмешательства составил 7,4 месяца (0–186 месяцев). Длительность наблюдения от момента завершающей операции до момента настоящего обследования составила 91 месяц (4–281 месяц).

Распределение функционального класса ХСН по NYHA среди пациентов было следующим: I ФК — 19 человек (28,4 %), II ФК — 43 (64,1 %), III ФК — 5 (7,5 %).

Среди осложнений наиболее часто наблюдались нарушения сердечного ритма (21 пациент, 31 %) и проводимости (17 пациентов, 25 %; в т. ч. с искусственными водителями ритма — 7 пациентов, 10,4 %), ТЭЛА и тромбозы других локализаций (5 пациентов, 7,5 %).

У большинства пациентов (65 человек, 97 %) имели место сопутствующие заболевания, в том числе множественные (с вовлечением более 3 систем) у 20 детей (30 %).

В структуре жалоб преобладали утомляемость (24 пациента, 36 %), одышка (17 пациентов, 25,3 %), снижение толерантности к физической нагрузке (12 пациентов, 17,9 %), боли в сердце (9 пациентов, 13,4 %), пресинкопе (9 пациентов, 13,4 %), сердцебиения (8 пациентов, 11,9 %).

Всем пациентам проведена оценка физического развития центильным методом и методом сигмальных отклонений. У 41 человека (61,2 %) отмечены средние показатели физического развития, у 2 (3 %) — очень низкое физическое развитие, у 1 (1,5 %) — ниже среднего, у 10 (14,9 %) — выше среднего, у 6 (9 %) — высокое, у 7 (10,4 %) — очень высокое. Среди всей группы пациентов средний рост составил 154 см, вес 43 кг, индекс массы тела — 17 кг/м² с выраженной вариабельностью центильных величин. Дефицит веса был выявлен в 2 случаях (3 %), избыток массы тела — в 5 (7,5 %), ожирение — в 11 случаях (16,4 %). Задержка роста не наблюдалась ни у одного из пациентов. В 10 случаях (14,9 %) была выявлена высокорослость.

По результатам лабораторного исследования у 28 пациентов обнаружено повышение уровня лактата в покое (от 2,3 до 3,8 ммоль/л), у 9 — КФК-МВ (от 27 до 62,3 Ед/л), умеренное повыше-

ние уровня тропонина I (от 0,005 до 0,008 нг/мл) отмечено у 4 пациентов, значение NTproBNP (от 126 до 1009 пг/мл) было повышено у 8 детей.

По данным ЭхоКГ: снижение сократительной функции ЛЖ отмечено у 7 пациентов (ФВ от 37 до 53 % по Симпсон), снижение FAC не зарегистрировано.

В соответствии с целью данного исследования, каждому пациенту было проведено 2 теста с физической нагрузкой — 6-минутной ходьбой с разными инструкциями по выполнению. Тест 1: пациенту ставилась цель пройти максимально возможное расстояние за 6 мин. (условное название теста «Дальше» — ТД). Тест 2: пациенту давалась инструкция идти как можно быстрее, чтобы пройти максимально возможное расстояние за 6 мин. (условное название теста «Быстрее и Дальше» — ТБД). Последовательность тестов (ТД или ТБД) определялась случайным образом; 33 человека в качестве первого теста выполнили ТД, 34 человека, соответственно, — ТБД. Тесты выполнялись одним и тем же врачом, в 2 последовательных дня, в одно и то же время (с 11:00 до 11:30), не ранее, чем через 2 часа после приема пищи. Всем пациентам объяснялось, что нельзя бежать или перемещаться перебежками; в случае необходимости (выраженная одышка, головокружение, непреодолимая сла-

бость, предобморочное состояние и т. д.), можно замедлить темп ходьбы или остановиться, прислониться к стене и отдохнуть, сколько потребуется для улучшения самочувствия, после чего возможно продолжить движение.

Перед началом теста проверялось, одет ли пациент в удобную одежду и обувь; всем пациентам проводилось измерение АД, частоты пульса, сатурации. Во время теста осуществлялся непрерывный мониторинг сатурации, самочувствия пациента, появления внешних признаков плохой переносимости физической нагрузки. Врач-исследователь сопровождал пациента, находясь на расстоянии 1–2 м за ним, чтобы не форсировать темп движения, и в конце каждой минуты произносил спокойным тоном стандартные поощрительно-мотивационные фразы, например: «Молодец, хорошо, продолжай».

Интенсивность симптомов, лимитирующих выполнение физической нагрузки, оценивалась по модифицированной шкале Борга [14, 15].

Пройденная за 6 мин. дистанция оценивалась (1) в абсолютных величинах (метры) — фактически пройденное расстояние с точностью до 1 м, и (2) в относительных (%) — процент соответствия должной величине. Нормативные (должные) показатели ТШХ рассчитывались персонально

Таблица 1. Оценка интенсивности физической нагрузки в зависимости от прироста ЧСС при проведении теста с 6-минутной ходьбой

Table 1. Assessment of the physical activity intensity depending on the increase in heart rate during the 6-minute walk test

Интенсивность нагрузки	Прирост ЧСС		
	абсолютное значение*, уд/мин	% резерва ЧСС [19, 20]	% ЧСС макс. [19, 20]
Очень низкоинтенсивная (очень легкая)	< 20	< 20	< 35
Низкоинтенсивная (легкая)	20–29	20–39	35–54
Среднеинтенсивная (умеренная)	30–59	40–59	55–69
Высокоинтенсивная (тяжелая)	60–99	60–84	70–89
Очень высокоинтенсивная (очень тяжелая)	≥ 100	85–99	90–99
Максимальная	≥ 100	≥ 100	≥ 100

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

* — прирост ЧСС на 10 уд/мин приравнивался к повышению потребления кислорода на 3,5 мл/мин/кг (1 MET).

для каждого обследуемого по формуле для лиц младше 18 лет [16]:

$$\text{ТШХ} = [4,63 \times \text{рост (см)}] - [3,53 \times \text{вес (кг)}] + [10,42 \times \text{возраст (лет)}] + 56,32 \text{ (м)}.$$

Интенсивность выполненной нагрузки определялась по выраженности адаптационного ответа ЧСС на физическое напряжение:

прирост ЧСС = ЧСС в первые 10 сек. после прекращения теста $\times 6$ – ЧСС покоя. Прирост ЧСС выражался как в абсолютных величинах (уд/мин), так и в относительных — в % от максимальной расчетной ЧСС и резерва ЧСС. Максимальная расчетная ЧСС (ЧСС макс.) определялась по формуле Haskell & Fox [17]: ЧСС макс = $[220 - \text{возраст (лет)}]$. Резерв ЧСС определялся по формуле Karvonen [18]: ЧСС резерв = $[220 - \text{возраст (лет)} - \text{ЧСС покоя (уд/мин)}]$.

Трактовка адаптационного ответа ЧСС на физическую нагрузку в контексте оценки ее интенсивности представлена в таблице 1.

Для оценки безопасности тестирования использовались следующие критерии: во время выполнения теста и в восстановительном периоде отсутствовали внешние признаки плохой переносимости физической нагрузки (бледность, синюшность или ярко выраженное покраснение кожных покровов, гипергидроз, нарушение ориентации или координации движений и др.); отсутствовал патофизиологический гемодинамический ответ на физическую нагрузку (снижение систолического АД относительно исходного > 10 мм рт. ст.; урежение пульса относительно исходного); интенсивность симптомов, спровоцированных физической нагрузкой, — не превышала 5 баллов по модифицированной шкале Борга и не нарастала после пре-

кращения теста; отсутствовали такие нежелательные явления, как десатурация на 5 % относительно исходного уровня, синкопальное состояние; во время тестирования, включая 10-минутный период восстановления, или отсроченно (до 24 ч.) не регистрировались нарушения ритма или проводимости сердца, отсутствовавшие до тестирования, не регистрировались дестабилизация ХСН, тромбоэмболия легочной артерии, летальный исход.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США). Нормальность распределения данных определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Наличие статистически значимых различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия при $p < 0,05$ считались достоверными. Для представления переменных использовалась медиана (Me) и процентиля [Q1 = 25-й процентиль, Q3 = 75-й процентиль].

Результаты

Медиана пройденного расстояния составила 580 [507; 648] м при выполнении ТБД и 505 [439; 570] м при выполнении ТД ($p < 0,0001$), что соответствовало 79 [70; 87] % и 69 [57; 79] % от должных величин для тестов ТБД и ТД соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 1).

Пройденное расстояние в ТБД было больше, чем в ТД, в 79,2 % случаев.

ЧСС в покое перед проведением обоих тестов не различалась: 88 [75; 96] уд/мин и 86 [77; 97] в тестах ТБД и ТД соответственно.

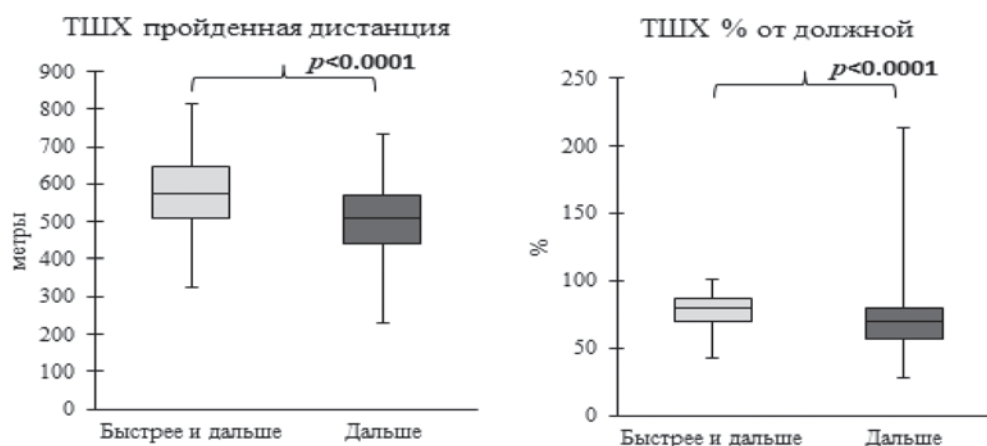


Рис. 1. Дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, в зависимости от предтестовой инструкции

Figure 1. The distance covered in the 6-minute walk test, depending on the pre-test instructions

ЧСС, измеренная в первые 10 сек. после физической нагрузки, у 89,6 % обследованных оказалась больше при проведении ТБД. В абсолютных единицах измерения эта ЧСС составила 126 [110; 139] уд/мин и 104 [92; 120] уд/мин ($p < 0,0001$), в относительных — 60,2 [53,2; 67,5] % и 50,3 [44,5; 56,7] % от максимальной расчетной ЧСС соответственно в тестах ТБД и ТД, $p < 0,0001$ (рис. 2).

Субмаксимальная ЧСС (≥ 75 % от максимальной расчетной ЧСС) достигнута только у 7 пациентов (10,5 %) и только в тесте ТБД. Еще у 6 человек в тесте ТБД была достигнута ЧСС, близкая к субмаксимальной (70,0–74,9 % от максимальной расчетной). В тесте ТД только у 1 пациента зафиксирована ЧСС, превышающая 70 % от ЧСС макс — 72,8 %.

Прирост ЧСС составил в абсолютных величинах 40 [25; 48] уд/мин и 15 [10; 28] уд/мин

($p < 0,0001$), в относительных — 31,1 [20,1; 41,7] % и 12,9 [8,8; 22,8] % от резерва ЧСС ($p < 0,0001$), соответственно в группах ТБД и ТД.

Описанная связь пройденной за 6 мин. дистанции и адаптационного ответа ЧСС на физическую нагрузку с предтестовой инструкцией не зависели от возраста обследованных (табл. 2).

Динамика сатурации в обеих группах не различалась: среднее значение SpO_2 исходно составило 98 %, на пике нагрузки — 97 %.

Лимитирующие выполнение физической нагрузки симптомы отметили 49 обследованных (73,1 %). Наиболее частыми жалобами были одышка (34 чел. — 69,4 %) и общая усталость, слабость (11 чел. — 22,5 %). Медиана интенсивности симптомов составила 2,9 балла по модифицированной шкале Борга.

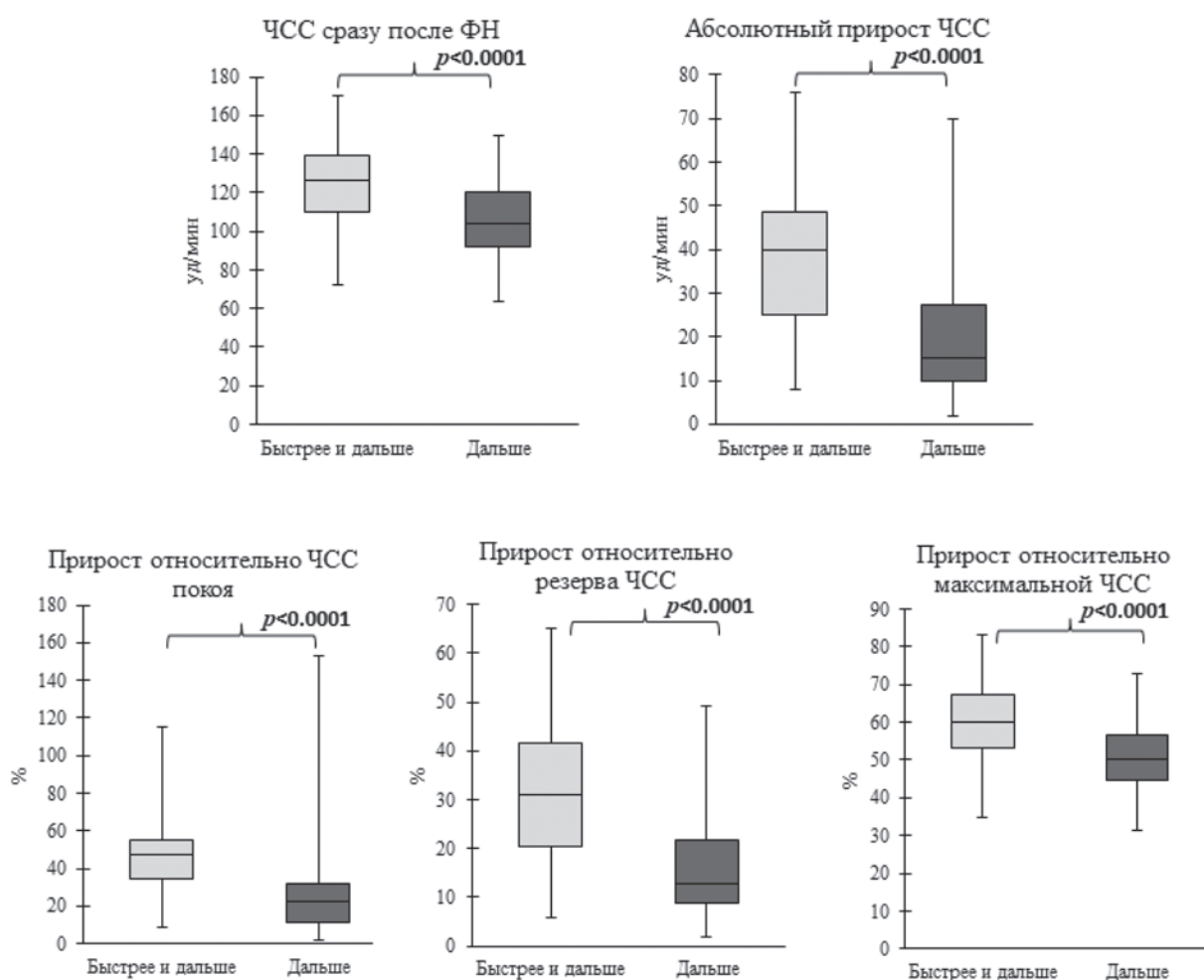


Рис. 2. Частота сердечных сокращений в первые 10 сек. после прекращения теста и показатели прироста ЧСС в абсолютных и относительных единицах измерения в зависимости от предтестовой инструкции

Figure 2. Heart rate in the first 10 seconds after the test finishing and heart rate increase in absolute and relative units of measurement, depending on the pre-test instructions

Таблица 2. Показатели теста с 6-минутной ходьбой в зависимости от предтестовой инструкции и возраста обследованных

Table 2. The 6-minute walk test parameters depending on the pre-test instructions and the age of the examined

Показатель ТШХ	7–10 лет (n = 15)			11–14 лет (n = 32)			15–17 лет (n = 20)		
	Быстрее и дальше	Дальше	p	Быстрее и дальше	Дальше	p	Быстрее и дальше	Дальше	p
Пройденная дистанция, м	518,0 [436,5; 578,5]	495,0 [417,5; 545,0]		580,0 [526,0; 651,0]	540,0 [443,7; 585,0]	0,0038	613,5 [483,7; 703,5]	490,0 [448,9; 520,6]	0,0105
Пройденная дистанция, % от должной	80,5 [73,0; 86,2]	73,8 [66,6; 83,8]		78,0 [70,5; 87,0]	70,3 [59,0; 77,2]	0,0039	75,8 [62,0; 88,7]	62,5 [55,8; 69,6]	0,0468
ЧСС сразу после ФН, уд/мин	123,0 [110,0; 133,0]	111,5 [101,7; 120,0]		126,0 [114,0; 140,5]	102,0 [92,0; 116,0]	0,0002	128,0 [108,2; 138,5]	105,5 [87,0; 119,2]	0,0034
Абсолютный прирост ЧСС, уд/мин	33,5 [24,7; 46,2]	16,5 [11,0; 34,0]	0,0478	42,0 [30,5; 53,5]	20,0 [13,0; 28,0]	< 0,0001	38,5 [23,2; 48,0]	11,5 [9,0; 28,0]	0,0027
Прирост относительно ЧСС покоя	39,0 [29,0; 46,0]	19,7 [11,2; 27,1]	0,0139	51,0 [43,0; 64,0]	24,0 [17,1; 32,1]	< 0,0001	45,0 [32,2; 53,2]	15,5 [9,9; 30,0]	0,0005
Прирост относительно резерва ЧСС	26,5 [20,0; 35,2]	14,3 [9,9; 28,1]	0,0457	34,0 [21,5; 42,5]	14,8 [10,5; 23,5]	< 0,0001	32,0 [18,7; 42,2]	10,0 [7,6; 22,6]	0,0026
Прирост относительно максимальной расчетной ЧСС	58,0 [52,0; 63,0]	52,5 [47,6; 56,5]	0,0456	60,3 [55,3; 67,8]	49,0 [44,2; 56,2]	< 0,0001	62,6 [52,9; 67,9]	51,6 [42,4; 58,5]	0,0034

Примечание: ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой; ФН — физическая нагрузка; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Ни у кого из включенных в исследование не было выявлено внешних признаков плохой переносимости физической нагрузки, десатурации более 5 % относительно уровня покоя, снижения систолического АД относительно исходного > 10 мм рт. ст., частота пульса сразу после прекращения теста у всех была выше исходной (в покое); интенсивность лимитирующих симптомов не превышала 5 баллов по модифицированной шкале Борга; отсутствовали (при выполнении теста, в восстановительном периоде и в течение 24 ч. после него) такие нежелательные явления, как синкопальное состояние, вновь развившиеся нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболия легочной артерии, дестабилизация ХСН, летальный исход.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что предтестовая инструкция «идти как можно быстрее, чтобы пройти за 6 минут как можно большее расстояние» по сравнению с инструкцией «пройти за 6 минут как можно большее расстояние» привела к увеличению пройденной дистанции у 79,2 % обследованных вне зависимости от их возраста; прирост составил 75 м и был статистически высоко достоверен ($p < 0,0001$). Этот результат согласуется с данными других авторов [12, 13], в исследования которых включались взрослые пациенты; аналогичных работ в педиатрии нами не найдено.

Можно предположить, что инструкция идти «как можно быстрее, чтобы пройти как можно

большее расстояние» воспринимается детьми и подростками как более конкретная и понятная установка, которая формулирует не только цель (пройти больше/дальше, что не вполне осязаемо при челночной ходьбе), но и ясное средство достижения этой цели («быстрее»), что облегчает выполнение полученного задания.

Закономерно, что пройденная дистанция относительно должной величины также оказалась выше в тесте ТБД (79 %) по сравнению с ТД (69 %), однако следует подчеркнуть то, что вне зависимости от инструкции она была значимо ниже должной. Это свидетельствует о сниженной физической работоспособности обследованных. Малоподвижный образ жизни является одной из причин сниженной физической работоспособности детей с корригированными пороками сердца [22], что подчеркивает актуальность их включения в программы физической реабилитации.

ЧСС, измеренная в первые 10 сек. после физической нагрузки, в тесте ТБД у 89,6 % обследованных оказалась выше, чем в тесте ТД ($p < 0,0001$). Субмаксимальная или близкая к субмаксимальной ЧСС (более 70 % от максимальной расчетной ЧСС) достигнута в 13 тестах ТБД (19,4 %) и лишь в 1 тесте ТД (1,5 %), при этом ЧСС ≥ 75 % от максимальной расчетной ЧСС достигнута только в тесте ТБД.

В тесте ТД максимальная зарегистрированная ЧСС (< 55 % от максимальной расчетной ЧСС) и величина прироста ЧСС (< 20 уд/мин относительно ЧСС покоя) соответствовали низкой интенсивности выполненной физической нагрузки (табл. 1). С учетом клинических данных и показателей теста ТБД, этот результат ТД не отражал истинную толерантность пациента к физической нагрузке и не мог быть использован для назначения параметров физической тренировки с целью повышения физической работоспособности, то есть ТД являлся малоинформативным.

В тесте ТБД максимальная зарегистрированная ЧСС (60,2 % от максимальной расчетной) и величина прироста ЧСС (+40 уд/мин относительно ЧСС покоя) соответствовали физической нагрузке средней интенсивности (табл. 1). Таким образом, интенсивность нагрузки, выполненной в тесте ТБД, была выше, чем в тесте ТД (ориентировочно на ≥ 2 МЕТ). Это свидетельствует о большей информативности теста ТБД, как соответствующего цели нагрузочного тестирования.

Тест с 6-минутной ходьбой — функциональный тест, концептуально выполняемый на субмаксимальном уровне с целью оценки толерантности к физической нагрузке и обоснованного выбора

параметров физической тренировки [23]. При невозможности достижения субмаксимальной ЧСС, выполняется симптом-лимитированный тест; учитывается характер и тяжесть лимитирующих симптомов, фиксируется достигнутая ЧСС, ассоциированная с их развитием; эти данные позволяют сформировать программу физической реабилитации и определить параметры физической тренировки. То есть при проведении ТШХ интенсивность физического усилия (скорость ходьбы) должна быть такой, чтобы привести либо к развитию лимитирующих симптомов (требующих снижения интенсивности или ограничивающих ее увеличение), либо к достижению ЧСС ≥ 75 % от максимальной ЧСС. Если один и тот же пациент в одинаковых условиях выполняет 2 теста и демонстрирует при этом разную толерантность к физической нагрузке, адекватным для оценки функционального статуса считается тест, в котором толерантность к физической нагрузке оказалась выше (в контексте данного исследования это тест ТБД).

Инструкция «идти как можно быстрее», приводя к интенсификации физического усилия, потенциально может повысить риск неблагоприятных событий во время исследования, однако в нашей работе не было зафиксировано ни одного нежелательного явления, связанного с выполнением нагрузочного теста ТБД.

Заключение

Проведенное исследование выявило сниженную физическую работоспособность детей и подростков школьного возраста с оперированными врожденными пороками сердца и стабильным течением хронической сердечной недостаточности преимущественно (92,5 %) I–II функционального класса (NYHA), что подчеркивает актуальность их включения в программы физической реабилитации.

Установочное содержание инструкции пациентам перед выполнением теста с 6-минутной ходьбой отчетливо влияет на его результат — пройденную дистанцию. По сравнению со стандартной инструкцией — установкой «пройти за 6 минут как можно большее расстояние», инструкция идти «как можно быстрее, чтобы пройти как можно большее расстояние» увеличивает дистанцию 6-минутной ходьбы за счет увеличения интенсивности физического усилия без снижения безопасности исследования. Это повышает информативность нагрузочного тестирования в отношении оценки функционального состояния пациента и формирования программы физической реабилитации.

Ограничения исследования

Максимальной ЧСС, достигнутой при выполнении теста, считалась ЧСС, измеренная после прекращения физической нагрузки, в раннем восстановительном периоде (первые 10 сек.).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 123021000148-2 «Разработка научно-обоснованных норм недельной двигательной активности у детей школьного возраста с хронической сердечной недостаточностью и тяжелыми врожденными пороками сердца». / The study was conducted as part of the state assignment No. 123021000148-2 "Development of scientifically-based standards of weekly physical activity in school-age children with chronic heart failure and severe congenital heart defects".

Список литературы / References

1. Ubuane PO, Animasahun BA, Ajiboye OA, et al. The historical evolution of the six-minute walk test as a measure of functional exercise capacity: a narrative review. *J Xiangya Med.* 2018; 3:40. DOI: 10.21037/jxym.2018.11.01.
2. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 1; 166:1; 111–7. DOI: 10.1164/ajrcrm.166.1.atl102. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 15; 193:10; 1185. DOI: 10.1164/rccm.19310erratum.
3. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014; 44:6; 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
4. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014; 44:6; 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
5. Bellet RN, Francis RL, Jacob JS, et al. Repeated six-minute walk tests for outcome measurement and exercise prescription in outpatient cardiac rehabilitation: a longitudinal study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92:9; 1388–1394. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.04.014.
6. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest.* 2020; 157:3; 603–611. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.014.
7. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med.* 2005; 26:9; 756–62. DOI: 10.1055/s-2004-830558.
8. Schaan CW, Macedo ACP, Sbruzzi G, et al. Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109:4; 357–367. DOI:10.5935/abc.20170125.
9. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007; 150:4; 395–9, 399.e1–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
10. Keil PMR, Scalco JC, Wamosy RMG, Schivinski CIS. Reproducibility of physiological variables of the six-minute walk test in healthy students. *Rev Paul Pediatr.* 2021; 39:e2019326. DOI:10.1590/1984-0462/2021/39/2019326.
11. Cacau LA, de Santana-Filho VJ, Maynard LG, et al. Reference values for the six-minute walk test in healthy children and adolescents: a systematic review. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016; 31:5; 381–388. DOI: 10.5935/1678-9741.20160081.
12. Weir NA, Brown AW, Shlobin OA, et al. The influence of alternative instruction on 6-min walk test distance. *Chest.* 2013; 144:6; 1900–1905. DOI: 10.1378/chest.13-0287.
13. Nathan SD, Brown AW, Weir NA. Response. *Chest.* 2014; 145:6; 1440–1441. DOI: 10.1378/chest.14-0720.
14. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 1982; 14:5; 377–381.
15. Erratum: ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 15:193:10; 1185. DOI: 10.1164/rccm.19310erratum. Erratum for: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 1; 166:1; 111–7. DOI: 10.1164/ajrcrm.166.1.atl102.
16. Mylius CF, Paap D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2016; 10:12; 1335–1352. DOI: 10.1080/17476348.2016.1258305.
17. Fox SM, 3rd, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res.* 1971; 3:6; 404–32.
18. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med.* 1988; 5:5; 303–11. DOI: 10.2165/00007256-198805050-00002.
19. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic Exercise Intensity Assessment and Prescription in Cardiac Rehabilitation. A Joint Position Statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20:3; 442–67. DOI:10.1177/2047487312460484.

20. Hansen D, Dendale P, Coninx K, et al. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24:10; 1017–1031. DOI: 10.1177/2047487317702042.

21. Functional Tests in Cardiology / D. M. Aronov, V. P. Lupanov. 3rd ed., revised and supplemented. Moscow: MEDpress-Inform, 2007. 326 pages: illustrations, tables; 21 cm. In Russian [Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 326 с.: ил., табл.; 21 см].

22. Pomeshkina SA, Berezina AV, Vershinina TL, et al. Physical performance and physical activity of children with corrected congenital heart defects. *Translyatsionnaya medicina=Translational Medicine.* 2024; 11:2; 148–156. In Russian [Помешкина С.А., Березина А.В., Вершинина Т.Л. и др. Физическая активность и физическая работоспособность детей с корригированными врожденными пороками сердца. Трансляционная медицина. 2024; 11:2; 148–156]. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-148-156.

23. Adnan R, Mckellar S, Appukutty M, et al. Efficacy of Six-Minute Walk Test On Cardiac Rehabilitation Program. *Aust. J. Basic & Appl. Sci.* 2011; 5:9; 1740–1746.

Информация об авторах:

Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алферова Любовь Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлева Елена Владимировна, врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации Клиники Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Помешкина Светлана Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры перинатологии и педиатрии лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Elena A. Demchenko, PhD, MD, Chief Researcher, Research Laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Lyubov S. Alferova, Junior Researcher of the Research Laboratory of Rehabilitation of the Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Yakovleva, pediatric cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Clinic of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Svetlana A. Pomeshkina, PhD, MD, leading researcher, Research laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, PhD, MD, Head of Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

АНАЛИЗ ФЕТОИНФАНТИЛЬНЫХ ПОТЕРЬ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

Наумова К. М.¹, Андреева Л. С.¹, Санников А. Л.¹, Рябоконь И. И.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Сыктывкар, Россия

Контактная информация:

Наумова Ксения Михайловна,
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
Троицкий пр., д. 51, Архангельск, Россия,
163069.
E-mail: ks.naumova.01@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.09.2024
и принята к печати 06.10.2024

Резюме

Актуальность. Сохранение здоровья матери и ребенка является важной составной частью здравоохранения. 2024 год по Указу Президента Российской Федерации от 22.11.2023 № 875 объявлен Годом семьи. Сложившаяся отрицательная динамика демографических процессов в современном обществе поднимает проблему обеспечения высокого уровня выживаемости и здоровья новорожденных. Этот вопрос имеет значимость для поддержания численности населения как на уровне государства в целом, так и на федеральном уровне: в каждом из регионов, включая Республику Коми. В условиях демографического кризиса не только в Республике Коми, но и в Российской Федерации анализ фетоинфантильных потерь играет важную роль. Население, проживающее в районах Крайнего Севера и местностях, приравненных к ним, подвергается комплексу экстремальных природно-климатических факторов, что отрицательно сказывается на его репродуктивном здоровье, вызывая фетоинфантильные потери. В представленной работе описаны показатели фетоинфантильных потерь в Республике Коми в сравнении с аналогичными показателями в целом по Российской Федерации. **Цель.** Провести сравнительный анализ показателей младенческой смертности, динамики перинатальной смертности, ранней неонатальной смертности и мертворождаемости в период с 2012 по 2022 годы, тем самым охарактеризовав фетоинфантильные потери в Республике Коми. **Материалы и методы.** Проводился анализ данных, представленных в единой межведомственной информационно-статистической системе, Федеральной службе государственной статистики, статистических сборниках ГБУЗ РК РМИАЦ «Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2012–2022 гг.», Государственном докладе «О состоянии здоровья населения Республики Коми в 2022 году». **Результаты.** Показатели фетоинфантильных потерь в Республике Коми имеют тенденцию к снижению, однако превышают средние показатели по Российской Федерации. Ведущее место в структуре младенческой смертности в Республике Коми продолжают занимать врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения. В Республике Коми сохраняется тенденция к снижению количества аборт, однако оно в 1,5 раза превышает аналогичный показатель по Российской Федерации. **Заключение.** В Республике Коми существует комплекс поведенческих, климатических и социальных факторов, которые влияют на репродуктивное здоровье, приводя к фетоинфантильным потерям, превышающим среднестатистические показатели. Существует необходимость в оптимизации обследования женщин в прегравидарном и антенатальном периодах, включая медико-генетическое консультирование, что позволит снизить мертворождаемость и частоту встречаемости врожденных пороков развития.

Ключевые слова: мертворождаемость, младенческая смертность, перинатальная смертность, ранняя неонатальная смертность, Республика Коми, фетоинфантильные потери

Для цитирования: Наумова К.М., Андреева Л.С., Санников А.Л., Рябokonь И.И. Анализ фетоинфантильных потерь в Республике Коми. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 483-490 DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-483-490. EDN: SLKJZT

AN ANALYSIS OF FETOINFANTILE LOSSES IN THE KOMI REPUBLIC

Ksenia M. Naumova¹, Lada S. Andreeva¹, Anatoly L. Sannikov¹,
Ilya I. Ryabokon²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin, Syktyvkar, Russia

Corresponding author:

Ksenia M. Naumova,
Northern State Medical University,
Troitskiy ave., 51, Arkhangelsk, Russia,
163069.
E-mail: ks.naumova.01@mail.ru

Received 23 September 2024; accepted
06 October 2024

Abstract

Background. The preservation of maternal and child health is an important component of health care. 2024 by Decree of the President of the Russian Federation dated 22.11.2023 No. 875 was declared the year of the family. The current negative dynamics of demographic processes in modern society raises the problem of ensuring a high level of survival and health of newborns. This issue carries importance both at the state level as a whole and at the strategic level to maintain the population size both at the federal level and in each of its regions, including the Komi Republic. In the conditions of the demographic crisis, not only in the Komi Republic, but also in the Russian Federation, the analysis of fetoinfantile losses plays an important role. The population living in the regions of the Far North and areas equated to them is subjected to a complex of extreme natural and climatic factors, which negatively affects the reproductive health of the population, causing fetoinfantile losses. The presented work describes the indicators of fetoinfantile losses in the Komi Republic in comparison with similar indicators in the Russian Federation as a whole. **Objective.** Conduct a comparative analysis of infant mortality rates, perinatal mortality dynamics, early neonatal and stillbirth rates from 2012 to 2022, thereby characterizing fetoinfantile losses in the Komi Republic. **Design and methods.** The analysis of fetoinfantile losses was carried out on the basis of data presented in the unified interdepartmental information and statistical system, the Federal State Statistics Service, statistical collections of GBUZ RK "RIAC" Basic Indicators of Population Health and Health Status of the Komi Republic for 2012–2022, State Report "On the State of Health of the Population of the Komi Republic in 2022". A trend line was used to evaluate and illustrate trends. **Results.** Fetoinfantile losses in the Komi Republic tend to decrease, but exceed the average for the Russian Federation. Congenital abnormalities, deformities and chromosomal disorders continue to occupy a leading place in the structure of infant mortality in the Komi Republic. In the Komi Republic, the trend towards a decrease in the abortion rate remains, but 1.5 times higher than this figure in the Russian Federation. **Conclusion.** In the Komi Republic, there is a complex of behavioral, climatic and social factors that affect reproductive health, leading to fetoinfantile losses exceeding average indicators. There is a need to optimize the examination of women in the pre-gravidar and antenatal period, including medical genetic counseling, which will reduce stillbirth and the incidence of congenital malformations.

Key words: early neonatal mortality, fetoinfantile losses, infant mortality, Komi Republic, perinatal mortality, stillbirth

For citation: Naumova KM, Andreeva LS, Sannikov AL, Ryabokon II. An analysis of fetoinfantile losses in the Komi Republic. Translational Medicine. 2024; 11(6): 483-490. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-483-490. EDN: SLKJZT

Введение

Республика Коми (РК) относится к приарктической зоне страны [1]. На территории Республики Коми действует комплекс экстремальных природно-климатических факторов. К ним относятся: резкие перепады атмосферного давления, низкие температуры атмосферного воздуха в течение длительного времени, высокая влажность воздуха и др. Все эти факторы способствуют тому, что организм постоянно находится в функциональной напряженности, что снижает его биологическую устойчивость и приводит к возникновению изменений в системах и органах [2]. Известный феномен нарушений функциональных систем в условиях переохлаждения организма — снижение иммунитета, изменение гормональной регуляции, изменения систем кровообращения и дыхания — может способствовать обострению хронических болезней и нарушению репродуктивных функций [3]. Экстремальные климатические условия Крайнего Севера отрицательно влияют на репродуктивное здоровье населения, вызывая фетоинфантильные потери.

Фетоинфантильные потери включают в себя младенческую смертность и мертворождаемость. Эти показатели играют огромную роль в демографической ситуации страны. Младенческая смертность — уровень смертности среди детей младше одного года. Это один из главных демографических показателей нашей страны и наших граждан, который связан с репродуктивным здоровьем будущих поколений. Данный показатель является одним из самых важных индикаторов качества оказания акушерско-гинекологической помощи, а также отражает социально-экономическую обстановку в стране в целом [4].

Одной из главных проблем в акушерстве, гинекологии и общественном здравоохранении является мертворождаемость. Пренатальное развитие плода во многом зависит от состояния здоровья женщины, к главным причинам мертворождаемости относятся врожденные пороки развития, осложнения и инфекции во время беременности и родов, сопутствующие заболевания матерей. Соматическая патология, включающая в себя преэклампсию, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет, может вызывать плацентарную недостаточность, которая является причиной задержки внутриутробного развития плода и появления врожденных аномалий, что приводит к перинатальным потерям [5]. В связи с неблагоприятными демографическими условиями последних лет одним из главных направлений работы современной системы здравоохранения стало повышение качества и доступности медицинской помощи [6].

Материалы и методы

Согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 16 ноября 2021 г. № 1946, к районам Крайнего Севера Республики Коми относятся Костомукшский городской округ; муниципальные районы: Беломорский, Калевальский, Кемский, Лоухский. К местностям, приравненным к районам Крайнего Севера Республики Коми, относятся городские округа: Сыктывкар, Ухта, Вуктыл; муниципальные районы: Княжпогостский, Койгородский, Корткеросский, Прилузский, Сыктывдинский, Сосногорск, Сысольский, Троицко-Печорский, Удорский, Усть-Вымский, Усть-Куломский [1].

Материалом исследования явились базы Федеральной службы государственной статистики (Росстат), государственной информационной системы ЕМИСС (единая межведомственная информационно-статистическая система), статистические сборники ГБУЗ РК РМИАЦ «Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2018–2022 гг.», Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Республики Коми в 2022 году». Для оценки и наглядности иллюстрации тенденций использована линия тренда.

Результаты исследования

Перинатальная смертность

Перинатальная смертность (ПС) представляет собой важный медико-демографический показатель, который отражает число мертворожденных и умерших в возрасте до 7 дней на 1000 родившихся живыми и мертвыми. Дефекты медицинской помощи являются важными факторами, которые способствуют наступлению летального исхода у плода и новорожденного. Изучение уровня, организации и причин ПС позволяет выявить возможные пути улучшения качества и организации медицинской помощи в перинатальном периоде [14].

Показатель перинатальной смертности в Республике Коми уменьшился на 11,2 % с 8,9 в 2012 году до 7,9 на 1000 родившихся в 2022 году, в то время как по России показатель уменьшился на 21 %. Однако данное снижение было преимущественно обусловлено динамикой мертворождаемости, которая сократилась на 16,6 %, в то время как ранняя неонатальная смертность по РК увеличилась на 27,2 % (рис. 1).

Аборты являются одной из ведущих причин репродуктивных нарушений у женщин, приводят к бесплодию и невынашиванию беременности, что также повышает фетоинфантильные потери.

В РК сохраняется тенденция к снижению частоты абортов, однако данный показатель в 1,5



Рис. 1. Динамика перинатальной смертности в Российской Федерации и Республике Коми за период с 2012 по 2022 гг. (на 1000 родившихся)

Figure 1. Dynamics of perinatal mortality in the Russian Federation and the Komi Republic for the period from 2012 to 2022 (per 1000 births)

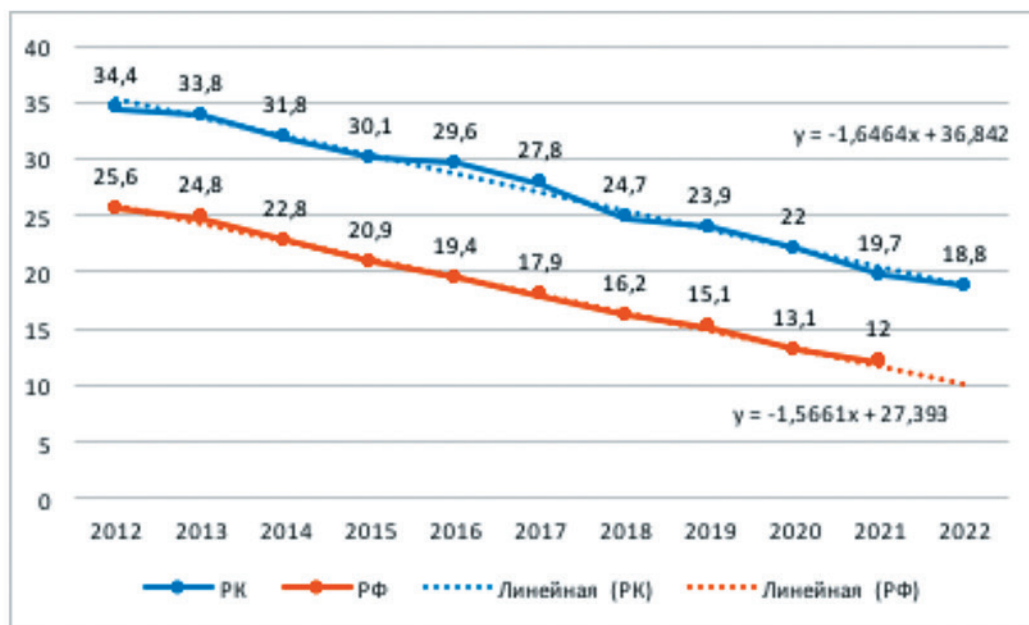


Рис. 2. Динамика числа аборт в Республике Коми и Российской Федерации за 2012–2022 гг. (на 1000 женщин фертильного возраста)

Figure 2. Dynamics of the number of abortions in the Komi Republic and the Russian Federation for 2012–2022 (per 1000 women of fertile age)

раза превышает аналогичный показатель по РФ (рис. 2). В 2022 году частота абортс снизилась с 19,7 (2021 г.) до 18,8 на 1000 женщин фертильного возраста. В 2022 году показатель абортс в РК по сравнению с 2012 годом снизился на 45,3 %.

Показатели репродуктивного здоровья женщин

Здоровье беременных женщин продолжает характеризоваться обширной соматической отягощенностью. Патология плода и новорожденного во многом обусловлена заболеваниями матери, осложненным течением беременности и родов. Сопутствующие заболевания только усугубляют проблему невынашиваемости. К одной из причин этого явления относится нарастающая в динамике частота экстрагенитальной патологии [19]. Неудовлетворительное состояние здоровья беременных и рожениц демонстрируют показатели репродуктивного здоровья женщин в Республике Коми в дородовой и послеродовой периоды с 2012 по 2022 годы.

Показатели заболеваемости беременных женщин в Республике Коми к 2022 году превосходят показатели по Российской Федерации: по болезням мочеполовой системы — на 38,7 %, по сахарному диабету — на 56,3 %, по болезням эндокринной системы — на 29,6 %, по анемии — на 20,8 %, по венозным осложнениям — на 7,2 %, по развитию преэклампсии и эклампсии — на 48,8 %. А по болезням системы кровообращения российский показатель превышает показатель РК на 29 % (табл. 1). Различные виды патологии беременности и родов являются факторами, которые отрицательно сказываются на рождаемости.

Младенческая смертность

В Республике Коми за период с 2012 по 2022 годы младенческая смертность уменьшилась на 32,2 % — с 5,9 до 4 на 1000 живорожденных. А по стране в целом на 48,8 % (рис. 3).

В 2019 году младенческая смертность в Республике Коми превысила аналогичный показатель по Российской Федерации (5 ‰ и 4,9 ‰ соответственно). И в 2021 году ситуация не улучшилась — показатель смертности составил 5,3 ‰ в Республике Коми и 4,6 ‰ по всей России. Значительный рост этого показателя связан с появлением нового коронавируса COVID-19. Особенно высокая частота преждевременных родов наблюдается у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности. Кроме того, зафиксированы случаи передачи вируса и антител от матери к ребенку через плаценту, что приводит к развитию асфиксии плода и неблагоприятным последствиям после рождения [11, 12]. Данные факторы значительно способствуют увеличению уровня младенческой смертности.

В то время как по стране показатель младенческой смертности уменьшается, в Республике Коми наблюдаются подъемы данного показателя в 2016 году (5,4 ‰), 2019 году (5 ‰) и 2021 году (5,3 ‰). Наименьший показатель младенческой смертности был зафиксирован в 2020 году и составил 2,3 ‰, что почти в 2 раза ниже данного показателя по Российской Федерации.

В Республике Коми, кроме антропогенного и техногенного загрязнений окружающей среды, также существует проблема распространения биогеохимических аномалий [7]. Необходимо отметить, что врожденные пороки развития и заболевания перинатального периода создают главную

Таблица 1. Заболеваемость беременных женщин (в % к числу закончивших беременность) в Республике Коми

Table 1. Incidence of pregnant women (in % of those who completed pregnancy) in the Komi Republic

Показатели	2012 г.	2022 г.
Болезни мочеполовой системы	22,4	25,6
Болезни системы кровообращения	8,3	4,4
Сахарный диабет	0,8	21,9
Болезни эндокринной системы	13,5	20,8
Анемия	46,1	44,6
Венозные осложнения при беременности	4,9	9,3
Преэклампсия и эклампсия	1,6	4

угрозу для младенческих потерь. Среди причин смерти, возникающей в перинатальном периоде, в 2022 году преобладали врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (табл. 2).

Заключение

Показатель фетоинфантильных потерь позволяет оценить эффективность работы системы здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка. Показатели младенческой смертности в Республике Коми имеют тенденцию к снижению,

однако превышают средние показатели по России. Несмотря на незначительные тенденции снижения фетоинфантильных потерь в Республике Коми, существуют резервы для дальнейшего сокращения репродуктивных потерь и улучшения демографической ситуации. Необходимо улучшение пренатального обследования плода, а также повышение качества акушерской и перинатальной помощи как на амбулаторном этапе, так и во родовспомогательных стационарах [10]. Это подчеркивает необходимость оптимизации обследования женщин в пре-

Таблица 2. Коэффициенты младенческой смертности в Республике Коми по причинам смерти, на 10 000 детей, родившихся живыми

Table 2. Infant mortality rates in the Komi Republic by cause of death, per 10,000 children born alive

Показатели	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Умершие в возрасте до 1 года от всех причин	44,7	50,1	23,4	53,4	39,8
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	3,4	6,3	1,3	2,7	4,6
Болезни органов дыхания			1,3	2,7	1,5
Болезни органов нервной системы				2,7	1,5
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	8	12,5	6,5	4,1	9,2
Внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах	2,3	3,8	2,6	4,1	1,5

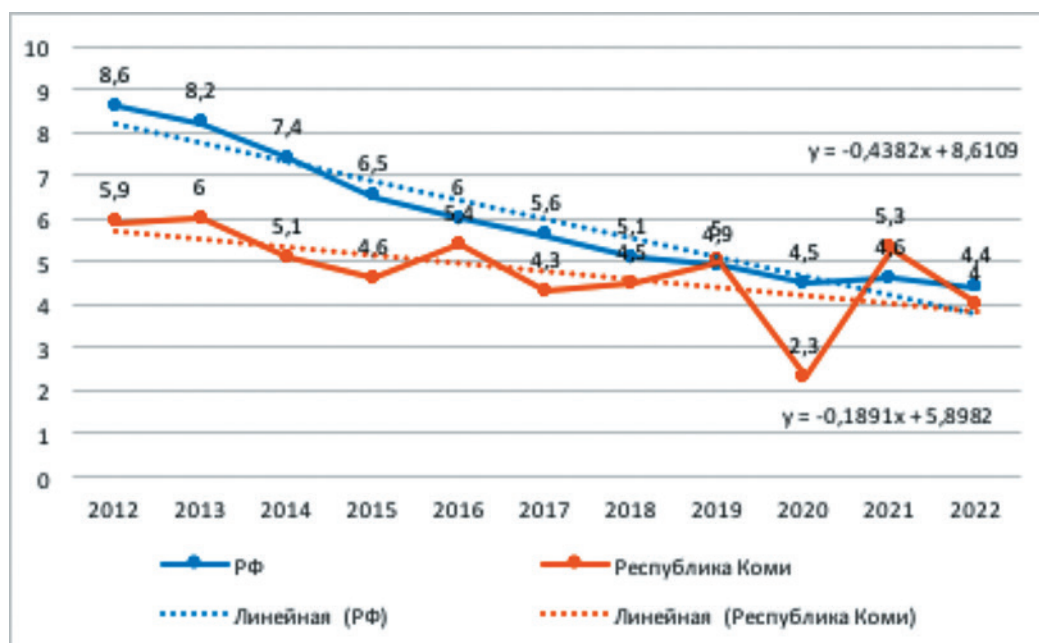


Рис. 3. Динамика младенческой смертности в Российской Федерации и Республике Коми за период с 2012 по 2022 гг. (на 1000 живорожденных)

Figure 3. Dynamics of infant mortality in the Russian Federation and the Komi Republic for the period from 2012 to 2022 (per 1000 live births)

гравидарном и антенатальном периодах, включая медико-генетическое консультирование, что позволит снизить мертворождаемость и частоту встречаемости врожденных пороков развития [8]. Наиболее эффективным средством снижения количества летальных исходов у детей первого года жизни может служить правильная организация и совершенствование технологий оказания неотложной и реанимационной помощи [9]. Также необходима борьба с абортами, которая требует комплексного подхода. Этот подход должен включать в себя: информирование населения о методах контрацепции, образовательные программы, ориентированные на сексуальное воспитание, а также программы по профилактике нежелательной беременности, которые будут помогать молодым людям делать правильный выбор и снижать число абортов [17]. Правительства Республики Коми и Российской Федерации уделяют вопросу профилактики абортов все большее внимание. Снижение числа абортов — одно из направлений в медицинской стратегии повышения рождаемости, снижения рисков заболеваемости органов репродуктивной системы [18].

Сохранение репродуктивного здоровья населения, включая сохранение здоровья беременных и плода, улучшение качества оказания акушерско-гинекологической помощи на амбулаторном и стационарном этапах является важнейшим приоритетом практического здравоохранения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Resolution of the Government of the Russian Federation of 16.11.2021 N 1946 "On Approval of the List of Districts of the Far North and Localities Equated to the Regions of the Far North, in order to provide state Guarantees and Compensations for Persons Working and Living in These Areas and Localities, Recognition of Some Acts of the Government of the Russian Federation as Invalid and Recognition of Certain Acts not Valid on the Territory of the Russian Federation Council of Ministers of the USSR". In Russian [Постановление Правительства РФ от 16 ноября 2021 г. № 1946 «Об утверждении перечня районов Крайнего Севера и местностей, приравненных к районам Крайнего Севера, в целях предоставления государственных гарантий и компенсаций для лиц, работающих и проживающих в этих районах и местностях, признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации и признании не действующими на территории Российской Федерации некоторых актов

Совета Министров СССР»]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111170030>

2. Shur PZ, Kiryanov DA, Kamaltdinov MR, et al. To assess the risk to public health caused by the influence of climatic factors in the conditions of the far north. *Analiz riska zdorov'yu.=Health Risk Analysis*. 2022; 3;53–62. In Russian [Шур П.З., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р. и др. К оценке риска для здоровья населения, обусловленного влиянием климатических факторов в условиях Крайнего Севера. Анализ риска здоровью. 2022; 3;53–62]. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.04.

3. Borisova DS, Chashchin VP, Nikanov AN, et al. Pregnancy course and outcomes in women working in cold climate areas. *Hygiene and sanitation*. 2023; 102:8;775–782. In Russian [Борисова Д.С., Чашин В.П., Никанов А.Н. и др. Течение и исходы беременности у женщин, работающих в холодных климатических районах. Гигиена и санитария. 2023; 102:8;775–782]. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-8-775-782.

4. Barsh TI, Yurasova DT. Statistical analysis of the dynamics of infant mortality in the Russian Federation in 2011–2019. *Academic Council*. 2022; 8;502–507. In Russian [Барш Т.И., Юрасова Д.Т. Статистический анализ динамики младенческой смертности в Российской Федерации в 2011–2019 гг. Ученый совет. 2022; 8;502–507]. DOI: 10.33920/nik-02-2208-02.

5. Jonmakhmadova PA, Kamilova MI. Identification of causes and factors leading to stillbirth using modern classifications (literature review). *Mother and child*. 2020; 1;11–17. In Russian [Джонмахмадова П.А., Камилова М.Я. Определение причин и факторов, приводящих к мертворождаемости с использованием современных классификаций (обзор литературы). Мать и дитя. 2020; 1;11–17].

6. Ivanov DO, Moiseeva KE, Berezkina EN, et al. Comparative assessment of obstetric history of mothers of children born sick and sick and healthy newborns. *Medicine and health organization*. 2022; 7;3;4–11. In Russian [Иванов Д.О., Моисеева К.Е., Березкина Е.Н. и др. Сравнительная оценка акушерского анамнеза матерей детей, родившихся больными и заболевших, и здоровых новорожденных. Медицина и организация здравоохранения. 2022; 7;3;4–11]. DOI: 10.56871/6139.2022.90.39.001.

7. Uzkaya AA, Kampov IV, Sannikov AL. Characteristics of the health of children and adolescents in the regions of the far north and areas equated to the regions of the far north (on the example of the Komi Republic). *Translational medicine*. 2023; 10;4;293–300. In Russian [Узкая А.А., Кампов И.В., Санников А.Л. Характеристика здоровья детей и подростков в районах Крайнего Севера и местностях, приравненных к районам Крайнего Севера (на примере Республики Коми). Трансляционная медицина. 2023; 10;4;293–300]. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-104-293-300.

8. Loginova EI, Loginov IA, Tayutina TV, et al. Screening for risk factors determining antenatal mortality at

the outpatient stage. In the collection: Early diagnosis and current treatments at the primary health care stage. Collection of articles of the XII conference of primary health care doctors in the South of Russia. Edited by S. V. Shlyk, G. V. Shavkuta. 2017. S. 75–78. In Russian [Логина Э.И., Логин И.А., Таютина Т.В. и др. Скрининг факторов риска, определяющих антенатальную смертность на амбулаторном этапе. В сб.: Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения. Сборник статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Под ред. С. В. Шлык, Г. В. Шавкуты. 2017. С. 75–78]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32751997>

9. Velilyaeva GM, Memetova EBK, Suleimanova ER, et al. Studying the dynamics and structure of infant mortality in the Republic of Crimea. *StudNet*. 2021; 4: 8. In Russian [Велиляева Г.М., Меметова Э.Б.К., Сулейманова Э.Р. и др. Изучение динамики и структуры младенческой смертности в Республике Крым. *StudNet*. 2021; 4:8].

10. Schegolev AI, Pavlov KA, Dubova EA, et al. Stillbirth in the constituent entities of the Russian Federation in 2010. *Arxiv patologii=Pathology archive*. 2013; 75:2;20–24. In Russian [Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А. и др. Мертворождаемость в субъектах Российской Федерации в 2010 году. Архив патологии. 2013; 75:2;20–24].

11. Kosolapova YuA, Morozov LA, Inviyaeva EV, et al. Effects of COVID-19 on pregnancy outcomes and neonatal status (literature review). *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training*. 2021; 9:4:34;63–70. In Russian [Косолапова Ю.А., Морозов Л.А., Инвиыева Е.В. и др. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы). *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2021; 9:4:34;63–70]. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70.

12. Ermolova TV, Florova NB. A woman and her newborn in a situation of risks of coronavirus infection. *Modern foreign psychology*. 2022; 11:1;48–57. In Russian [Ермолова Т.В., Флорова Н.Б. Женщина и ее новорожденный в ситуации рисков заражения коронавирусом. *Современная зарубежная психология*. 2022; 11:1;48–57]. DOI: 10.17759/jmfp.2022110105.

13. Statistical Collection of the State Budgetary Institution of the Republic of Kazakhstan “RIAC” Basic Indicators of Population Health and Health Status of the Komi Republic for 2018–2022. In Russian [Статистический сборник ГБУЗ РК «РМИАЦ» Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2018–2022 гг.].

14. Mukhamadiyeva SM, Mirzabekova BT, Pulatova AP. Causes of perinatal mortality and ways to reduce them in modern conditions. *Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadjikistana=Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan*. 2020; 10:2:34;202–210. In Russian [Мухамедиева С.М., Мирзабекова Б.Т., Пулатова А.П. При-

чины перинатальной смертности и пути их снижения в современных условиях. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2020; 10:2:34;202–210]. DOI: 10.31712/2221-7355-2020-10-2-202-210.

15. Gosudarstvennaja statistika [State statistics] // EMISS. 2023. In Russian [Государственная статистика // ЕМИСС. 2023]. URL: <https://www.fedstat.ru/>

16. Gosudarstvennaja statistika [State statistics] // Rosstat. 2023. In Russian [Государственная статистика // Росстат. 2023]. URL: <https://rosstat.gov.ru/>

17. Hamer GV, Sadkovkin AA, Stepanova JD. The problem of abortion in the context of demography. *Economics and business: theory and practice*. 2023; 7:101;198–203. In Russian [Хамер Г.В., Садковкин А.А., Степанова Ю.Д. Проблема абортов в контексте демографии. *Экономика и бизнес: теория и практика*. 2023; 7:101;198–203]. DOI: 10.24412/2411-0450-2023-7-198-203.

18. State report “On the state of health of the population of the Komi Republic in 2022”. Ministry of Health of the Republic of Komi. Syktyvkar, 2023. 352 pages, ill. 117, Table 286. In Russian [Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Республики Коми в 2022 году». Министерство здравоохранения Республики Коми. Сыктывкар. 2023. 352 с., илл. 117, табл. 286].

19. Sannikov AL, Kalinin AG, Martynova NA, et al. Analysis of fetoinfantile losses in the Arkhangelsk Region. *International Research Journal*. 2023; 12:138. In Russian [Санников А.Л., Калинин А.Г., Мартынова Н.А. и др. Анализ фетоинфантильных потерь в Архангельской области. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;12:138]. DOI: 10.23670/IRJ.2023.138.12.

Информация об авторах:

Наумова Ксения Михайловна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России;

Андреева Лада Сергеевна, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России;

Санников Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, заместитель директора Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы по научной деятельности, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России;

Рябокоть Илья Игоревич, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО СГУ им. Питирима Сорокина.

Authors information:

Ksenia M. Naumova, student, medical faculty, Northern State Medical University;

Lada S. Andreeva, student, medical faculty, Northern State Medical University;

Anatoly L. Sannikov, D.M.Sc., Professor, Deputy Director of Public Health, Health and Social Work for Scientific Activity, Northern State Medical University;

Ilya I. Ryabokon, student, medical faculty, Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНЕСТЕЗИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рыжков И. А.¹, Васютина М. Л.^{2,7}, Долгих В. Т.¹,
Каземирчук М. С.³, Кузовлев А. Н.¹, Мурашова Л. А.²,
Балабанова К. М.², Силачев Д. Н.⁴, Соловьева В. В.^{5,6},
Седько В. А.³, Корнюшенков Е. А.⁵

Контактная информация:

Васютина Марина Львовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasyutina_ml@almazovcentre.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии», Москва, Россия

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

³ Ветеринарная клиника доктора Сотникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова», Научно-исследовательский
институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского,
Москва, Россия

⁵ Ветеринарная клиника «Биоконтроль», Москва, Россия

⁶ Государственная некоммерческая организация «Научный центр
зоологии и гидроэкологии» Национальной академии наук Республики
Армения, Ереван, Армения

⁷ Общество с ограниченной ответственностью «Фармбиолайн»,
Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 09.09.2024
и принята к печати 06.10.2024

Резюме

Анестезия широко применяется в экспериментальных биомедицинских исследованиях для обезболивания (анальгезии) и обездвиживания (иммобилизации) лабораторных животных при выполнении хирургических вмешательств и экспериментальных процедур. В отличие от клинической и ветеринарной анестезиологии важным аспектом анестезиологического пособия у лабораторных животных является минимизация влияния анестетиков на результаты исследования. В Москве 19 ноября 2022 г. прошла IV Научно-практическая конференция «Экспериментальная хирургия, анестезиология и реаниматология лабораторных животных», на которой специалисты в области науки о лабораторных животных, экспериментальной хирургии, патофизиологии, ветеринарии, клинической и ветеринарной анестезиологии обсудили различные аспекты анестезии лабораторных животных. Данный обзор подготовлен по материалам прошедшей конференции и посвящен общим вопросам анестезии животных, ее технологическим аспектам (методы, оборудование и расходные материалы), рассмотрению преимуществ и недостатков наиболее часто применяемых ингаляционных и инъекционных анестетиков.

Обосновываются преимущества и схемы современной комбинированной анестезии, в частности, необходимость адекватной интраоперационной аналгезии и возможности регионарной анестезии. Также

затронуты вопросы использования устаревших и не рекомендованных к применению препаратов. Обзор и отраженные в нем рекомендации имеют практическую направленность и предназначены широкому кругу исследователей медико-биологического профиля, которые используют лабораторных животных при проведении фундаментальных, трансляционных и регламентированных доклинических исследований.

Ключевые слова: анальгезия, анестезия, доклинические исследования, лабораторные животные, экспериментальная хирургия

Для цитирования: Рыжков И.А., Васютина М.Л., Долгих В.Т. и др. Рекомендации по анестезии лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 491-521. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-491-521. EDN: TCPUP

LABORATORY ANIMALS ANESTHESIA RECOMMENDATIONS FOR BIOMEDICAL RESEARCH PURPOSES

Ivan A. Ryzhkov¹, Marina L. Vasyutina^{2,7}, Vladimir T. Dolgikh¹,
Marina S. Kazemirchuk³, Artem N. Kuzovlev¹,
Lada A. Murashova², Kseniia M. Balabanova²,
Denis N. Silachev⁴, Varvara V. Soloveva^{5,6}, Vera A. Sedko³,
Evgeny A. Korniyushenkov⁵

Corresponding author:

Marina L. Vasyutina,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, 197341.
E-mail: vasyutina_ml@almazovcentre.ru

Received 09 September 2024; accepted
06 October 2024

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Dr Sotnikov veterinary clinic, Saint Petersburg, Russia

⁴ A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology of the M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ "Biocontrol" veterinary clinic, Moscow, Russia

⁶ Scientific Center of Zoology and Hydroecology State Non-Commercial Organization National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

⁷ Farmbioline, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Anesthesia is widely used in experimental biomedical research to anesthetize and immobilize laboratory animals during surgical interventions and experimental procedures. In contrast to clinical and veterinary anesthesiology, an important aspect of anesthesia in laboratory animals is to minimize the effect of anesthetics on the results of the study. On November 19, 2022, the IV Scientific and Practical Conference "Experimental Surgery, Anesthesiology and Reanimatology of Laboratory Animals" was held in Moscow, where the community of specialists in the field of laboratory animal science, experimental surgery, pathophysiology, veterinary medicine, clinical and veterinary anesthesiology discussed various aspects of anesthesia in laboratory animals. This review is based on the conference proceedings and is devoted to general issues of animal anesthesia, its technological aspects (methods, equipment and consumables), consideration of advantages and disadvantages of the most commonly used inhalation and injection anesthetics.

The advantages and schemes of modern combined anesthesia are substantiated, in particular, the need for adequate intraoperative analgesia and the possibility of regional anesthesia. The use of obsolete and non-recom-

mended drugs is also discussed. The review and recommendations have a practical orientation and are intended for biomedical researchers who use laboratory animals in basic, translational and regulated preclinical studies.

Key words: analgesia, anesthesia, experimental surgery, laboratory animals, preclinical studies

For citation: Ryzhkov IA, Vasyutina ML, Dolgikh VT, et al. Laboratory animals anesthesia recommendations for biomedical research purposes. Translational Medicine. 2024; 11(6): 491-521. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-491-521. EDN: TCPPUP

Список сокращений: АД — артериальное давление, в/б — внутривенно, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИПС — инфузия с постоянной скоростью, МАК — минимальная альвеолярная концентрация, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, п/к — подкожно, п/о — перорально, ЦНС — центральная нервная система, ЦОГ — циклооксигеназа, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, SpO₂ — сатурация кислородом гемоглобина артериальной крови.

Введение

Необходимость применения анестезии и анальгезии в доклинических и научных биомедицинских исследованиях возникает в случае, когда протокол исследования предполагает выполнение хирургических операций и других болезненных процедур на лабораторных животных. Помимо очевидного биоэтического значения, качественная практика анестезии лабораторных животных является одним из ключевых факторов, определяющих качество всего исследования, достоверность и воспроизводимость получаемых в нем результатов. Для обеспечения этого исследователь должен знать и придерживаться современных стандартов анестезии, мониторинга и послеоперационного обезболивания, знать фармакологию анестетиков и анальгетиков, особенности биологии используемого в исследовании лабораторного животного, владеть технологией анестезии и уметь выбирать подходы, наиболее адекватные виду животного и задачам исследования. Несмотря на существование ряда авторитетных руководств по экспериментальной и ветеринарной анестезиологии [1, 2], эта тема в приложении к доклиническим исследованиям в Российской Федерации, к сожалению, редко обсуждается как на научных конференциях, так и на страницах специализированных научных журналов.

Часто результаты разработки новых лекарственных препаратов, подходов к диагностике, профилактике и лечению различных заболеваний показывают впечатляющие эффекты их применения на этапах доклинических биомедицинских исследований, которые, однако, не подтверждаются на клиническом этапе рандомизированных контролируемых испытаний. Этот «трансляционный кризис» привел к тому, что все больше внимания уделяется тщательному планированию и качественной практике организации и проведения доклинических исследований всех видов [4]. С этой целью в качестве ориентиров для специалистов были разработаны международные рекомендации по планированию и проведению высококачественных доклинических исследований на лабораторных животных (PREPARE), а также рекомендации по подготовке научных публикаций по результатам таких исследований (ARRIVE) [5, 6]. Приводимые в этих рекомендациях чек-листы позволяют исследователям, рецензентам и редакторам научных изданий оценить, насколько проведенное исследование соответствует современным стандартам качества и выполнены ли минимальные требования к различным аспектам исследования (нормы биоэтики, статус здоровья животных, меры по избеганию систематических ошибок, полнота представления данных, адекватный статистический анализ и др.). В частности, недавние систематические обзоры мировых публикаций, посвященные полноте представления данных в доклинических исследованиях в области анестезиологии и реаниматологии, выявили существенные недостатки в описании методов анестезии, анальгезии, мониторинга и других экспериментальных процедур даже в высокорейтинговых научных журналах [7, 8]. Учитывая вышеизложенное, очевидно, что в отечественных научных публикациях ситуация с полнотой представления данных исследований на лабораторных животных также проблематична.

Поскольку в качестве объекта доклинических исследований в большинстве случаев используют

ся мелкие лабораторные животные (мыши, крысы и кролики), то основное внимание в данных рекомендациях уделено именно им. Тем не менее, некоторые важные особенности анестезии и анальгезии других видов лабораторных животных также затрагиваются.

Данные рекомендации подготовлены специалистами в области науки о лабораторных животных, экспериментальной хирургии, биоэтики, патофизиологии, ветеринарии, клинической и ветеринарной анестезиологии. Они носят практическую направленность и предназначены широкому кругу исследователей медико-биологического профиля, которые используют лабораторных животных при проведении фундаментальных, трансляционных и регламентированных доклинических исследований.

Настоящая работа подготовлена по материалам IV Научно-практической конференции «Экспериментальная хирургия, анестезиология и реаниматология лабораторных животных» (19 ноября 2022 г., Москва) и посвящена общим вопросам анестезии животных, ее технологическим аспектам, преимуществам и недостаткам наиболее часто применяемых анестетиков, важности периперационного мониторинга, предупреждению и лечению осложнений анестезии. Предполагается также подготовка других публикаций этой серии, которые будут освещать иные аспекты анестезии лабораторных животных.

1. Общая анестезия: задачи, компоненты, классификация анестетиков и их физиологические эффекты

В медицине термин «анестезия» имеет два значения. Первое из них — это отсутствие чувствительности (тактильной, температурной, болевой и др.) в какой-либо части или области тела. В этом значении термин может использоваться для описания неврологического дефицита у пациента с заболеванием ЦНС (например, инсульт) или повреждением периферического чувствительного нерва. Второе значение — общее название методов обезболивания при хирургических операциях и болезненных процедурах.

Есть две ключевые задачи, стоящие перед анестезистом во время операции: (1) защита организма от «хирургической агрессии», т. е. патологических эффектов хирургического вмешательства (боль, кровотечение, гипотермия, нежелательные нейроэндокринные реакции и т. д.); (2) обеспечение хороших условий для проведения оперативного вмешательства (обездвиживание животного, экспозиция органа, уменьшение кровотечения из раны). В приложении к доклиническим биомеди-

цинским исследованиям на лабораторных животных можно выделить еще одну важную задачу: (3) минимизировать влияние анестетиков и анестезиологических вмешательств на исследуемые показатели лабораторного животного [2]. Так, не подходящий для целей данного исследования анестетик или ошибки периперационного ведения животного могут повлиять на регистрируемые показатели (увеличение вариабельности, выпадающие значения) и исказить результаты исследования (летальность, лечебный эффект).

Общая анестезия включает в себя несколько обязательных компонентов: выключение сознания (гипнотический эффект); потеря памяти на происходящие события (амнезия); обезболивание (анальгезия) и подавление всех видов чувствительности; предупреждение нежелательных рефлекторных и гормональных реакций (нейровегетативная блокада); обездвиживание и миоплегия; поддержание стабильности жизненно важных функций организма [9]. Исторически некоторые классические анестетики (диэтиловый эфир, барбитураты) применялись как «монопаркоз», в связи с чем приходилось использовать их в высоких дозах для достижения хирургической стадии общей анестезии, что в свою очередь сопровождалось высокой частотой осложнений. На современном этапе развития анестезиологии при проведении больших травматичных оперативных вмешательств (лапаротомия, торакотомия, трепанация черепа) методом выбора является сбалансированная комбинированная анестезия, часто с миорелаксацией, интубацией трахеи и ИВЛ.

В зависимости от точки приложения действия анестетика различают регионарную (аппликационную, инфильтрационную, проводниковую, нейроаксиальную) и общую анестезию. Местные анестетики, используемые для регионарной анестезии, либо препятствуют генерации нервного импульса в окончаниях чувствительных нервов, либо блокируют его проведение по нервным стволам. Действие общих анестетиков реализуется за счет взаимодействия со специфическими рецепторами (например, ГАМК_A- или NMDA-рецепторы, мембранные ионные каналы) на уровне ствола, таламуса, подкорковых структур и коры головного мозга [1].

В зависимости от пути введения анестетика различают ингаляционную и неингаляционную анестезию. Соответственно, ингаляционные анестетики представляют собой газ или летучую жидкость, пары которой в заданной концентрации доставляются в дыхательные пути и легкие животного, а оттуда попадают в кровь. К неингаля-

ционными (инъекционными) анестетикам относятся препараты разных фармакологических групп, существенно различающиеся по силе наркотического действия и фармакокинетике. Их предпочтительно вводить непосредственно в сосудистое русло с помощью внутривенной инъекции или через предварительно установленный венозный катетер. Однако в ряде случаев это сложно осуществимо (например, у мелких или агрессивных животных), в связи с чем применяют и другие пути введения (в/м, п/к или в/б).

Помимо желаемых физиологических эффектов (анальгезия, седация, расслабление скелетной мускулатуры) практически все анестетики в той или иной степени влияют и на другие функции организма [2, 9, 10]. Через торможение дыхательного центра в продолговатом мозгу многие анестетики могут уменьшать частоту и глубину дыхания, вплоть до его остановки (апноэ). Гиповентиляция и сопутствующие ей гипоксемия и гиперкапния могут приводить к серьезным осложнениям анестезии и летальному исходу в периоперационном периоде. Также большинство анестетиков снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление за счет снижения сократимости миокарда и тонуса сосудов [1, 2]. Этот эффект может быть вызван как прямым влиянием препарата на миокард и сосуды, так и опосредованным действием на них через уменьшение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс могут оставаться в пределах нормальных значений, уменьшаться или увеличиваться, что в каждом конкретном случае определяется как вышеперечисленными факторами, так и многими другими (объем циркулирующей крови, интенсивность болевой стимуляции и др.). Нежелательные эффекты анестезии на дыхание и кровообращение, как правило, носят дозозависимый характер.

Практические рекомендации:

- Анестезия является важным фактором, определяющим благополучие лабораторного животного и качество научного или доклинического исследования *in vivo*, в связи с чем этому аспекту нужно уделять должное внимание при планировании и проведении исследования.

- Исследователь, проводящий анестезию лабораторным животным, должен знать основы ветеринарной анестезиологии и задачи анестезии в экспериментальных биомедицинских исследованиях, понимать особенности влияния используемого препарата на общее состояние животного и исследуемые функциональные (и прочие) показатели.

2. Анестезиологическое оборудование для проведения анестезии грызунам и другим видам лабораторных животных

Материально-техническое оснащение научных лабораторий и центров доклинических исследований может существенно различаться. Тем не менее, для проведения безопасной и эффективной ингаляционной анестезии необходим специальный наркозный аппарат, технические характеристики которого должны соответствовать виду и размеру животного.

Для формирования дыхательной смеси используют сжатый кислород и атмосферный воздух, источниками которых могут быть баллоны, централизованная разводка или концентратор/компрессор [9, 11]. Уже в наркозном аппарате каждый из газов сначала проходит через специальный дозатор (флоуметр, ротаметр), калиброванный именно для данного вида газа (кислород или воздух). Флоуметры позволяют регулировать общий поток газовой смеси, а также соотношение потоков кислорода и воздуха, тем самым определяя фракционную концентрацию кислорода (F_iO_2) в дыхательной смеси. Затем кислород или газовая смесь пропускаются через испаритель наркозного аппарата, на выходе из которого дыхательная смесь содержит пары ингаляционного анестетика в заданной объемной концентрации, например, 3 об% изофлурана. В современных испарителях для точного дозирования летучего анестетика используются технологии термокомпенсации и компенсации давления газовой смеси [11, 12]. Такие испарители предназначены для конкретного вида летучего анестетика и не подходят для другого, поскольку они различаются по ряду физико-химических свойств, например, давлению насыщенного пара или молекулярной массе. Сформированная дыхательная смесь подается в дыхательный контур — систему трубок и коннекторов, соединяющую наркозный аппарат с дыхательными путями животного через маску, эндотрахеальную или трахеостомическую трубку.

У крупных животных индукция анестезии осуществляется путем введения препаратов внутривенно или внутримышечно с последующим переходом на подачу ингаляционного анестетика.

Для индукции анестезии у грызунов и других мелких животных используют специальные анестетические камеры из прозрачного материала и с плотно закрывающейся крышкой [2, 13]. Для этого животное помещают в камеру и через отверстие в ее стенке пускают дыхательную смесь с определенной концентрацией ингаляционного анестетика. Отработанная газовая смесь выходит с проти-

воположного конца камеры и отводится по трубке в специальный патрон с сорбентом ингаляционных анестетиков или другую систему эвакуации отработанных газов.

После утраты сознания и установочного рефлекса (англ. Righting Reflex, переворачивание животного из положения на спине) животное извлекают из камеры и переносят на операционную платформу. Поддержание анестезии осуществляют с помощью подачи дыхательной смеси с анестетиком через лицевую конусовидную маску, закрепленную на морде животного с помощью резиновой мембраны с отверстием в центре. У кроликов, кошек, собак, свиней газовая смесь обычно подается в дыхательные пути через ларингеальную маску или интубационную трубку после интубации трахеи [3].

Дыхательный контур в самом простом варианте представляет собой трубку, по которой свежая дыхательная смесь подводится к животному, а выдыхаемая газовая смесь «сравливается» в атмосферу между маской и мордой животного. При очевидной простоте недостатком такого варианта является загрязнение воздуха операционной анестетиком и высокий его расход для обеспечения надежной анестезии и предупреждения повторного вдыхания выдыхаемой газовой смеси. Поэтому предпочтительнее использовать систему из двух трубок, по одной из которых дыхательная смесь поступает к животному, а по другой выдыхаемая газовая смесь отводится в систему эвакуации газов. Эти трубки соединяются возле лицевой маски с помощью Y-образного коннектора или расположены по принципу «трубка в трубке» (коаксиальный дыхательный контур). Описанные выше варианты называют полуоткрытым контуром: дыхательная смесь из наркозного аппарата поступает в дыхательные пути животного, после чего выдыхается в атмосферу. В специальной литературе [1, 2] описаны различные варианты полузакрытых дыхательных контуров (системы Бэйна, Мэгила и др.) с клапанами выдоха, дыхательным мешком и другими аксессуарами. Такие дыхательные контуры предназначены для проведения анестезии в режиме, когда первые порции выдыхаемой животным газовой смеси поступают обратно в контур и смешиваются с притекающей свежей дыхательной смесью, что позволяет экономить анестетик и при необходимости проводить ИВЛ дыхательным мешком. Однако такие системы имеют ограниченное значение для анестезии мелких лабораторных животных.

В современных наркозных аппаратах предусмотрена возможность проведения анестезии

по полузакрытому и даже закрытому контуру, когда большая часть выдыхаемой газовой смеси поступает обратно в аппарат, проходит через адсорбер углекислого газа и после смешивания с небольшой порцией свежей дыхательной смеси вновь поступает в дыхательные пути животного. Такая технология позволяет экономить анестетик и препятствует потере влаги и тепла, однако рассчитана на применение у достаточно крупных животных (массой более 10 кг) и не подходит для грызунов [2].

В качестве альтернативы, большую популярность приобретают приборы для проведения так называемой низкотоковой анестезии у грызунов с цифровыми испарителями (англ. Low-Flow Anesthetic Vaporizer) [14]. Существуют прецизионные ветеринарные испарители, имеющие скорость потока 0,5–10 л/мин, но эти скорости потока могут быть не идеальны для анестезии мелких лабораторных грызунов, особенно в случае работы с новорожденными животными, поскольку диапазон скорости потока велик по сравнению с их небольшим минутным объемом дыхания. Высокие скорости потока могут способствовать переохлаждению и пересушиванию дыхательных путей [3]. Также необходимо принимать во внимание, что многие стандартные испарители становятся неточными при скорости потока ниже 500 мл/мин, что может приводить к передозировке, и эта скорость считается минимальной скоростью потока в ветеринарии [15]. С учетом этих недостатков были разработаны цифровые низкотоковые наркозные аппараты, которые оснащены прецизионным шприцевым насосом и встроенным цифровым испарителем, используют комнатный воздух или кислород для доставки анестезии с низкой скоростью потока, пропорциональной размеру животного [16]. Данные устройства позволяют нормировать анестетики с точностью до 1 грамма массы животного, а также использовать различные препараты (изофлуран, севофлуран) в одном приборе. Преимуществом этих аппаратов также является наличие встроенного компрессора, что позволяет проводить анестезию, не прибегая к источнику сжатого газа. Использование цифрового испарителя с низкой скоростью потока может снизить расход изофлурана, что приводит к значительной экономии анестетика [17].

Для выполнения неингаляционной анестезии инъекционными анестетиками обычно не нужны специальные наркозные аппараты. Тем не менее, учитывая, что практически любая анестезия в той или иной степени угнетает дыхание, рекомендовано обеспечивать возможность подачи кислород-

но-воздушной смеси животному через маску, если это не противоречит задачам исследования [2].

У грызунов, ввиду их малого размера, для индукции анестезии применяют в/в, в/м или в/б инъекции полной дозы анестетика, используя для этого стерильный шприц объемом 0,5–2 мл с иглой калибра 23–27G [13], а для мышей — до 30G. У более крупных животных рекомендована установка периферического венозного катетера калибра 20–24G с целью обеспечения надежного венозного доступа, введения повторных доз или продленной инфузии анестетика и кристаллоидных растворов. Для этих же целей возможна хирургическая установка внутривенного катетера грызунам [18], однако для непродолжительных или разовых процедур достаточно введения катетера-бабочки в латеральную хвостовую вену при работе с крысами. При необходимости проведения инъекции в латеральную хвостовую вену мыши, используется шприц с иглой калибра 26–30G длиной не менее 1 см. Следует помнить, что максимальный объем внутривенного введения мышам ограничен (зависит от веса мыши, обычно не превышает 200 мкл), что не позволяет длительно поддерживать инъекционную анестезию при внутривенном введении, например, при использовании пропофола.

Для продленной в/в инфузии анестетика рекомендуется использовать специальные шприцевые насосы/дозаторы, которые позволяют вводить препарат с малой скоростью (например, 2 мл/ч) и поддерживать целевые концентрации анестетика или седативного препарата в крови на протяжении длительного времени [3].

При любой длительной анестезии необходимо проводить мониторинг состояния животного и глубины анестезии. Рекомендуется использовать специальные мониторы и приборы, позволяющие непрерывно или регулярно регистрировать частоту и характер дыхания, концентрацию CO₂ в выдыхаемом воздухе, пульсоксиметрию, ЭКГ (с оценкой частоты и ритма сердечных сокращений), артериальное давление с помощью неинвазивного (например, хвостовой манжеты или Доплер УЗИ) или инвазивного измерения (через катетер в артерии), а также измерять центральную температуру тела. При работе с мелкими лабораторными животными спектр неинвазивных методов для мониторинга ограничен в силу их размеров; таким образом, протокол мониторинга будет значительно варьировать в зависимости от целей основного вмешательства и степени его инвазивности.

Важным атрибутом мониторингового наблюдения является возможность выставления тревог в настройках прибора, которые включаются, если

значения регистрируемого физиологического показателя выходят за пределы нормальных значений [1, 2].

Практические рекомендации:

- Для безопасного проведения анестезии лабораторным животным исследователь должен знать устройство и принцип работы наркозно-дыхательного оборудования, а также пройти соответствующее обучение под руководством опытного специалиста перед самостоятельным использованием.

- У грызунов и других мелких лабораторных животных, в случае применения ингаляционной анестезии, индукция анестезии достигается помещением всего животного в прозрачную анестетическую камеру наркозного аппарата. После утраты сознания и установочного рефлекса животное извлекают из камеры и далее поддерживают анестезию с помощью подачи анестетической смеси (с меньшей концентрацией ингаляционного анестетика) через конусовидную маску или другое устройство, обеспечивающее проходимость дыхательных путей.

- Ввиду угнетающего действия анестезии (ингаляционной и неингаляционной) на дыхание рекомендуется подача в дыхательные пути животного дополнительно кислорода или кислородно-воздушной смеси, если это не противоречит задачам исследования.

- Для мелких лабораторных животных приемлемой и более экономной альтернативой классическим наркозным аппаратам являются системы низкотоковой анестезии заводского производства.

- При применении инъекционных анестетиков при внутривенном пути введения целесообразно использовать шприцевые дозаторы, инфузоматы (затруднительно при работе с мышами).

3. Ингаляционная анестезия и основные ингаляционные анестетики

Именно с ингаляционного наркоза диэтиловым эфиром, закисью азота (N₂O) и хлороформом зародилась в середине XIX века клиническая анестезиология. На протяжении последующих 150 лет в хирургии применялись десятки различных летучих или газообразных анестетиков, многие из которых в настоящее время имеют лишь исторический интерес (диэтиловый эфир, хлороформ, циклопропан и др.). Основные современные ингаляционные анестетики, применяемые как у большинства видов животных, так и у человека, представлены в таблице 1.

Безопасное и эффективное применение ингаляционной анестезии требует от анестезиста

не только умения работать на соответствующей аппаратуре, но и определенных познаний в области физики газов (парциальное давление газа, давление насыщенного пара, коэффициенты распределения кровь/газ и масло/кровь и др.), а также в области фармакокинетики отдельных ингаляционных анестетиков [3, 12].

Так, от коэффициента распределения масло/кровь зависит сила анестетического действия препарата. Более липофильные и, соответственно, сильные препараты оказывают анестетический эффект в меньших объемных концентрациях. Для сравнения силы разных анестетиков используют показатель минимальной альвеолярной концентрации (МАК) — объемной концентрации ингаляционного анестетика в альвеолах, при которой у 50 % животных отсутствует двигательная реакция на стандартный болевой стимул, например, разрез кожи. Из современных препаратов самое низкое значение МАК у изофлурана (1,15 об% для человека, около 1,4 об% для крыс и мышей, 1,2–2,4 об% для свиней), соответственно, этот анестетик используется в меньшей концентрации, чем десфлуран, у которого МАК около 6 об% для человека [12], 8,28–10,0 об% для свиней [19]. Обеспечение полноценной анестезии закистью азота невозможно в связи с низкой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси, поэтому N_2O используют в комбинации с ингаляционными или внутривенными анестетиками.

Коэффициент распределения кровь/газ является мерой растворимости газа в крови и определяет его парциальное напряжение в ней. От этой величины во многом зависит скорость, с которой анестетик достигает головного мозга через кровь и вызывает анестезию, а также скорость пробуждения после прекращения подачи анестетика — чем меньше растворимость ингаляционного анестетика в крови, тем более управляемой является анестезия. Именно парциальное напряжение (давление) анестетика в крови и тканях опосредует его фармакологические эффекты (глубину анестезии, угнетение дыхания и кровообращения). Десфлуран обладает наименьшим коэффициентом распределения кровь/газ. Это определяет быстрое достижение целевых значений его парциального давления в альвеолах и крови, что и вызывает быструю индукцию анестезии или скорое пробуждение (за счет элиминации препарата из крови через легкие). Несмотря на то, что у изофлурана и севофлурана коэффициенты распределения кровь/газ несколько различаются (1,46 и 0,69 соответственно) и выше, чем у десфлурана (0,42), эти фармакокинетические различия оказывают незначительное влия-

ние на скорость индукции анестезии и пробуждения у мелких лабораторных животных (крысы, мыши), но имеют клиническое значение у человека и крупных видов животных (свиньи, овцы, собаки) [12]. Более подробно физико-химические свойства и фармакология отдельных ингаляционных анестетиков освещены в специализированной анестезиологической литературе [3, 12, 20].

Среди преимуществ ингаляционной анестезии прежде всего стоит отметить ее хорошую управляемость, т. е. возможность быстрого изменения глубины анестезии в зависимости от состояния животного и этапа операции с помощью регулирования концентрации анестетика и скорости потока свежей дыхательной смеси. Другим важным для экспериментальной медицины преимуществом является возможность длительного поддержания глубины анестезии на заданном уровне, что позволяет исследователю оценивать изучаемые показатели без существенного влияния на них вариабельности глубины анестезии у разных животных. Если позволяет оснащение, то для этих целей наиболее надежно ориентироваться на концентрацию анестетика в конце выдоха (англ. end tidal), которая соответствует его альвеолярной концентрации. Для этого, однако, как и для капнометрии, нужны специальные анализаторы [3, 11]. Также, в отличие от инъекционных анестетиков, проведение ингаляционной анестезии не требует в/в доступа или парентеральных инъекций, однако при больших и длительных операциях наличие в/в доступа крайне желательно из соображений безопасности.

Главным недостатком ингаляционной анестезии является необходимость применения специального наркозного оборудования, а также обучения персонала правильной работе с ним. Поскольку современные летучие анестетики имеют относительно высокое давление насыщенного пара и разные значения МАК, каждый из них требует использования специального калиброванного испарителя. Так, если в испаритель для севофлурана залить изофлуран, то на выходе будет более высокая его концентрация, чем значение, выставленное на дозаторе испарителя, что повышает риск непреднамеренной передозировки изофлурана.

Современные летучие анестетики не горючи, не взрывоопасны и стабильны при их правильном хранении и использовании, однако, утечка паров летучего анестетика в атмосферу операционной может создавать риски для здоровья персонала [20]. Все современные летучие анестетики (изофлуран, севофлуран, десфлуран) по сравнению с ранее применявшимися (эфир, хлороформ, трихлорэтилен, галотан) малотоксичны и обычно не вызывают

значимых нарушений жизненно важных функций организма в терапевтических концентрациях [11]. Тем не менее, как и большинство других анестетиков, практически все летучие анестетики дозозависимо угнетают дыхание и кровообращение, что особенно часто проявляется при превышении МАК и использовании других агентов, угнетающих ЦНС (барбитураты, опиаты и др.).

Изофлуран, севофлуран и десфлуран по химической структуре относятся к галогенсодержащим производным простых эфиров, а по механизму фармакологического действия — к агонистам ГАМК_A-рецепторов в головном мозге, хотя не исключается их неспецифическое влияние на ионные каналы в клеточной мембране и задействованность глутаматной и других нейромедиаторных

систем [3, 20]. В отличие от диэтилового эфира и галотана, они не повышают чувствительность миокарда к действию катехоламинов, что существенно снижает риск жизнеугрожающих аритмий во время анестезии и операции у пациентов с нестабильной гемодинамикой и инфузией катехоламинов. В отличие от эфира, метоксифлурана и N₂O, современные летучие анестетики обладают слабыми анальгезирующими свойствами, в связи с чем при обширных, высокоинвазивных, травматичных оперативных вмешательствах (торакотомия, лапаротомия, нейрохирургические вмешательства) дополнительное обезболивание является необходимым (см. разд. 5).

Изофлуран и севофлуран не увеличивают церебральный кровоток и не повышают внутри-

Таблица 1. Основные ингаляционные анестетики, применяемые у грызунов, кроликов и свиней (из Tranquilli, et al. (2013) [3], Swindle, et al. (2007) [19], Stephan A. Loer, et al. (1995) [21], Hedenqvist P, et al. (2001) [22], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Colin Forbes Royse, et al. (2008) [24], Kilicaslan A, et al. (2014) [25], Flecknell P (2016) [2], Niikura R, et al. (2022) [26], Hedley J, et al. (2020) [27] с изм.)

Table 1. Major inhalation anaesthetics used in rodents, rabbits and pigs

(from Tranquilli, et al. (2013) [3], Swindle, et al. (2007) [19], Stephan A. Loer, et al. (1995) [21], Hedenqvist P, et al. (2001) [22], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Colin Forbes Royse, et al. (2008) [24], Kilicaslan A, et al. (2014) [25], Flecknell P (2016) [2], Niikura R, et al. (2022) [26], Hedley J, et al. (2020) [27] as amended)

Анестетик	Дозы у животных, об. %	Преимущества	Недостатки
Изофлуран	К. 1,5–2,5 % (5 %)* МАК — 1,17–1,58 %. М. 0,5–1,5 % (4 %)* МАК — 1,3–1,7 % Кр. 2,0 % МАК — 2,05–2,12 % Св. 0,5–2 % МАК — 1,2–2,04 %.	Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями. Наиболее часто используемый ингаляционный анестетик у лабораторных животных. Инертный препарат, подвергается минимальному метаболизму в организме. Имеет низкий МАК и, следовательно, большую силу анестетического действия. Минимальная токсичность при использовании в терапевтических дозах. Обладает кардио- и нейропротективными свойствами**.	Коэффициент растворимости в крови выше, чем у севофлурана и десфлурана, в связи с чем дольше индукция и выход из анестезии (более актуально для крупных животных). У кроликов применять с осторожностью (задержка дыхания, высокий риск осложнений). Необходима премедикация. Может вызывать выраженную гиперсаливацию из-за раздражения дыхательных путей. Отдельные виды животных могут в ответ на запах задерживать дыхание во время индукции (кошки, свиньи, кролики). Дозозависимый кардиодепрессивный эффект. Снижает концентрацию общего белка, альбумина, триглицеридов, фосфолипидов, натрия, калия, кальция, АЛТ, щелочной фосфатазы, инсулина и глюкозы. По литературным данным, увеличивает захват F-FDG сердечной мышцей и головным мозгом ПЭТ-КТ.

Севофлуран	К. 2,0–4,0 % (5–8 %)* МАК — 2,99–2,5 %. М. 2,0–4,0% (5–8 %)* МАК — 2,7 %. Кр. 4 % МАК — 3,7 %. Св. МАК — 1,97–2,66 %.	Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями. Минимальная токсичность при правильном использовании в терапевтических дозах. Быстрая индукция и выход из анестезии. Обладает кардио- и нейропротективными свойствами**.	Образуются нефротоксичные соединения при неправильном хранении и низкотоочной анестезии с применением адсорбера CO₂. Снижает сывороточный альбумин, калий, неорганический фосфор, гамма-глутаминтранспептидазу, холинэстеразу, инсулин и глюкозу.
Десфлуран	К. 11 % (18 %)* МАК — 5,72–7,10 %. М. 4–8 % МАК — 6,6–9,1 %. Кр. 8,9–18 %. МАК — 8,9 %. Св. МАК — 8,28–10,0 %.	Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями. Имеет самый низкий коэффициент растворимости в крови, в связи с чем обеспечивает самую быструю индукцию и выход из анестезии.	Дороговизна. Необходимо применение испарителя специальной конструкции. Увеличивает церебральный кровоток и повышает внутричерепное давление. Не подходит для индукции анестезии в связи с раздражающим действием на дыхательные пути.
N ₂ O	50–70%*** в смеси с 30–50 % кислородом М. МАК — 150–275 %. К. МАК — 136–235 %. Св. МАК — 162–277 %.	Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями. Сравнительная дешевизна. Минимальное влияние на дыхание и кровообращение. Обладает хорошими анальгезирующими свойствами. Усиливает эффекты других анестетиков при совместном применении и снижает кардиодепрессивное действие изофлурана.	Низкая анестетическая сила — МАК для большинства видов животных > 100 % (нужны гипербарические условия для достижения анестезии). Может проникать в газовые полости организма (кишечник, среднее ухо, воздушные пазухи черепа), что неблагоприятно при ряде состояний и операций. Риск так называемой диффузионной гипоксии при прекращении анестезии. Может вызывать В12-дефицитную анемию при длительном применении.

Примечания: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

* В скобках приведена доза препарата для индукции анестезии.

** Органопротективные свойства изофлурана и севофлурана, как ни парадоксально, могут являться ограничением для их применения в ряде областей экспериментальной биомедицины (моделирование инсульта, черепно-мозговой травмы, инфаркта миокарда) [28].

*** Не вызывает состояние анестезии в терапевтических дозах.

Notes: K — rat, M — mouse, Kr — rabbit, Sv — pig.

* The dose of the drug for induction of anaesthesia is given in parentheses.

** Organoprotective properties of isoflurane and sevoflurane, paradoxically, may be a limitation for their use in a number of areas of experimental biomedicine (modelling of stroke, brain injury, myocardial infarction) [28].

*** Does not induce the state of anaesthesia at therapeutic doses.

черепное давление, что обусловило их широкое применение в нейрохирургии [11]. Значение N_2O в современной клинической и ветеринарной анестезиологии относительно небольшое [11, 12]. Этот газообразный анестетик практически не используется отдельно, но благодаря широкому терапевтическому диапазону и хорошим анальгетическим свойствам может использоваться в смеси с кислородом как носитель для основного летучего анестетика, например, севофлурана. Тем самым достигается более сбалансированная анестезия и экономится основной анестезирующий агент. Сравнительная характеристика современных анестетиков приведена в таблице 1. Применение десфлурана и ксенона у животных существенно ограничено высокой стоимостью такой анестезии.

При применении ингаляционной анестезии у мелких лабораторных животных для более быстрой индукции анестетик подается в дыхательные пути животного (в анестетическую камеру) сначала в более высокой концентрации (4–5 об% для изофлурана) и с большей скоростью потока свежей газовой смеси (2–4 л/мин). После утраты животным сознания и достижения требуемого уровня анестезии ее поддержание достигается меньшей дозой анестетика (концентрация во вдыхаемой смеси обычно равна или чуть выше МАК данного препарата). Скорость потока свежей дыхательной смеси должна существенно (в 2,5–3 раза) превышать минутный дыхательный объем животного, для предупреждения гипоксии и гиперкапнии (не менее 0,8 л/мин для крыс).

Практические рекомендации:

- Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков в значительной степени определяют их фармакокинетику и фармадинамику. Препараты с низким коэффициентом распределения кровь/газ (севофлуран, десфлуран) характеризуются быстрой индукцией анестезии и быстрым выходом из нее. Препараты с высоким коэффициентом распределения масло/кровь (изофлуран) имеют низкие значения МАК и, соответственно, большую силу анестетического действия.

- Для ингаляционной анестезии лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований рекомендуется использовать изофлуран или севофлуран.

- Для быстрой индукции анестезии используют более высокую концентрацию анестетика с более высокой скоростью потока газовой смеси. После утраты сознания поддержание анестезии осуществляют с помощью подачи газовой смеси в дыхательные пути животного через маску или другое устройство, обеспечивающее проходи-

мость дыхательных путей. Концентрация анестетика устанавливается с учетом МАК данного препарата, а скорость потока газовой смеси должна в 2,5–3 раза превышать минутный объем дыхания животного.

4. Основные инъекционные анестетики и седативные препараты

В отличие от ингаляционной анестезии, для проведения неингаляционной (инъекционной) анестезии и седации не нужно специальное наркозное оборудование и набор аксессуаров к нему, что является ее несомненным преимуществом. Однако необходимо понимать, что неингаляционная анестезия — это полноценный вариант анестезиологического пособия, требующий грамотного подхода, в том числе периоперационного мониторинга. Также инъекционные анестетики могут быть компонентом комбинированной анестезии (например, индукция в/в или в/м с последующим поддержанием анестезии ингаляционно).

Помимо относительной простоты использования инъекционных анестетиков, к другим их преимуществам можно отнести: возможность введения в организм животного разными путями (в т. ч. внутривенно у мелких лабораторных животных); большой опыт применения ряда препаратов (барбитураты, кетамин, ксилазин) у лабораторных животных разных видов и, соответственно, хорошее понимание их фармакологии и потенциального влияния на результаты экспериментального исследования; отсутствие потенциальной возможности загрязнения воздуха операционной, безопасность для персонала; разнообразие препаратов разных фармакологических групп с возможностью выбора наиболее подходящего для целей конкретного исследования [10]. К сожалению, для большинства исследователей и ветеринарных врачей, работающих с лабораторными животными в Российской Федерации, многие препараты этого класса недоступны, что обусловлено законодательными ограничениями в области оборота наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ с необходимостью их строгого учета и лицензирования такого рода деятельности. Поэтому на практике часто возникает необходимость использования офф-лейбл фармакологических средств, не сертифицированных для конкретных видов животных.

Следует отметить некоторые общие недостатки инъекционных анестетиков по сравнению с ингаляционными. Для большинства инъекционных анестетиков характерна более сложная управляемость глубиной и длительностью анестезии,

что в свою очередь обусловлено трудностями объективного контроля концентрации препарата в крови и тканях [10]. Фармакокинетика инъекционных анестетиков может существенно различаться не только у разных видов животных, но и у особей разных линий, пола и возраста. Из-за этого может наблюдаться большая индивидуальная вариабельность фармакологических эффектов анестетиков, что затрудняет стандартизацию анестезии у лабораторных животных при проведении исследований [2]. В связи с этим, рекомендуется перед проведением основной серии экспериментов отработать дозы и режим дозирования анестетика в тестовых экспериментах на особях из соответствующей популяции лабораторных животных. Большинство анестетиков этого класса обладают низким обезболивающим потенциалом, поэтому при проведении травматичных оперативных вмешательств обычно требуется комбинация препаратов различных групп для обеспечения необходимого уровня анестезии и аналгезии (см. разд. 5).

Основными группами инъекционных анестетиков, применяемых у лабораторных видов животных, являются: барбитураты (пентобарбитал, тиопентал), бензодиазепины (мидазолам, диазепам, золазепам), гипнотики разного химического строения (пропофол, метомидат, альфаксолол, хлоралгидрат, альфа-хлоралоза), агонисты альфа-2-адренорецепторов (медетомидин, дексмедетомидин, ксилазин), антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин, тилетамин), антагонисты дофаминовых рецепторов или нейролептики (ацепромазин, дроперидол, флуанизон). Барбитураты, бензодиазепины и большинство гипнотиков по механизму своего действия относятся к агонистам ГАМК_A-рецепторов в головном мозге, в разной степени усиливая тормозные эффекты ГАМК. Некоторые из перечисленных препаратов (мидазолам, медетомидин, дексмедетомидин, ксилазин, нейролептики) могут использоваться в меньших дозах для премедикации перед основным ингаляционным или неингаляционным наркозом, заранее успокаивая животное и уменьшая выраженность периоперационного стресса [2, 29]. Препараты, рекомендованные к применению для неингаляционной анестезии или седации у основных видов лабораторных животных, представлены в таблице 2.

Выбор конкретного препарата и протокола анестезии будет зависеть от вида животного, его клинического состояния, планируемого вмешательства, а также задач и особенностей научного исследования. Необходимо отметить, что в клинической ветеринарии при оперативных вмешательствах у домашних видов животных редко ис-

пользуется мононаркоз, но однократное введение мидазолама, медетомидина или ацепромазина может применяться для седации при проведении осмотра животного или безболезненных процедур, а также в качестве премедикации у грызунов, кроликов и других видов [3, 29]. Свиньи обладают сравнительно низкой видовой чувствительностью к альфа-2-адреноагонистам, что вынуждает использовать достаточно высокие дозы этих препаратов, которые, в свою очередь, весьма сильно влияют на гемодинамические показатели [30, 31]. При использовании кетамина и агонистов альфа-2-адренорецепторов у мышеобразных грызунов необходимо уделить особое внимание лубрикации роговицы глаза в связи с возможностью развития сухого кератоконъюнктивита и обратной катаракты [32].

Тилетамин является нефротоксичным для кроликов и вызывает острый тубулярный некроз [33]. Несмотря на то, что случаи развития острой почечной недостаточности с летальным исходом достаточно редки (и вероятны при использовании тилетамина/золазепама в дозе 32–64 мг/кг), возможно поражение почек даже при применении в небольших дозах (умеренный нефроз у четырех из пяти кроликов при использовании в дозе 7,5 мг/кг).

Необходимо также учитывать оптимальный для выбранного препарата путь введения. Например, использование пропофола подразумевает наличие внутривенного или внутрикостного доступа (у некоторых видов животных для его обеспечения требуются предварительная седация и обезболивание). Многие препараты (пропофол, тилетамин+золазепам+ксилазин) при быстром в/в введении могут вызвать апноэ и осложнения вплоть до гибели животного, что может стать значимой проблемой для видов животных с затрудненной интубацией трахеи. Для снижения риска апноэ рекомендуется медленное введение индукционной дозы, предварительное разведение препаратов. У мелких лабораторных животных нужно избегать введения больших объемов растворов в виде инъекций. Внутримышечно рекомендуется вводить не более 0,1–0,2 мл/точка у крыс, 0,05–0,1 мл/точка у мышей и 0,25–0,5 мл/точка у кроликов в связи с риском повреждения периферических нервов и развития асептических некрозов. У этих же видов внутривенно болюсно рекомендуется вводить не более 5 мл/кг, а при медленном в/в введении: кролики — до 10 мл/кг, крысы и мыши — до 4–5 мл/кг/ч в связи с риском развития гиперволемии [34–36].

В идеале у любого препарата, который получает животное, должен быть специфический антагонист (реверсирующий агент) для более быстрого выхода

Таблица 2. Основные инъекционные анестетики и седативные препараты, применяемые у грызунов, кроликов и свиней

(из Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Wenger S (2012) [29] с изм.)

Table 2. Major injectable anaesthetics and sedatives used in rodents, rabbits and pigs
(from Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Wenger S (2012) [29] with modifications)

Анестетик	Дозы мг/кг (если не оговорено иначе)	Преимущества	Недостатки
Антагонисты NMDA-рецепторов			
Кетамин	К. — 50–100 в/м, в/б. М. — 100–200 в/м. Кр. — 15–30 в/м, п/к. Св. — 11–33 в/м или п/к, 3–33 мг/кг/ч при внутривенной инфузии с постоянной скоростью.	Вызывает особый вид наркоза — диссоциативную анестезию, характеризующуюся утратой сознания (седацией) и умеренной анальгезией, но с сохранением части рефлексов и спонтанных движений. В комбинации с седативными препаратами (бензодиазепины, альфа-2-агонисты) вызывает хирургический уровень анестезии. За счет активации симпатического отдела нервной системы оказывает стимулирующее действие на сердечно-сосудистую систему: увеличение ЧСС, АД и (не всегда) сердечного выброса. При гиповолемии и шоке является препаратом выбора для индукции анестезии.	Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Практически не используется в виде моно-наркоза из-за недостаточной глубины анестезии, сохранения спонтанных движений и повышенного мышечного тонуса. Выраженность эффекта в значительной степени зависит от вида животного с высокой вариабельностью ответа у грызунов. У мышей требуются относительно высокие дозы, которые могут вызвать повреждение тканей при в/м введении. Нет специфических антагонистов. Недостаточная висцеральная анальгезия.
Тилетамин (выпускается в виде фиксированной комбинации с золазепамом — Золетил, Телазол)	По сумме действующих веществ: К. — 20–40 в/м, в/б. М. — 80 в/м, в/б. Кр. не рекомендован, в случае острой необходимости — до 7,5 в/м, в/в. Св. — 2–8,8 в/м.	Доступен для большинства учреждений, возможен отпуск из ветеринарных аптек. Один из наиболее часто используемых анестетиков в доклинических исследованиях. У многих видов (свиньи, собаки, кошки) вызывает уровень анестезии, достаточный для проведения хирургических вмешательств средней травматичности (на коже и мягких тканях, лапаротомия). Как и кетамин, не вызывает угнетения дыхания и кровообращения.	У грызунов недостаточно выражен седативный эффект (мышечные подергивания, артериальная гипертензия, экзофтальм), что требует дополнительной премедикации. Нефротоксичен для кроликов. Может не подходить для доклинических исследований в области фармакокинетики препаратов (за счет связывания двух компонентов анестетика с белками плазмы крови, изменения печеночного метаболизма исследуемого препарата и др.). Относительно длительный эффект и плохая управляемость анестезией. Нет специфических антагонистов (для тилетамина). Имеет выраженный кардиодепрессивный эффект, особенно в сочетании с ксилазином.

Барбитураты и бензодиазепины			
Тиопентал	К., М. — 30–40 в/б. Кр. — 15–30 в/в до достижения эффекта. Св. 6,6–30 в/в болюсно, 3–30 мг/кг/ч при в/в инфузии с постоянной скоростью.	Доступен для многих научных учреждений, ограничения описаны в графе «Недостатки». Один из «классических» препаратов для неингаляционной анестезии в клинической медицине и доклинических исследованиях. Подходит для быстрой (30 с.) и плавной индукции для непродолжительных хирургических вмешательств.	Относится к списку сильнодействующих веществ. Необходимо наличие сейфа для хранения и ведение специального журнала учета. Специально оборудованная комната, лицензия на работу с НСПВ и допуск не требуются. Как и другие барбитураты, вызывает угнетение дыхания, а после быстрой внутривенной инъекции может возникать апноэ. Периферическая вазодилатация и снижение сердечного выброса из-за прямой депрессии миокарда приводят к гипотензии. Не подходит для повторного введения и поддержания анестезии у большинства животных из-за местно-раздражающего действия. Сравнительно низкая анальгезия.
Диазепам	К., М. — 2,5–5 в/б, в/м. Кр. — 1–5 в/в. Св. — 0,5–10 в/м, п/к, п/о; 0,44–2 в/в.	Противосудорожное, анксиолитическое и расслабляющее скелетную мускулатуру средство. В составе премедикации/комбинированной анестезии — снижает ригидность мышц при совместном использовании с кетаминном. Можно использовать в сочетании с кетаминном для компенсации мышечного гипертонуса, а также с опиоидами и/или альфа-2-агонистами для премедикации. Есть препарат для реверсии — флумазенил. В большинстве случаев используются для премедикации или в составе комбинированной анестезии.	Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Может вызывать излишнюю седацию, атаксию. Быстрое в/в введение может вызывать парадоксальные реакции — возбуждение и агрессию. Внутримышечная инъекция болезненна и приводит к неустойчивому всасыванию препарата. Не подходит для моноанестезии.
Мидазолам	К., М. — 2–3 в/в, в/м, п/к. Кр. — 0,2–2 в/в, в/м, также возможно интраназальное введение. Св. — 100–500 мкг/кг в/м или в/в болюсно, 0,6–1,5 мг/кг/ч при в/в инфузии с постоянной скоростью.	Оказывает хороший седативный и амнестический эффект. Применяется в клинической ветеринарии для премедикации и седации домашних кроликов и грызунов с минимальным угнетением дыхания и кровообращения. В составе премедикации/комбинированной анестезии — снижает ригидность мышц при совместном использовании с кетаминном. Есть препарат для реверсии — флумазенил. В большинстве случаев используются для премедикации или в составе комбинированной анестезии.	Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». При в/в введении больших доз может угнетать дыхание и вызывать артериальную гипотензию. Иногда может развиваться парадоксальная реакция — возбуждение и агрессия. Не подходит для моноанестезии.

Альфа-2-адреноагонисты			
Ксилазин	В монорежиме практически не применяется, используется в комбинации с кетаминотом или золептилом (тилетамин/золазепам). К., М. — 5–10 п/к, в/м, в/б. Кр. — 1–5 п/к, в/м. Св. — 0,2–4,4 в/м в зависимости от того, применяется ли в монорежиме или в сочетании с другими препаратами. Оптимум для седации — 1–2,2.	Доступен для применения в научных организациях, возможен отпуск из ветеринарных аптек, сравнительно низкая стоимость. Расслабляет скелетную мускулатуру, что особенно актуально при использовании антагонистов NMDA-рецепторов и при полостных операциях. В клинической ветеринарии используется как рвотное средство (у животных, у которых возможен акт рвоты). Есть препарат для реверсии — йохимбин. В большинстве случаев используются для премедикации или в составе комбинированной анестезии.	Неселективный альфа-2-агонист, выраженное двухфазное влияние на сосудистый тонус (вазоконстрикция сменяется вазодилатацией). Обладает слабыми обезболивающими свойствами. Вызывает брадикардию у грызунов. В связи с угнетением дыхания может быть необходима ингаляция дополнительного кислорода. Усиливает диурез за счет подавления секреции АДГ, транзиторная гипергликемия за счет уменьшения секреции эндогенного инсулина. Не рекомендуется применять у пожилых или ослабленных животных. При применении возможно развитие обратимой катаракты и сухого кератоконъюнктивита у мышей и крыс. В клинической ветеринарии не рекомендован к применению из-за низкой селективности. Не подходит для моноанестезии.
Медетомидин	К., М. — 0,1–0,2 в/б, в/м, п/к в комбинации с кетаминотом и/или опиоидами в целях премедикации до индукции ингаляционным анестетиком. Кр. — 0,1–0,3 в/м, п/к в комбинации с кетаминотом и/или опиоидами. Св. — от 0,005–0,02 (легкая седация) до 0,08 (глубокая седация) в/м.	Доступен для применения в научных организациях, возможен отпуск из ветеринарных аптек. Селективный альфа-2-агонист. При комбинированной анестезии позволяет снизить дозу других анестетиков (кетамин, тилетамин, ингаляционные анестетики и др.) и опиоидных анальгетиков. Есть препараты для реверсии — йохимбин, атипамезол. В большинстве случаев используется для премедикации или в составе комбинированной анестезии.	Двухфазное влияние на сосудистый тонус (вазоконстрикция сменяется вазодилатацией). Может вызывать гипергликемию, брадикардию. Риск побочных эффектов (угнетение кровообращения) выше при использовании у пожилых и беременных животных, а также у животных с сердечно-сосудистыми и другими системными заболеваниями. При применении у кроликов возможно развитие желудочно-кишечного стаза. У свиней может вызывать выраженную транзиторную вазоконстрикцию в малом круге кровообращения. У стрессированных свиней альфа-2-агонисты адренорецепторов могут не вызывать седацию достаточной глубины в монорежиме. Не подходит для моноанестезии.

Дексмететомидин	К., М., Кр. — 0,025–0,05 в/в или 0,05–0,15 в/м, п/к, в/б. Св. — в 2 раза меньше, чем мететомидин: 0,002–0,01 мг/кг (легкая седация), до 0,04 мг/кг (глубокая седация). Возможна инфузия с постоянной скоростью.	Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями. Самый селективный альфа-2-агонист с минимальным влиянием на дыхание. Используется для седации в клинической медицине. При комбинированной анестезии позволяет снизить дозу других анестетиков (кетамин, тилетамин, ингаляционные анестетики и др.) и опиоидных анальгетиков. Ускоряет метаболизм других анестетиков, что сокращает время пробуждения. Есть препараты для реверсии — йохимбин, атипамезол.	Двухфазное влияние на сосудистый тонус (вазоконстрикция сменяется вазодилатацией). Может вызывать гипергликемию, рвоту, брадикардию и снижение сердечного выброса. Риск побочных эффектов (угнетение кровообращения) выше при использовании у пожилых и беременных животных, а также у животных с сердечно-сосудистыми и другими системными заболеваниями.
Гипнотики			
Пропрофол	К. — 7,5–10 в/в медленно, до достижения эффекта. М. — 12–26 в/в медленно, до достижения эффекта (длительность поддержания эффекта ограничена максимальным допустимым объемом в/в введения). Кр.: без премедикации — 7,5–15, с премедикацией — 2–6 мг/кг в/в медленно, до эффекта. Св. — 4–20 болюс, медленно, до достижения эффекта, 12–20 мг/кг/ч инфузия с постоянной скоростью.	Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями. Гипнотик ультракороткого действия для внутривенного введения. Используется как для индукции анестезии, так и для поддержания анестезии с использованием прерывистых болюсов или непрерывной инфузии.	Необходимость предварительного обеспечения внутривенного или внутрикостного доступа. Быстрое введение высоких доз может вызвать апноэ, цианоз и значимую гипотензию. Рекомендуется предварительно развести препарат, вводить медленно (60 секунд на болюс). Низкий обезболивающий потенциал.

Препараты для реверсии действия анестетиков			
Атипамезол	К., М., Кр. — х5 от дозы медетомидина, в/м, п/к; х10 от дозы дексмедетомидина, в/м, п/к ИЛИ 1 мг/кг пк. Св. — 0,24–1 мг/кг в/м или п/к.	α_2 -адреноблокатор и вызывает выброс норадреналина в центральной и периферической нервной системе, вызывающий реверсию эффектов медетомидина, дексмедетомидина. Если время после инъекции медетомидина/дексмедетомидина составило более 1 ч. — уменьшить дозировку атипамезола на $\frac{1}{2}$. При замедленном пробуждении возможно повторное введение $\frac{1}{4}$ дозы через 15–30 мин. после первой инъекции при недостаточном эффекте.	При в/в введении возможно значимое падение артериального давления.
Налоксон	К., М., Кр. — 0,01– 0,1 мг/кг в/в, в/м, в/б. Св. — 0,5–2 мг/кг в/в.	Реверсирует действие опиоидов.	Параллельно реверсирует не только действие экзогенных опиоидов, но и эндогенных. Наряду с устранением побочных эффектов опиоидов ослабляет также их обезболивающее действие.
Флумазенил	К., М. — 0,1 мг/кг в/в, в/м. Кр. — 0,01–0,1 мг/кг в/в, в/м. Св. — 0,02 мг/кг в/в.	Реверсирует действие бензодиазепинов.	

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K — rat, M — mouse, Kг — rabbit, Sv — pig.

из анестезии или прекращения действия анестетика в случае его передозировки или развития побочных эффектов. Так, для прекращения действия бензодиазепинов применяют флумазенил. Антагонистом альфа-2-агонистов является атипамезол (табл. 2). При передозировке опиоидных анальгетиков, проявляющейся избыточной седацией и угнетением дыхания, применяют налоксон или налтрексон.

Практические рекомендации:

- Разнообразие инъекционных анестетиков разных фармакологических групп дает возможность выбрать препарат, наиболее подходящий для целей конкретного исследования. Однако законодательные ограничения в области оборота наркотических и психотропных препаратов предписывают необходимость получения лицензии на использование многих инъекционных анестетиков, что существенно ограничивает их применение в научных учреждениях.

- Из-за большой вариабельности фармакологических эффектов анестетиков у лабораторных животных разных видов, линий и пород, рекомен-

дуется отработать дозы и режим дозирования анестетика в тестовых экспериментах на особях из популяции, которая включена в основную серию экспериментов.

- Выбор конкретного препарата будет зависеть от вида животного, его клинического состояния, планируемого вмешательства, а также задач и особенностей научного исследования. Поскольку большинство ГАМК_A-агонистов обладают слабыми обезболивающими свойствами, при травматических оперативных вмешательствах нужна дополнительная анальгезия. Кетамин и тилетамин у большинства видов животных вызывают приемлемую интраоперационную анальгезию.

- В трансляционных доклинических исследованиях для анестезии лабораторных животных рекомендуется использовать препараты, также применяемые в клинической анестезиологии у людей: кетамин, диазепам, мидазолам, пропофол, дексмедетомидин.

- Специфические антагонисты инъекционных анестетиков (атипамезол, флумазенил, налок-

сон) позволяют прекратить или уменьшить глубину анестезии в случае передозировки или побочных эффектов соответствующего анестетика.

5. Интраоперационная аналгезия и комбинированная анестезия

Комбинированная (многокомпонентная) анестезия — это последовательное или параллельное применение разных типов анестезирующих средств с целью сделать анестезиологическое пособие более эффективным, контролируемым и безопасным для живого организма. Большинство препаратов для анестезии имеют относительно небольшую терапевтическую широту, использование их комбинаций позволяет снижать дозировки лекарственных средств, тем самым уменьшая побочные эффекты каждого и увеличивая степень интраоперационной аналгезии. Поэтому такой вид анестезии называют также сбалансированным [13].

Комбинированная анестезия может включать в себя базис-наркоз (гипнотик), анальгетик и миорелаксирующий агент. Для этого применяют ингаляционные и инъекционные препараты, а также методы регионарной анестезии.

Миорелаксанты необходимы при травматичных полостных операциях (торакотомия, лапаротомия, нейрохирургические вмешательства на позвоночнике и спинном мозге) и подразумевают обязательное применение ИВЛ, что в определенной степени ограничивает их использование в практике доклинических исследований, особенно у мелких лабораторных животных.

При выборе комбинированной анестезии стоит учитывать вид животного, его размер, наличие специализированной аппаратуры (наркозные аппараты, дозаторы для продленных инфузий) и условия проведения операции (травматичность вмешательства, объем мониторинга). Обеспечение безопасной анестезии во время длительных хирургических вмешательств само по себе является трудной задачей и требует высокой квалификации персонала [2]. Так как дозы препаратов могут значимо снижаться в процессе многокомпонентного анестезиологического пособия, требуется адекватный мониторинг состояния животного и оценка глубины анестезии.

Важнейшим компонентом комбинированной анестезии является аналгезия. Вопрос адекватной интраоперационной аналгезии в практике доклинических и научных исследований стоит особенно остро, когда предполагается выполнение травматичного оперативного вмешательства (лапаротомия, торакотомия, операции на головном и спинном мозге и др.) с последующим послеопе-

рационным наблюдением животного, ввиду снижения у него болевого порога [13].

В клинической и ветеринарной анестезиологии для интраоперационной аналгезии часто используют опиоидные анальгетики с относительно быстрым периодом полувыведения, например, фентанил [3]. Фентанил вводится в/в повторными болюсами, что позволяет поддерживать обезболивание и управлять глубиной анестезии, поскольку опиоидные анальгетики усиливают эффекты ингаляционных и инъекционных анестетиков. Альфентанил и ремифентанил, обладающие еще более коротким периодом полувыведения, к сожалению, не доступны в Российской Федерации. Приемлемой для экспериментальной медицины альтернативой при проведении хирургических вмешательств на лабораторных животных является так называемая упреждающая аналгезия бупренорфином, бупторфанолом или другим анальгетиком [13, 37].

При невозможности использования наркотических анальгетиков для упреждающей аналгезии допустимо применять агонисты альфа-2-адренорецепторов и НПВС [38]. В отношении последних есть некоторое противоречие между клинической медициной и ветеринарией. В клинических рекомендациях по послеоперационному обезболиванию у людей парацетамол и НПВС (кетопрофен, кеторолак и др.) являются препаратами первой линии для послеоперационного обезбоживания и могут также входить в премедикацию для уменьшения общей дозы применяемых опиоидов [39]. В английском формуляре по применению лекарственных средств у экзотических видов (включая грызунов и кроликов) НПВС не рекомендованы для предоперационного обезбоживания в связи со значительным риском развития побочных эффектов в условиях нарушения кровообращения при анестезии и операции [27]. Тем не менее, они занимают важное место в послеоперационном (но не упреждающем) обезболивании лабораторных животных, а риск побочных эффектов может быть нивелирован благодаря адекватному дозированию препаратов и своевременной коррекции обезвоживания и нарушений кровообращения [2, 13].

Также возможно применение габапентина и амантадина, относящихся к классу антиконвульсантов, для коррекции нейропатической боли у животных. В настоящий момент габапентин более распространен и изучен с точки зрения экспериментальной хирургии на лабораторных животных, нежели амантадин. Использование этих препаратов целесообразно в тех случаях, когда в ходе вмешательства предполагается воздействие на магистральные нервные волокна (например,

латеральная торакотомия со сдавлением межреберных нервов). При других типах вмешательств, например при лапаротомии, этот препарат будет малоэффективен [13]. Также габапентин и его комбинация с тразодоном могут быть использованы для седации и снижения стресса у животных (кролики, грызуны, свиньи) при проведении рутинных процедур, в том числе фиксации, отборе проб крови, постановке внутривенного катетера и других малоинвазивных манипуляциях [40].

Основные препараты, рекомендованные для интраоперационной и упреждающей аналгезии лабораторных животных, приведены в таблице 3.

Послеоперационная аналгезия также является важным компонентом анестезиологического пособия и послеоперационного ухода, но не обсуждается подробно в данной статье.

Применение местных анестетиков как компонента комбинированной анестезии особенно актуально в доклинических исследованиях, ввиду малого влияния терапевтических доз этих препаратов на физиологические параметры организма и особенно ввиду ограниченных возможностей использования опиоидных аналгетиков. Техники регионарной анестезии позволяют уменьшить периоперационную потребность в системных аналг-

Таблица 3. Препараты, применяемые для интраоперационной аналгезии у лабораторных грызунов, кроликов и свиней

(из Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Carbone E, et al. (2012) [50], Mayer J, Mans C (2018) [51], Foley P, et al. (2019) [52], Morrissey J, et al. (2012) [53], Plumb D (2019) [54], Nishiyori M, Ueda H (2008) [55], Tubbs JT, et al. (2011) [56] с изм.)

Table 3. Drugs used for intraoperative analgesia in laboratory rodents, rabbits and pigs

(from Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Carbone E, et al. (2012) [50], Mayer J, Mans C (2018) [51], Foley P, et al. (2019) [52], Morrissey J, et al. (2012) [53], Plumb D (2019) [54], Nishiyori M, Ueda H (2008) [55], Tubbs JT, et al. (2011) [56] with modifications)

Аналгетик	Дозы (мг/кг, если не указано иное), пути введения	Преимущества	Недостатки
Опиоиды			
Бупренорфин	М. — 0,05–0,1 п/к. К. — 0,05–0,1 п/к, в/м, в/б. Кр. — 0,03–0,06 п/к, в/м. Св. — 0,01 в/в, в/м.	Препарат выбора как для упреждающей интраоперационной аналгезии, так и для послеоперационного обезболивания у грызунов и других видов лабораторных животных. Длительность действия более 6 ч. Используется и в клинической медицине, и в ветеринарии, что повышает трансляционный потенциал доклинического исследования. Как частичный агонист опиоидных рецепторов может устранять побочные эффекты морфина, фентанила и других полных опиоидных агонистов. Однако намеренная комбинация этих препаратов не рекомендована.	Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Медленное начало действия (15–30 мин.), в связи с чем для интраоперационной аналгезии необходимо применять заранее. В больших дозах может вызывать седацию, нарушение моторики желудка и кишечника. Для свиней миниатюрных пород дозировки могут быть ниже, чем для свиней откормочных пород.

Буторфанол	М. — 1–5 п/к. К. — 1–2 п/к. Кр. — 0,1–0,5 п/к, в/м. Св. — 0,1–0,2 в/м, в/в.	Как и бупренорфин, рекомендован для интраоперационной и послеоперационной анальгезии большинства лабораторных видов (при легкой и умеренной боли). Быстрое начало действия. Как агонист (каппа) и антагонист (мю) опиоидных рецепторов обычно не вызывает побочные эффекты (угнетение дыхания, брадикардия, тошнота), характерные для полных опиоидных агонистов.	Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Короткий период действия (от 1 до 4 час.). Подавляет кашлевой рефлекс, что может облегчать состояние животного при кашле, но в то же время способствовать развитию респираторной инфекции.
Трамадол (Трамвет)	М. — 10–40 п/к, в/б. К. — 10–20 п/о, п/к. Кр. — 3–10 п/о, в/в. Св. — 1–4 п/о.	Доступен для многих научных учреждений, ограничения описаны в графе «Недостатки». Как агонист мю-опиоидных рецепторов, оказывает обезболивающее действие с менее выраженными побочными эффектами (седация, угнетение дыхания и моторики ЖКТ), чем у морфина и подобных ему препаратов. Ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в ЦНС, что также способствует обезболивающему действию при острой и хронической боли. Выпускается в виде таблеток и раствора для парентерального введения. Используется для послеоперационного обезболивания у людей.	Относится к списку сильнодействующих веществ. Необходимо наличие сейфа для хранения и ведение специального журнала учета. Специально оборудованная комната, лицензия на работу с НСПВ и допуск не требуются. Фармакокинетика и фармакодинамика препарата могут существенно различаться у человека и разных видов животных с разной выраженностью обезболивающего действия. Может провоцировать серотониновый синдром и судороги у особей с эпилепсией и при комбинации трамадола с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, фентанилом и бупренорфином.

Нестероидные противовоспалительные препараты			
Карпрофен	М. — 2,5–5 п/к. К. — 5–15 п/к. Кр. — 1,5 п/о, 2–4 п/к, в/в. Св. — 2–3 в/м, в/в.	Неселективное НПВС, показывает хорошую эффективность при болях, связанных с повреждением мягких тканей и опорно- двигательного аппарата.	Общие недостатки для НПВС: Могут снижать скорость клубочковой фильтрации и перфузию почек, вызывать их дисфункцию, особенно при дегидратации, гиповолемии и артериальной гипотензии. Могут вызывать гипокоагуляцию и повышать риск кровотечений. При заболеваниях печени нарушается метаболизм НПВС, что может привести к его накоплению и передозировке при повторных введениях. Нельзя назначать одновременно несколько НПВС в связи с высоким риском осложнений. В идеале, перерыв между прекращением одного НПВС и назначением другого должен быть более недели. Для неселективных НПВС: Наиболее выражены побочные эффекты со стороны ЖКТ, у животных с заболеваниями ЖКТ могут вызывать эрозии и язвы слизистой оболочки, кровотечение, особенно при длительном применении. Для селективных НПВС: Побочные эффекты со стороны ЖКТ менее выражены, однако не исключены. Повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у людей на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ-2. Значимость этого риска для животных не изучена.
Мелоксикам	М. — 2 п/к, в/б. К. — 1–2 п/к, в/б. Кр. — 0,3–0,6 п/о, п/к. Св. — 0,4 в/м.	Умеренно селективное НПВС, в большей степени ингибирует ЦОГ-2, в связи с чем меньше вероятность побочных эффектов.	
Кетопрофен	К. — 5–10 п/к, в/м, в/б. М. — 1–5 п/к. Кр. — 1–3 в/м, п/к. Св. — 1–3 в/м.	Неселективное НПВС, показывает хорошую эффективность при острой боли, а также при болях, связанных с повреждением мягких тканей и опорно- двигательного аппарата.	
Флуниксин	К. — 1,1–2,5 п/к. М. — 4–11 п/к, в/в. Кр. — 1–2 п/к, в/м. Св. — 1–4 в/м.	Неселективное НПВС, показывает хорошую эффективность при лечении висцеральной боли.	
Целекоксиб	К. — 10–20 п/о.	Селективное НПВС, ингибирует ЦОГ-2, в связи с чем меньше вероятность побочных эффектов.	
Препараты других групп			
Габапентин	М., К. — 10–30 п/о, в/б. Кр. — 25 п/о. Св. — 6 п/о.	Применяется при наличии нейропатического компонента боли, неэффективен при острой ноцицептивной боли.	Отпускается из аптек строго по рецепту.
Амантадин	М., К., Кр. — 3–5 п/о.	Адьювантный анальгетик, применяемый в комплексной терапии нейропатической боли. Используется в дозах, применяемых у собак, для кроликов и грызунов	Отпускается из аптек строго по рецепту.

Нефопам	К. — 10–20 в/м (суточная дозировка). Св. — 0,3 в/м 3–4 р/сут, возможно медленное внутривенное введение перед началом операционного вмешательства (собственные данные).	Ненаркотический анальгетик центрального действия.	Отпускается из аптек строго по рецепту.
Метамизол натрия (Анальгин)	К., М., Кр. — 15–50 в/м до 4 р/сут. Св. — 25 в/м или в/в до 4 р/сут.	Производное пиразолона.	Может снижать МАК для ингаляционных анестетиков.

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K. — rat, M. — mouse, Kr. — rabbit, Sv. — pig.

Таблица 4. Местные анестетики, применяемые для местной и регионарной анестезии у лабораторных грызунов, кроликов и свиней

(из Fish RE (2008) [1], Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Plumb D (2019) [54], Kang S, et al. (2017) [57], Durst MS, et al. (2021) [58] с изм.)

Table 4. Local anaesthetics used for local and regional anaesthesia in laboratory rodents, rabbits and pigs

(from Fish RE (2008) [1], Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Plumb D (2019) [54], Kang S, et al. (2017) [57], Durst MS, et al. (2021) [58] as amended)

Анестетик	Дозы, пути введения, период действия	Преимущества	Недостатки
Лидокаин	М., К., Кр., Св. — 2–4 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая анестезия. Максимальная допустимая доза для мышей и крыс — 7 мг/кг. Обычно применяют 2 % раствор, который при необходимости, особенно при работе с мелкими животными, разводят до 0,25–0,5 %.	Низкая стоимость. Доступен в разных лекарственных формах (растворы, гель, спрей).	Сравнительно короткий период действия (от 40 мин. до 2 ч.).
Новокаин	М., К., Кр., Св. — 2–4 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая анестезия. Обычно применяют 0,5 % раствор. Св. — до 20 мл/голову. Кр. — до 10 мл/голову.	Низкая стоимость.	Устаревший препарат. Очень короткий период действия (до 20 мин.). Эфирный местный анестетик. Выше риск побочных эффектов, чем у амидных местных анестетиков. Новокаиновые блокады обладают противовоспалительным действием, что может повлиять на результаты эксперимента.

Ропивакаин	М., К., Кр., Св. — 1–2 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинальная анестезия. Концентрация не должна превышать 0,5 %. Для мелких животных используют 0,25 % раствор. Максимальная допустимая доза для мышей и крыс — 3 мг/кг. Для спинальной и эпидуральной анестезии доза рассчитывается исходя из необходимой высоты блока.	Длительное действие. В клинической медицине используется как для инфильтрационной анестезии краев послеоперационной раны, так и для регионарной анестезии (блокада нервных стволов, эпидуральная анестезия).	Сравнительно высокая стоимость. При попадании в кровоток может вызвать сердечно-сосудистые осложнения вплоть до остановки сердца. Возможно транзитное снижение АД, которое будет длиться все время действия анестетика. Период действия 4–6 ч.
Бупивакаин	М., К., Кр., Св. — 1–2 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинальная анестезия. Концентрация препарата — 0,5 %. Для мелких животных используют 0,25 % раствор. Максимальная допустимая доза для мышей и крыс — 3 мг/кг. Для спинальной и эпидуральной анестезии доза рассчитывается исходя из необходимой высоты блока.	Длительное действие Один из наиболее часто используемых местных анестетиков в ветеринарии,	Сравнительно высокая стоимость. При попадании в кровоток может вызвать сердечно-сосудистые осложнения вплоть до остановки сердца. Возможно транзитное снижение АД, которое будет длиться все время действия анестетика. Период действия 6–8 ч.
Липосомальный бупивакаин	М., К. — 6 мг/кг п/к. Общая доза для крыс и мышей не должна превышать 5,3 мг/кг.	При блокадах действие до 72 ч.	Высокая стоимость. Не лицензирован в России.

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K. — rat, M. — mouse, Kr. — rabbit, Sv. — pig.

гетиках/анестетиках у людей и животных и улучшить качество восстановления после инвазивных процедур.

Лидокаин, бупивакаин и ропивакаин — самые распространенные местные анестетики, применяемые в клинической медицине и ветеринарии [3]. Они же рекомендованы в качестве компонента комбинированной анестезии у лабораторных животных [1]. Их сравнительный анализ представлен в таблице 4.

Наиболее простой и доступной для применения в практике доклинических исследований является местная аппликационная и инфильтрационная анестезия. При аппликационной анестезии раствор (гель, крем) местного анестетика наносят на поверх-

ность кожи или слизистой оболочки при проведении пункции или других малоинвазивных вмешательств. Инфильтрация линии разреза и орошение раны также являются простыми и экономически эффективными средствами обезболивания при хирургических вмешательствах, не требующими специальных навыков или оборудования. Однако обезболивающее действие лидокаина снижается при его применении в области воспаления, поскольку в кислой среде, типичной для воспаленных тканей на фоне метаболического ацидоза, снижается концентрация активной фракции препарата [20].

Регионарные методы анестезии (блокада периферических нервов и нервных сплетений, нейроаксиальная (эпидуральная и спинальная) анестезия)

чаще применяются у кроликов и более крупных животных.

Важным преимуществом эпидуральной анестезии является возможность проведения продленной эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде с помощью инфузии лидокаина, ропивакаина или бупивакаина через тонкий и гибкий эпидуральный катетер, что, однако, не всегда осуществимо в условиях доклинического исследования, в том числе из-за малых размеров некоторых видов лабораторных животных.

Эпидуральная анестезия описана у морских свинок, кроликов [41], собак, кошек [42], свиней [43], а также у крыс, в том числе с возможной установкой эпидурального катетера для продленной анестезии [44, 45]. Процедура установки такого катетера у мелких животных достаточно инвазивна и сопровождается риском контаминации.

Для проведения спинальной анестезии у крыс можно использовать разовую инъекцию интратекально — в спинномозговое пространство [46–48]. Показано, что у крыс при интратекальном введении 3,5 мг/кг бупивакаина продолжительность спинального блока составляет около 40 минут. Животное предварительно наркотизируют изофлураном, для интратекальной инъекции используют гамильтоновский шприц с иглой 26sG, пункцию производят на уровне L4-L6 [49].

Подходы к нейроаксиальной анестезии лабораторных грызунов требуют значительного навыка и контроля правильности проведения процедуры. На текущий момент эпидуральная и спинальная анестезия крыс и мышей используется в основном как элемент экспериментальной модели, а не как компонент комбинированной анестезии.

Токсические эффекты местных анестетиков при попадании их в системный кровоток проявляются сначала нейротоксичностью (беспокойство или заторможенность, судороги, у людей — тошнота, рвота, парестезии и нарушения зрения), а при увеличении концентрации препарата в крови появляются признаки кардиотоксичности (нарушения ритма сердца и изменения на ЭКГ, артериальная гипотензия и сердечно-сосудистая недостаточность).

В таблице 5 приведены рекомендованные для лабораторных животных рациональные комбинации анестетиков и анальгетиков. Отдельный интерес представляет комбинация ингаляционных и инъекционных анестетиков. В этом случае инъекционные анестетики обычно используются для премедикации и/или вводной анестезии, а ингаляционный агент подается в дыхательные пути животного через конусовидную маску в поддерживающей анестезии концентрации [13, 29, 37, 38].

В ряде случаев ограничением для применения комбинированной анестезии у лабораторных животных может стать труднопредсказуемое влияние используемой комбинации препаратов на результаты исследования, поэтому применяемые в экспериментальной хирургии схемы комбинированной анестезии, особенно для мелких животных, ограничиваются 3–4 препаратами. Также эта проблема может решаться включением в исследование контрольной группы так называемых ложно оперированных (англ. sham-operated) животных, которым проводится такая же анестезия, что и в основной группе животных. Такой подход позволяет выявить биологические эффекты именно моделируемого патологического процесса или тестируемого метода лечения. В трансляционных доклинических исследованиях рекомендуется использовать комбинации препаратов, аналогичные применяемым в клинической медицине у людей, если, конечно, выбранная комбинация является рациональной и сбалансированной для конкретного вида лабораторного животного.

Все местные анестетики могут вызывать снижение артериального давления вне зависимости от пути введения.

Практические рекомендации:

- Комбинированная анестезия позволяет снизить дозы применяемых препаратов и сбалансировать их анестезирующее действие, минимизировать риски развития побочных эффектов.

- Основными компонентами комбинированной анестезии являются ингаляционный или инъекционный анестетик (гипнотик, седативный препарат или их сочетание), местный анестетик и системный анальгетик (опиоидный или другого класса).

- Сочетания кетамина или тилетамина/золазепама с альфа-2-адреноагонистами (ксилазин, медетомидин, дексмедетомидин) являются примерами сбалансированной анестезии у лабораторных грызунов и большинства других лабораторных животных. При большой травматичности хирургического вмешательства требуется дополнительная аналгезия (опиоиды) для поддержания хирургической стадии и уровня анестезии.

- При проведении средне- и высокотравматичных хирургических вмешательств применение ингаляционных и инъекционных анестетиков с низким обезболивающим потенциалом (изофлуран, севофлуран, пропофол, барбитураты, бензодиазепины) должно сопровождаться интраоперационной аналгезией. В идеале для этих целей подходят опиоидные анальгетики (бупренорфин, буторфанол, морфин), используемые в режиме премедикации или инфузии (фентанил), а также

Таблица 5. Рациональное сочетание препаратов для проведения комбинированной (сбалансированной) анестезии у лабораторных грызунов, кроликов и свиней

(из Flecknell P (2016) [2], Navarro KL, et al. (2021) [13], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Van Pelt LF (1977) [59], Grint NJ, Murison PJ (2008) [60], Cagle LA, et al. (2017) [61], Vovk AN, et al. (2020) [62], Limprasutr V, et al. (2021) [63] с изм.)

Table 5. Rational combinations of drugs for combined (balanced) anaesthesia in laboratory rodents, rabbits and pigs

(from Flecknell P (2016) [2], Navarro KL, et al. (2021) [13], Swindle, et al. 2007 [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Van Pelt LF (1977) [59], Grint NJ, Murison PJ (2008) [60], Cagle LA, et al. (2017) [61], Vovk AN, et al. (2020) [62], Limprasutr V, et al. (2021) [63] as amended)

Комбинация препаратов	Дозы, пути введения
Кетамин + ксилазин	М.: Кетамин 75–150 мг/кг + Ксилазин 16–20 мг/кг в/м, в/б. К.: Кетамин 75–90 мг/кг + Ксилазин 5–10 мг/кг в/м, в/б. Кр.: Кетамин 35–50 мг/кг + Ксилазин 5–10 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 20 мг/кг + Ксилазин 2 мг/кг в/м, в/в.
Кетамин + медетомидин	М.: Кетамин 50–75 мг/кг + Медетомидин 0,5–1,0 мг/кг в/б. К.: Кетамин 60–90 мг/кг + Медетомидин 0,5–1,0 мг/кг в/б. Кр.: Кетамин 35–50 мг/кг + Медетомидин 0,2–0,25 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 20–27 мг/кг + Медетомидин 0,1–0,2 мг/кг в/м, в/в или Кетамин 5 мг/кг/ч + Медетомидин 10 мкг/кг/ч ИПС.
Кетамин+ дексмедетомидин	М.: Кетамин 75–150 мг/кг + Дексмедетомидин 0,5–1 мг/кг в/б, п/к. К.: Кетамин 75–90 мг/кг + Дексмедетомидин 0,5–0,75 мг/кг в/б, п/к. Кр.: Кетамин 35–50 мг/кг + Дексмедетомидин 0,05–0,25 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 10 мг/кг + Дексмедетомидин 0,2 мг/кг в/м, в/в.
Кетамин + мидазолам	М.: Кетамин 75–100 мг/кг + Мидазолам 4–5 мг/кг в/б, п/к. К.: Кетамин 75–90 мг/кг + Мидазолам 4–5 мг/кг в/б, п/к. Кр.: Кетамин 15–25 + Мидазолам 3 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 20–27 мг/кг + Мидазолам 0,6 мг/кг в/м, в/в или Кетамин 8–33 мг/кг/ч + Мидазолам 0,5–1,5 мг/кг/ч ИПС.
Тилетамин/золазепам (Золетил) + ксилазин	М.: Золетил 20–40 мг/кг + Ксилазин 5–10 мг/кг в/м, в/б. К.: Золетил 20–40 мг/кг + Ксилазин 10–20 мг/кг в/м, в/б, возможна премедикация атропином 0,04–0,05 мг/кг. Св.: Золетил 4,4 мг/кг + Ксилазин 2,2 мг/кг в/м, в/в.
Тилетамин/золазепам (Золетил) + медетомидин	М., К.: Золетил 20–40 мг/кг + Медетомидин 0,3–0,5 мг/кг в/б, п/к. Кр.: Золетил 3–4 мг/кг + Медетомидин 10 мг/кг в/м. Св.: Золетил 5 мг/кг + Медетомидин 0,1 мг/кг в/м.
Тилетамин/золазепам (Золетил) + дексмедетомидин	М., К.: Золетил 20–40 мг/кг + Дексмедетомидин 0,2–0,25 мг/кг в/м, в/б, п/к. Кр.: Золетил 3–4 мг/кг + Дексмедетомидин 5 мг/кг в/м. Св.: Золетил 5 мг/кг + Медетомидин 0,025 мг/кг в/м.
Ксилазин + пропофол	К., Кр.: Ксилазин 20 мг/кг + Пропофол 4–20 мг/кг в/в (медленно, до достижения эффекта).
Изофлуран + тилетамин/золазепам (Золетил)	Св.: Изофлуран МАК 0,9–1,4 + Золетил ИПС 0,1–1,0 мг/кг/ч (собственные данные).
Пропофол + тилетамин/золазепам (Золетил)	Св.: Пропофол 5–15 мг/кг/ч + Золетил ИПС 0,1–1,0 мг/кг/ч в/в (собственные данные).

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K. — rat, M. — mouse, Kr. — rabbit, Sv. — pig.

регионарная/местная анестезия с адекватной послеоперационной аналгезией НПВС, парацетамол или другими доступными анальгетиками.

6. Препараты, не рекомендованные для анестезии лабораторных животных или требующие специального рассмотрения при принятии решения об их использовании в доклинических исследованиях

В данном разделе рассмотрены препараты, которые ранее широко применялись для анестезии лабораторных или домашних животных, но в настоящее время уже устарели и не используются в клинической ветеринарии. К некоторым из них (диэтиловый эфир, хлоралгидрат) все еще прибегают при анестезии лабораторных животных в доклинических исследованиях в Российской Федерации (обычно в связи отсутствием доступа к более приемлемым альтернативным препаратам).

Диэтиловый эфир на протяжении нескольких десятилетий был основным анестетиком при оперативных вмешательствах как у людей, так и у животных. Благодаря относительно высоким значениям МАК, коэффициента распределения кровь/газ и широкому терапевтическому диапазону риск развития передозировки анестетика во время эфирного наркоза небольшой по сравнению со многими другими ингаляционными анестетиками (метоксифлуран, галотан, изофлуран) [2, 9]. Другой причиной популярности диэтилового эфира в анестезиологической практике была относительная простота проведения наркоза: применялись испарители простой конструкции с возможностью проведения наркоза открытым капельным способом (маска, покрытая марлей, на которую с определенной скоростью подавался эфир). У мелких лабораторных животных аналогичный метод (емкость с салфеткой, смоченной анестетиком) применялся для краткосрочной анестезии и проведения небольших хирургических вмешательств. Однако ряд недостатков эфирного наркоза существенно ограничивают его применение в клинической практике и доклинических исследованиях. Главным из них является взрыво- и пожароопасность, в частности, при использовании в концентрациях, применяемых для анестезии большинства видов животных (2–4 об%). Длительные индукция анестезии и выход из нее в сочетании с раздражающим действием эфира на слизистые оболочки дыхательных путей вызывают дистресс и беспокойство у животного. Повышенная секреция слюны и мокроты может не только спровоцировать дыхательную недостаточность во время анестезии, но и способствовать обостре-

нию хронического легочного заболевания в послеоперационном периоде. Все это в сочетании с рядом физиологических эффектов эфирного наркоза (увеличение концентрации катехоламинов в крови, гипергликемия, индукция ферментных систем печени) делает его малоприменимым для анестезии лабораторных животных в большинстве доклинических исследований [2, 12].

Использование хлоралгидрата для анестезии крыс и мышей является одним из наиболее дискуссионных вопросов. Анализ статей по ключевому слову «хлоралгидрат» выявил более 18 тыс. упоминаний в статьях за 5-летний период в Google Scholar, что свидетельствует о достаточно широкой практике применения данного препарата. Однако есть много данных, демонстрирующих недостатки хлоралгидрата и необходимость выбора других препаратов для анестезии мелких лабораторных животных [2, 10, 64]. Внутривентриальное введение хлоралгидрата в высоких концентрациях (более 6 %) может вызывать паралитическую кишечную непроходимость и перитонит. Предполагается, что у крыс и мышей он индуцирует седацию и легкую анестезию. Литературный обзор показывает, что анестезии хлоралгидратом должна предшествовать премедикация барбитуратами, опиоидами, агонистами альфа-2-адренорецепторов или фенотиазиновыми транквилизаторами. Поэтому хлоралгидрат следует использовать только в качестве седативного или снотворного средства, а не в качестве единственного анестетика [65]. Не следует также использовать этот препарат внутривентриально в хронических экспериментах с выживанием животных после перенесенной операции. Хлоралгидрат традиционно применяют для обеспечения анестезии в дозе 300–400 мг/кг (у крыс и мышей), в случаях, когда желательно избегать использования агентов с известным взаимодействием с рецепторами, например, для изучения нейро- или кардиопротекции [66]. Однако последние исследования показывают, что хлоралгидрат также может обладать органопротективными эффектами, но, вероятно, в меньшей степени, чем ингаляционные анестетики (изофлуран, севофлуран) [67]. Таким образом, хлоралгидрат не является препаратом первой линии для анестезии животных, и его выбор должен быть строго обоснован задачами исследования. Концентрация хлоралгидрата не должна превышать 4–6 % во избежание побочных эффектов при внутривентриальном введении. При необходимости применения хлоралгидрата крайне желательно использование мультимодальных схем, включающих анальгетики и/или местную анестезию.

Еще одним устаревшим, но изредка применяемым в доклинических исследованиях инъекционным анестетиком является трибромэтанол. Он, как и хлоралгидрат, относится к группе ГАМК_A-агонистов, однако, в отличие от последнего взаимодействует также и с другими рецепторами в ЦНС (глициновыми, допаминовыми, серотониновыми и др.), что делает его малопригодным для применения в экспериментальной неврологии [10]. Другими недостатками трибромэтанола являются: местнораздражающее действие на ткани, вследствие чего при внутривенном введении могут развиваться перитонит и очаги воспаления в мягких тканях; узкий терапевтический диапазон (разница между анестезирующей и летальной дозой); большая вариабельность в показателях глубины и длительности анестезии у грызунов (при применении одной и той же дозы), что затрудняет стандартизацию анестезии в доклинических исследованиях; плохо изученная фармакокинетика [10]. По этим причинам трибромэтанол не рекомендован в качестве анестетика в хронических экспериментах, но, ввиду возможности достижения хирургического уровня анестезии и относительно не выраженного угнетения кровообращения, может использоваться у грызунов в острых экспериментах (без выхода животного из наркоза) [13].

Практические рекомендации:

- Диэтиловый эфир, хлоралгидрат и трибромэтанол являются устаревшими препаратами и не рекомендованы для анестезии лабораторных животных, особенно в хронических экспериментах, предполагающих выход животного из анестезии.
- В отдельных случаях допустимо использование этих препаратов в острых экспериментах на грызунах при отсутствии более приемлемых альтернатив или в случаях, когда такой выбор препаратов обусловлен спецификой эксперимента.
- Применение диэтилового эфира, хлоралгидрата и трибромэтанола (а также других устаревших и нерегламентированных препаратов) для анестезии лабораторных животных требует веского обоснования и обязательного согласования с локальным этическим комитетом.

Заключение

Эксперименты на лабораторных животных, несмотря на развитие ряда альтернативных моделей, остаются одним из основных методических подходов в биомедицинских исследованиях. Анестезия является важным фактором, определяющим благополучие лабораторного животного и качество получаемых результатов, в связи с чем этому аспекту нужно уделять должное внимание при пла-

нировании и проведении исследования. В зависимости от пути введения различают ингаляционные и неингаляционные (инъекционные) анестетики. Большинство анестетиков оказывают угнетающее действие на дыхание и кровообращение, что подчеркивает важность их регулярной оценки в процессе анестезии. Важным преимуществом ингаляционной анестезии для экспериментальной медицины является ее хорошая управляемость и относительная метаболическая инертность современных препаратов (изофлуран, севофлуран). В то же время данный вид анестезии требует специального оборудования и навыков его использования у исследователя. Инъекционные анестетики представлены широким спектром препаратов разного химического строения, доступ к которым, к сожалению, часто ограничен у отечественных исследователей. Информация по фармакологии анестетиков и практические рекомендации, приведенные в данном обзоре, призваны помочь исследователю выбрать наиболее подходящий для задач конкретного исследования метод анестезии и подобрать наиболее рациональные комбинации препаратов, например, при проведении больших хирургических вмешательств. Как с организационно-методических, так и с биоэтических позиций при экспериментальных исследованиях на лабораторных животных требуется участие (или как минимум консультация) ветеринарного врача, имеющего в том числе специальные знания и навыки в области анестезии животных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press; 2008: 656.
2. Flecknell P. *Laboratory Animal Anaesthesia*, 4th ed. Academic Press; 2016: 300.
3. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013.
4. Karkischenko NN, Grachev SV. (red) *Guidance on Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research*. М.: Профи'. 2010. In Russian [Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. (ред.) *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: Профиль – 2С. 2010: 358].
5. Smith AJ. Guidelines for planning and conducting high-quality research and testing on animals. *Lab Anim Res*. 2020; 36:21. DOI: 10.1186/s42826-020-00054-0.

6. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020; 18(7): e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
7. Uhlig C, Krause H, Koch T, et al. Anesthesia and Monitoring in Small Laboratory Mammals Used in Anesthesiology, Respiratory and Critical Care Research: A Systematic Review on the Current Reporting in Top-10 Impact Factor Ranked Journals. *PLoS One.* 2015; 25;10:8: e0134205. DOI: 10.1371/journal.pone.0134205.
8. Fergusson DA, Avey MT, Barron CC, et al. Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Reporting preclinical anesthesia study (REPEAT): Evaluating the quality of reporting in the preclinical anesthesiology literature. *PLoS One.* 2019; 14:5: e0215221. DOI: 10.1371/journal.pone.0215221.
9. Bunyatyan AA, Ryabov GA, Manevich AZ. Anesthesiology and Reanimatology. M.: Meditsina. 1984. In Russian [Бунятян А.А., Рябов Г.А., Маневич А.З. Анестезиология и реаниматология. М.: Медицина. 1984].
10. Meyer RE, Fish RE. Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives, and Tranquilizers. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press. 2008: 27–82. DOI: 10.1016/B978-012373898-1.50006-1.
11. Davies NJH, Cashman JN. (eds.) *Lee's Synopsis of Anaesthesia*, 13th ed. Elsevier Health Sciences. 2005: 948. DOI: 10.1016/j.cacc.2006.02.006.
12. Brunson DB. Pharmacology of Inhalation Anesthetics. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press. 2008: 83–95.
13. Navarro KL, Huss M, Smith JC, et al. Mouse Anesthesia: The Art and Science. *ILAR J.* 2021; 62:1–2; 238–273. DOI: 10.1093/ilar/ilab016.
14. Bigiarelli K, Schepers LE, Soepriatna AH, et al. Use of an Integrated Low-Flow Anesthetic Vaporizer, Ventilator, and Physiological Monitoring System for Rodents. *J Vis Exp.* 2020; 161: 10.3791/61311. DOI: 10.3791/61311.
15. Ambrisko TD, Klide AM. Evaluation of isoflurane and sevoflurane vaporizers over a wide range of oxygen flow rates. *Am J Vet Res.* 2006; 67:6; 936–940. DOI: 10.2460/ajvr.67.6.936.
16. Adelsperger AR, Bigiarelli-Nogas KJ, Toore I, et al. Use of a Low-flow Digital Anesthesia System for Mice and Rats. *J Vis Exp.* 2016; 7:115; 54436. DOI: 10.3791/54436.
17. Damen FW, Adelsperger AR, Wilson KE, et al. Comparison of traditional and integrated digital anesthetic vaporizers. *JAALAS.* 2015; 54:6; 756–762.
18. Lapin KN, Ryzhkov IA, Maltseva VA, et al. Catheterization of vessels of small laboratory animals during biomedical research: technological aspects of the method (overview). *Siberian Medicine Bulletin.* 2021; 20:3; 168–181. In Russian [Лопин К.Н., Рыжков И.А., Мальцева В.А. и др. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода (обзор). Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20:3; 168–181]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181.
19. Swindle M. Second edition: *Swine in the laboratory: Surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques*, 2007. DOI: 10.1201/9781420009156.
20. McCormick B. (ed.) *Basic course of anesthesiologist: textbook, electronic version/translation from English* ed. E. V. Nedashkovsky, V. V. Kuzkov. Arkhangelsk: Northern State Medical University. 2010: 238. In Russian [МакКормик Б. (ред.) Базовый курс анестезиолога: учебное пособие, электронный вариант. Перевод с англ. под ред. Э. В. Недашковского, В. В. Кузькова. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. 2010: 238].
21. Loer SA, Scheeren TWL, Tarnow J. Desflurane Inhibits Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Isolated Rabbit Lungs. *Anesthesiology.* 1995; 83; 552–556. DOI: 10.1097/00000542-199509000-00014.
22. Hedenqvist P, Roughan JV, Antunes L, et al. Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Lab Anim.* 2001; 35:2; 172–9. DOI: 10.1258/0023677011911561.
23. Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, et al. Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press. 2008: 239–297.
24. Royse CF, Liew DFL, Wright CE, et al. Persistent Depression of Contractility and Vasodilation with Propofol but Not with Sevoflurane or Desflurane in Rabbits. *Anesthesiology.* 2008; 108:1; 87–93. DOI: 10.1097/01.anes.0000296077.32685.26.
25. Kilicaslan A, Belviranli M, Okudan N, et al. Single and repeated sevoflurane or desflurane exposure does not impair spatial memory performance of young adult mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013; 27:6; 641–9. DOI: 10.1111/fcp.12027.
26. Niikura R, Miyazaki T, Takase K, et al. Assessments of prolonged effects of desflurane and sevoflurane on motor learning deficits in aged AppNL-G-F/NL-G-F mice. *Mol Brain.* 2022; 7; 15:1; 32. DOI: 10.1186/s13041-022-00910-1.
27. Hedley J. (ed.) *BSAVA Small Animal Formulary* 10th ed. Part B: Exotic Pets. British small animal veterinary association; 2020: 348.
28. Protsak ES, Borshchev YuYu, Galagudza MM. The role of estimating basic hemodynamic parameters in modern experimental practice. Regional circulation and microcirculation. 2023; 22:1; 103–109. In Russian [Процак

- Е.С., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023; 22:1; 103–109]. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109.
29. Wenger S. Anesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2012; 21:1; 7–16. DOI: 10.1053/j.jepm.2011.11.010.
 30. Mikołajczyk A. Safe and effective anaesthesiological protocols in domestic pig. *Ann. Warsaw Univ. Life Sci. – SGGW, Anim. Sci.* 2016; 55:2; 219–227.
 31. Tendillo FJ, Mascias A, Santos M, et al. Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, detomidine, medetomidine, and the antagonist atipamezole in isoflurane-anesthetized swine. *Lab Anim Sci*. 1996; 46:2; 215–9.
 32. Turner PV, Albassam MA. Susceptibility of rats to corneal lesions after injectable anesthesia. *Comp Med*. 2005; 55:2; 175–82.
 33. Doerning BJ, Brammer DW, Chrisp CE, et al. Nephrotoxicity of tiletamine in New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci*. 1992; 42:3; 267–9.
 34. Hull RM. Guideline Limit Volumes for Dosing Animals in The Preclinical Stage Of Safety Evaluation. *Human & Experimental Toxicology*. 1995; 14:3; 305–307. DOI: 10.1177/096032719501400312.
 35. Diehl KH, Hull R, Morton D, et al. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood Including Routes and Volumes. *Journal of Applied Toxicology*. 2001; 21:1; 15–23. DOI: 10.1002/jat.727.
 36. Morton DB, Jennings M, Buckwell A, et al. Refining Procedures for the Administration of Substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFOW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals*. 2001; 35:1; 1–41. DOI: 10.1258/0023677011911345.
 37. Ahmadi-Noorbakhsh S, Farajli Abbasi M, Ghasemi M, et al. Anesthesia and analgesia for common research models of adult mice. *Lab Anim Res*. 2022; 13:38:1; 40. DOI: 10.1186/s42826-022-00150-3.
 38. Corletto F. Multimodal and balanced analgesia. *Vet Res Commun*. 2007; 1; 59–63. DOI: 10.1007/s11259-007-0085-5.
 39. Ovechkin AM, Bayalieva AZ, Yezhevskaya AA, et al. Postoperative pain relief. Clinical guidelines. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanov*. 2019; 4; 9–33. In Russian [Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2019; 4; 9–33]. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
 40. Burton M, Conway R, Mishkin N, et al. Pharmacokinetics of gabapentin after single, oral administration in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2023; 45:5; 1–5. DOI: 10.1053/J.JEPM.2023.02.001.
 41. d'Ovidio D, Adami C. Locoregional Anesthesia in Exotic Pets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2019; 22:2; 301–314. DOI: 10.1016/j.cvex.2019.01.007.
 42. Lerche P, Aarnes T, Covey-Crump G, et al. Handbook of Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia Techniques. 2016. DOI:10.1002/9781119159490.
 43. Skarda RT. Local and regional anesthesia in ruminants and swine. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1996; 12:3; 579–626. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30390-x.
 44. Ouchi K, Sekine J, Koga Y, et al. Establishment of an animal model of sedation using epidural anesthesia that uses the tail-flick test for evaluating local anesthetic effects in rats. *Exp Anim*. 2013; 62:2; 137–44. DOI: 10.1538/expanim.62.137.
 45. Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, et al. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology*. 2003; 99:3; 685–92. DOI: 10.1097/00000542-200309000-00025.
 46. Rahman MM, Lee JY, Kim YH, et al. Epidural and Intrathecal Drug Delivery in Rats and Mice for Experimental Research: Fundamental Concepts, Techniques, Precaution, and Application. *Biomedicine* 2023; 10:11:5; 1413. DOI: 10.3390/biomedicine11051413.
 47. Kim NH, Lee SH, Lee SJ. Percutaneous transforaminal epidural injection method in an experimental rat: minimally invasive drug delivery method to spinal epidural space. *Ann Rehabil Med*. 2012; 36:5; 640–647. DOI: 10.5535/arm.2012.36.5.640.
 48. Yashpal K, Katz J, Coderre TJ. Effects of Preemptive or Postinjury Intrathecal Local Anesthesia on Persistent Nociceptive Responses in Rats: Confounding Influences of Peripheral Inflammation and the General Anesthetic Regimen. *Anesthesiology*. 1996; 84:5; 1119–1128. DOI: 10.1097/00000542-199605000-00014.
 49. Yahalom B, Athiraman U, Soriano SG, et al. Spinal anesthesia in infant rats: development of a model and assessment of neurologic outcomes. *Anesthesiology*. 2011; 114:6; 1325–35. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821b5729.
 50. Carbone E, Lindstrom K, Diep S, et al. Duration of action of sustained-release buprenorphine in 2 strains of mice. *JALAAS*. 2012; 51:6; 815–819.
 51. Mayer J, Mans C. Rodents. In: Carpenter J, Marion C, eds. *Exotic Animal Formulary*. 5th ed. St. Louis, MO: Elsevier. 2018; 459–493.
 52. Foley P, Kendall L, Turner P. Clinical management of pain in rodents. *Comp Med*. 2019; 69:6; 468–489. DOI: 10.30802/AALAS-CM-19-000048.
 53. Morrissey J, Carpenter J. Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. 3rd ed. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2012.
 54. Plumb D. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Blackwell Pub: Electronic-App; 2019.

55. Nishiyori M, Ueda H. Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain*. 2008; 6:4; 52. DOI: 10.1186/1744-8069-4-52.
 56. Tubbs JT, Kissling GE, Travlos GS, et al. Effects of buprenorphine, meloxicam, and flunixin meglumine as postoperative analgesia in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011; 50:2; 185–91.
 57. Kang SC, Jampachaisri K, Seymour TL, et al. Use of liposomal bupivacaine for postoperative analgesia in an incisional pain model in rats (*Rattus norvegicus*). *JALAAS*. 2017; 56:1; 63–68.
 58. Durst MS, Arras M, Palme R, et al. Lidocaine and bupivacaine as part of multimodal pain management in a C57BL/6J laparotomy mouse model. *Sci Rep*. 2021; 25:11:1; 10918. DOI: 10.1038/s41598-021-90331-2.
 59. Van Pelt LF. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *J Am Vet Med Assoc*. 1977; 1:171:9; 842–4.
 60. Grint NJ, Murison PJ. A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2008; 35:2; 113–21. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2007.00362.x.
 61. Cagle LA, Franzi LM, Epstein SE, et al. Injectable Anesthesia for Mice: Combined Effects of Dexmedetomidine, Tiletamine-Zolazepam, and Butorphanol. *Anesthesiol Res Pract*. 2017; 2017:9161040. DOI: 10.1155/2017/9161040.
 62. Vovk AN, Karantysh G, Kosenko PO, et al. Principles of therapy and care of laboratory animals after chronic administration into Xylazine-ZoletylB® Anesthesia. *International Journal of Veterinary Science and Research*. 2020; 114–117. DOI: 10.17352/ijvsr.000062.
 63. Limprasutr V, Sharp P, Jampachaisri K, et al. Tiletamine/zolazepam and dexmedetomidine with tramadol provide effective general anesthesia in rats. *Animal Model Exp Med*. 2021; 2:4:1; 40–46. DOI: 10.1002/ame2.12143.
 64. Baxter MG, Murphy KL, Taylor PM, et al. Chloral hydrate is not acceptable for anesthesia or euthanasia of small animals. *Anesthesiology*. 2009; 111:1; 209. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a8617e.
 65. Silverman J, Muir WW. 3rd. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab Anim Sci*. 1993; 43:3; 210–6.
 66. Bilan DS, Kelmanson IV, Belousov VV. Influence of the type of anesthesia and the conditions of brain tissue dyeing with 2.3 dye, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) on the assessment of ischemic brain damage in rats in the early stages of pathogenesis. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017; 6; 67–74. In Russian [Билан Д.С., Кельмансон И.В., Белоусов В.В. Влияние типа анестезии и условий окрашивания тканей мозга красителем 2,3,5-трифенилтетразолием хлористым (ТТХ) на оценку ишемического повреждения мозга крыс на ранних стадиях патогенеза. *Вестник РГМУ*. 2017; 6; 67–74]. DOI: 10.24075/vrgmu.2017-06-11.
 67. Silachev DN, Usatikova EA, Pevzner IB, et al. Effect of Anesthetics on Efficiency of Remote Ischemic Preconditioning. *Biochemistry (Mosc)*. 2017; 82:9; 1006–1016. DOI: 10.1134/S0006297917090036.
- Информация об авторах:**
- Рыжков Иван Александрович, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальных исследований НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии;
- Васютина Марина Львовна, главный ветеринарный врач ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; продукт-менеджер ООО «Фармбиолойн»;
- Долгих Владимир Терентьевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии; заведующий кафедрой общей патологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии;
- Каземирчук Марина Сергеевна, ветеринарный врач Ветеринарной клиники доктора Сотникова;
- Кузовлев Артем Николаевич, д.м.н., заместитель директора — руководитель НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии; заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии; вице-президент Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР);
- Мурашова Лада Александровна, младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Балабанова Ксения Михайловна, лаборант-исследователь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Силачев Денис Николаевич, д.б.н., заведующий лабораторией биохимии двигательных систем НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова;
- Соловьева Варвара Владимировна, ветеринарный врач Ветеринарной клиники «Биоконтроль»; младший научный сотрудник Научного центра зоологии и гидроэкологии Национальной академии наук Республики Армении;
- Седько Вера Александровна, ветеринарный врач Ветеринарной клиники доктора Сотникова;
- Корнюшенков Евгений Александрович, к.б.н., главный ветеринарный врач Ветеринарной клиники «Биоконтроль».

Authors information:

Ivan A. Ryzhkov, PhD, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow); Head of the Laboratory of Experimental Research of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology;

Marina L. Vasyutina, chief veterinarian, Almazov National Medical Research Centre; product-manager, Farmbioline;

Vladimir T. Dolgikh, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow); Chief Scientist in the Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Head of the Department of General Pathology of the Institute of Higher and Additional Professional Education of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology;

Marina S. Kazemirchuk, DVM, Dr Sotnikov veterinary clinic;

Artem N. Kuzovlev, Doctor of Medical Sciences, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow; Deputy Director — Head of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Institute of Higher and Additional Professional Education of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Vice-President of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists;

Lada A. Murashova, assistant researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Kseniia M. Balabanova, assistant researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Denis N. Silachev, A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology of the M. V. Lomonosov Moscow State University (Moscow); Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Biochemistry of Propulsion Systems of the A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology;

Varvara V. Solovyova, DVM, “Biocontrol” veterinary clinic; assistant researcher, Scientific Center of Zoology and Hydroecology NAS RA;

Vera A. Sedko, DVM, Dr Sotnikov veterinary clinic;

Evgeny A. Korniyushenkov, PhD, DVM, chief veterinarian, “Biocontrol” veterinary clinic.

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОКСИТОЦИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Старченко А. Д.¹, Лискова Ю. В.², Стадников А. А.¹,
Мясникова А. А.¹, Федоренко А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Старченко Анастасия Дмитриевна,
ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Советская, д. 6, Оренбург, Россия,
460000.
E-mail: doctormastenka@mail.ru

Статья поступила в редакцию
11.08.2024, принята к печати 18.10.2024

Резюме

Актуальность. Сочетание сердечной недостаточности (СН) и сахарного диабета 2 типа (СД2Т) считается одним из наиболее распространенных и неблагоприятных дуэтов. Перспективным направлением современных исследований является разработка трансляционных моделей диабетического фенотипа СН и новых методов ее лечения. **Цель.** Изучить влияние окситоцина (Ох) на структурно-функциональные изменения миокарда при моделировании диабетического фенотипа СН. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на половозрелых крысах обоего пола линии Вистар (n = 36): 12 животных — интактные; 24 — основная группа с диабетическим фенотипом СН, смоделированной по новой методике Старченко А. Д. и соавторов (2024). С 28-х по 42-е сутки эксперимента 12 животным основной группы ежедневно вводили Ох в дозе 0,5 Ед/кг массы внутримышечно. У всех оценивали уровень глюкозы, NTproBNP в сыворотке крови, фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии. Материал (сердце, миокард ЛЖ) забирался на 42-е сутки после выведения животных из эксперимента с последующим гистологическим исследованием (световая микроскопия, морфометрия). **Результаты.** Установлено, что введение Ох приводило к снижению уровня гликемии и NTproBNP у животных обоего пола с диабетическим фенотипом СН. Определено более значимое влияние Ох на структурную реорганизацию миокарда ЛЖ в группе самок с СД2Т и СН: снижение объемной плотности (ОП) стромы, увеличение ОП капилляров и трофического индекса. **Заключение.** Продемонстрированы гипогликемический и кардиопротективный эффекты Ох (улучшение трофики и ингибирование фиброза миокарда) при диабетическом фенотипе экспериментальной СН.

Ключевые слова: кардиопротекция, миокард, окситоцин, ремоделирование, сахарный диабет, сердечная недостаточность, эксперимент

Для цитирования: Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А. и др. Кардиометаболические эффекты окситоцина при моделировании диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 522-531. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-522-531. EDN: TJMXSB

CARDIOMETABOLIC EFFECTS OF OXYTOCIN IN MODELING THE DIABETIC PHENOTYPE OF CHRONIC HEART FAILURE

Anastasia D. Starchenko¹, Yulia V. Liskova²,
Alexander A. Stadnikov¹, Anastasia A. Myasnikova¹,
Anastasia A. Fedorenko¹

Corresponding author:
Anastasia D. Starchenko,
Orenburg State Medical University,
Sovetskaya str., 6, Orenburg, Russia, 460000.
E-mail: doctornastenka@mail.ru

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Received 11 August 2024; accepted
18 October 2024

Abstract

Background. The combination of heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (DM2T) is considered one of the most common and unfavorable duets. A promising area of modern research is the development of translational models of the diabetic phenotype of HF and new methods of its treatment. **The aim.** To study the effect of oxytocin (Ox) on structural and functional changes of the myocardium in modeling the diabetic phenotype of HF. **Materials and methods.** The study was performed on sexually mature rats of both sexes of the Wistar line (n = 36): 12 animals are intact; 24 — the main group with the diabetic phenotype HF, modeled according to the new method of Starchenko AD, et al. (2024). From the 28th to the 42nd day of the experiment, oxytocin was administered daily to 12 animals of the main group at a dose of 0.5 U/kg of body weight intramuscularly, glucose levels, NTproBNP in blood serum, left ventricular ejection fraction (LV) were assessed according to echocardiography. The material (heart, LV myocardium) was taken on the 42nd day after the animals were removed from the experiment, followed by histological examination (microscopy, morphometry). **Results.** It was found that the administration of Ox led to a decrease in the level of glycemia and NTproBNP in animals of both sexes with the diabetic phenotype of HF. A more significant effect of Ox on the structural reorganization of the LV myocardium in the group of females with DM2T and HF was determined: a decrease in the volume density (VD) of the stroma, an increase in VD capillaries and trophic index. **Conclusion.** Hypoglycemic and cardioprotective effects of Ox (improvement of trophic and inhibition of myocardial fibrosis) in diabetic phenotype of experimental HF have been demonstrated.

Key words: cardioprotection, diabetes mellitus, experiment, heart failure, myocardium, oxytocin, remodeling

For citation: Starchenko AD, Liskova YuV, Stadnikov AA, et al. Cardiometabolic effects of oxytocin in modeling the diabetic phenotype of chronic heart failure. *Translational Medicine*. 2024; 11(6): 522-531. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-522-531. EDN: TJMXSB

Список сокращений: ВЖД — высокожировая диета, ДФ — диабетический фенотип, КМЦ — кардиомиоцит, ЛЖ — левый желудочек, ОП — объемная плотность, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СТЗ — стрептозотоцин, ТЗС — толщина задней стенки, ТИ — трофический индекс, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭСН — экспериментальная сердечная недостаточность, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NP — натрийуретические пептиды, NTproBNP — N-концевой натрийуретический пептид, Ох — окситоцин.

Введение

Важной проблемой современного здравоохранения является преобладание в структуре заболеваемости хронических страданий, генез которых имеет многофакторный характер, отличающийся системностью поражения и коморбидностью [1]. Известно, что СД2Т ухудшает прогноз и снижает выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), при этом является независимым фактором риска ее развития. Ряд исследований последних лет показали общность патогенетических сигнальных путей в формировании СД2Т и ХСН, актуальность комплексного синергетического подхода в терапии данной сочетанной патологии [1, 2].

Сложность патогенетических механизмов ХСН, характерность фенотипического разнообразия и отсутствие доказательной базы по эффективным методам лечения, влияющим на прогноз при большинстве ее вариантов [3], вызывают необходимость в разработке трансляционных моделей заболевания, наиболее приближенных к клинической практике.

Анализ литературных данных показал, что изучение СН и СД 2 типа, а также способов их терапевтической коррекции проводится с использованием экспериментальных моделей отдельных монопатологий (экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН), экспериментального сахарного диабета 2 типа) [4, 5]. Отсутствие комбинированной модели диабетического фенотипа (ДФ) ХСН вызывает трудности по изучению механизмов ее развития и прогрессирования, доклинической апробации новых лекарственных средств. Старченко А. Д. и соавторы (2024) впервые разработали трансляционную модель диабетического фенотипа ЭСН с учетом многофакторности данного заболевания, максимально соответствующую реальной клинической картине [6].

В настоящее время окситоцинергическая система представляет все больший интерес для

экспериментальной и клинической кардиологии. Плейотропные кардиометаболические эффекты окситоцина (Ох) продемонстрированы на моделях с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемией и инфарктом миокарда, атеросклерозом и др. [7]. Локальный синтез Ох в сердце, присутствие окситоциновых рецепторов (ОхR) в эндотелии и кардиомиоцитах (КМЦ) демонстрируют важную аутокринно/паракринную роль данного нейропептида [7]. Ох через периферические и центральные механизмы показал гипотензивное, гипогликемическое, антиатерогенное, антиангинальное, антиоксидантное, а также антиапоптотическое и антифибротическое действия на миокард [7]. Значение Ох в кардиопротекции при моделировании ДФ ЭСН является актуальным направлением исследований.

Цель

Изучить влияние Ох на структурно-функциональные изменения миокарда при моделировании диабетического фенотипа (ДФ) ЭСН.

Материалы и методы

Исследование выполнено с учетом принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (№ 256 от 25.09.2020). Для эксперимента использовали половозрелых 12-месячных крыс обоего пола линии Вистар. До достижения 12 месяцев исследуемые животные (n = 36) содержались в стандартных условиях вивария. Случайным образом были сформированы 2 группы: 1-я группа — интактные животные, n = 12 (6 самок и 6 самцов); 2-я группа — для моделирования ДФ ЭСН, n = 24 (12 самок и 12 самцов).

Крысы 1-й группы (контроль) получали стандартное питание вивария на протяжении всего эксперимента. Крысы основной группы содержались на высококалорийной диете (основной корм + 50 г/кг свиного сала + 10 г/кг сливочного масла) в течение 42 суток. Для поэтапного формирования комбинированной патологии животным основной группы выполнялись однократное внутривенное введение 2,5 % раствора никотиамида (Sigma Aldrich, США) в дозе 250 мг/кг и стрептозотоцина (СТЗ) (Sigma Aldrich, США) в дозе 40 мг/кг на 21-е сутки эксперимента (моделирование ЭСД 2 типа), а также ежедневное введение 1 % раствора мезатона («Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 мл/кг внутримышечно на фоне физической нагрузки (плавание) в течение

ние 15 минут с 28-х по 42-е сутки эксперимента (моделирование ЭСН). Наряду с мезатоном 12 животным (6 самцов + 6 самок) основной группы вводили раствор окситоцина (Ох) («Гедон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 Ед/кг массы ежедневно внутримышечно на протяжении 14 суток.

В процессе эксперимента животных взвешивали (оценка прироста массы тела), определяли уровень гликемии (перед введением СТЗ и на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки после его введения) глюкометром One Touch Select plus с использованием соответствующих тест-полосок (LifeScan, США), определяли уровень N-концевого натрийуретического пептида (NTproBNP) на 35-е и 42-е сутки от начала высокожировой диеты (ВЖД) методом ИФА (Cloud-Clone Corp, Китай), проводили трансторакальную эхокардиографию (ультразвуковой сканер Chinson, Китай) с целью определения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). На 42-е сутки всех животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным рауш-наркозом. После забора сердца измеряли его массу, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Миокард ЛЖ был фиксирован в 10 % забуференном растворе формалина, обезвожен и пропитан парафином. Срезы толщиной 4 мкм выполнялись на микротоме Leica SM2000 R (Германия), фиксированы на стекла с поли-L-лизиновым покрытием («БиоВитрум», Россия) и окрашены гематоксилином Майера и эозином. Было проведено комплексное гистологическое ис-

следование миокарда (световая микроскопия, морфометрический анализ). Фотографирование срезов выполнялось на тринокулярном микроскопе MX-300T (MikroOptix, Австрия), на увеличении $\times 400$. На экран внешнего компьютера изображение выводилось через насадку Touptek Photonics. Анализ морфометрических показателей проводили в соответствии с существующими стандартами [8] с использованием программы ImageJ 1.48v (США).

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (при числе данных $n > 50$) и критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$). В случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, для оценки достоверности различий между группами при ненормальном распределении применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке физического статуса животных основной группы были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности, сахарного диабета и ожирения: одышка, синюшность кончика носа, лап, ушек (акроцианоз), пастозность

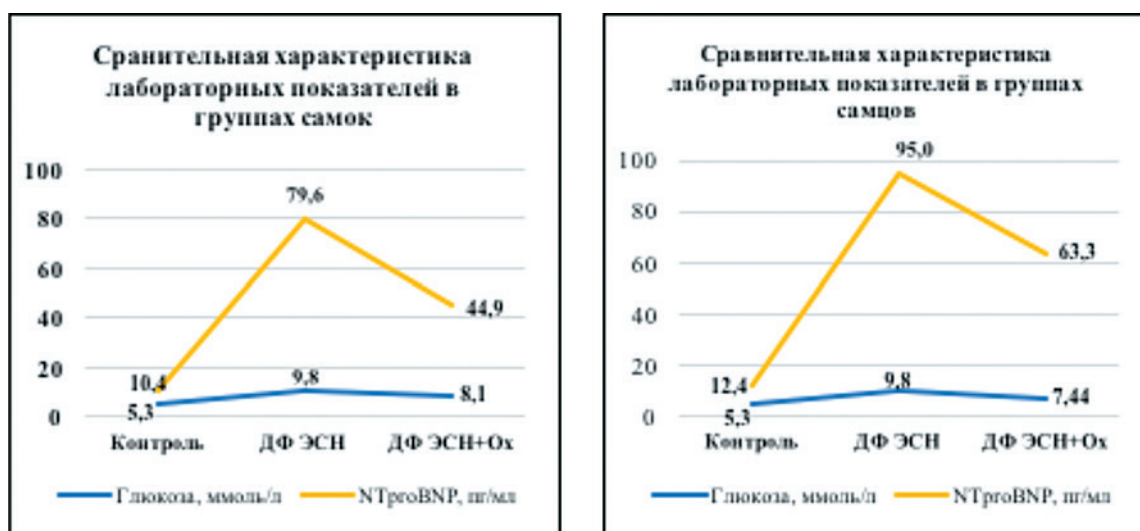


Рис. 1. Сравнительная характеристика лабораторных данных в исследуемых группах животных

Примечание: ДФ ЭСН — диабетический фенотип экспериментальной сердечной недостаточности, Ох — окситоцин.

Figure 1. Comparative characteristics of laboratory data in the studied groups of animals

Note: DPh EHF — a diabetic phenotype of experimental heart failure, Ox — oxytocin.

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные животных основной группы, $M \pm \sigma$ Table 1. Clinical and laboratory data of animals of the main group, $M \pm \sigma$

Показатель	Самки (n = 12)		Самцы (n = 12)	
	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)
Масса тела, 42-е сут. ВЖД, г	464,0 $\pm$ 16,73	430,0 $\pm$ 30,00	688,0 $\pm$ 98,34	688,0 $\pm$ 83,19
Масса сердца, мг	938,0 $\pm$ 87,86	934,0 $\pm$ 95,81	1428,0 $\pm$ 530,59	1396,0 $\pm$ 473,37
ТЗС ЛЖ, мм	1,98 $\pm$ 0,15	2,0 $\pm$ 0,07	2,28 $\pm$ 0,58	2,36 $\pm$ 0,43
Глюкоза, ммоль/л	10,60$\pm$1,29	8,10$\pm$1,00*	9,78$\pm$1,17	7,44$\pm$1,24*
NTproBNP, пмоль/л	79,56$\pm$7,16	44,90$\pm$3,11*	95,35$\pm$4,25	63,25$\pm$7,55*

Примечание: ВЖД — высокожировая диета, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ДФ ЭСН — диабетический фенотип экспериментальной сердечной недостаточности, Ох — окситоцин; * — достоверность различий между самками с ДФ ЭСН и ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$; * — достоверность различий между самцами с ДФ ЭСН и ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$.

Note: HFD — high-fat diet, LV TPW — thickness of the posterior wall of the left ventricle, DPH EHF — diabetic phenotype of experimental heart failure, Ох — oxytocin; * — reliability of differences between females with diabetic phenotype of EHF and diabetic phenotype of EHF +Ох $p < 0,05$; * — the reliability of differences between males with diabetic phenotype of EHF and diabetic phenotype of EHF +Ох, $p < 0,05$.

конечностей после введения мезатона и плавания; изменения в пищевом поведении (возросла потребность в воде после введения СТЗ, увеличились количество и кратность приемов пищи); снижение подвижности и активности по мере увеличения массы тела. Прирост массы тела к 42-м суткам ВЖД в основной группе составил в среднем 155,7 % у самцов (269,7 $\pm$ 24,01/688,3 $\pm$ 98,4 г, $p = 0,000007$) и 114,8 % у самок (216,2 $\pm$ 14,6/464,0 $\pm$ 16,7 г, $p < 0,001$) в сравнении с интактными животными. Установлено увеличение массы сердца (807,4 $\pm$ 48,3/938,0 $\pm$ 87,6 мг, $p = 0,019$ — контроль/ДФ ЭСН самки; 957,5 $\pm$ 56,2/1428,0 $\pm$ 53,6 мг, $p = 0,029$ — контроль/ДФ ЭСН самцы) и ТЗС ЛЖ (1,0 $\pm$ 0,2/1,4 $\pm$ 0,15 мм, $p = 0,85$ — контроль/ДФ ЭСН самки; 1,28 $\pm$ 0,5/3,01 $\pm$ 0,4 мм, $p = 0,012$ — контроль/ДФ ЭСН самцы) с более выраженными изменениями в группе самцов с ДФ ЭСН в сравнении с самками и группой контроля. Кроме того, отмечалась стойкая умеренная гипергликемия на протяжении всего исследования у крыс с ДФ ЭСН в отличие от животных группы контроля (рис. 1) ($p = 0,000022$ — самки; $p = 0,00000$ — самцы). Также наблюдалось повышение концентрации NTproBNP (пмоль/л) в сыворотке крови у животных основной группы ($p = 0,045$ — самки; $p = 0,00000$ — самцы) в отличие от интактных (рис. 1). Наряду с ростом концентрации NTproBNP диагностировалось снижение ФВ ЛЖ у животных с ДФ ЭСН по данным

эхокардиографии (68,74 $\pm$ 14,11/54,18 $\pm$ 10,13 % — самки; 70,61 $\pm$ 16,23/56,01 $\pm$ 9,74 % — контроль/ДФ ЭСН самцы).

По массометрическим показателям (масса тела животных, масса сердца, ТЗС ЛЖ) достоверных различий на фоне введения Ох не выявлено. При этом влияние Ох способствовало ряду кардиометаболических изменений и структурно-функциональной реорганизации миокарда ЛЖ у крыс обоего пола с ДФ ЭСН (табл. 1, 2). Дотация Ох приводила к снижению уровня гликемии ($p = 0,0091$ — самки; $p = 0,0034$ — самцы) и NTproBNP ($p = 0,049$ — самки; $p = 0,000$ — самцы) у животных независимо от пола (табл. 1).

Миокард ЛЖ экспериментальных животных был комплексно изучен методами световой микроскопии и подвергнут морфометрическому анализу, который выявил ряд особенностей (рис. 2). При моделировании ДФ ЭСН развивались значимые структурные изменения в миокарде ЛЖ: фенотипическая гетероморфность КМЦ и их ядер (рис. 2А), разрушение комплексов сердечных миоцитов, разволокнение, отек миокарда (рис. 2А, В), фиброз стромальных соединительнотканых компонентов (рис. 2В). Кроме того, встречались участки венозного и капиллярного полнокровия (сладж эритроцитов в просвете капилляров) (рис. 2В, С).

Действие Ох характеризовалось увеличением диаметра КМЦ ($p = 0,000/p = 0,095$ самцы/самки)

и их ядер ($p = 0,000/0,063$ самцы/самки) у животных обоего пола с ДФ ЭСН (табл. 2). При этом в миокарде самок на фоне введения Ох происходило снижение объемной плотности (ОП) стромы ($p = 0,018$), увеличение ОП капилляров ($p = 0,014$), как следствие, увеличение трофического индекса (ТИ) ($p = 0,030$). У самцов достоверных различий по данным показателям не выявлено, однако наблюдалась тенденция к увеличению ОП капилляров и снижению ОП стромальных соединительнотканых компонентов (табл. 2).

Важно отметить наличие половых различий в эффектах Ох на миокард при ДФ ЭСН. Установлено более выраженное снижение ОП стромы ($p = 0,004$), увеличение ОП сердечных миоцитов ($p = 0,064$) и капилляров ($p = 0,079$) у особей женского пола в сравнении с мужскими.

Обсуждение

В представленной работе впервые была использована новая трансляционная модель диабетического фенотипа ХСН для изучения фармакологических эффектов Ох. Данный способ отличается от представленных в литературе [6] физиологичностью, низкой травматичностью, легкодоступностью и оригинальностью создания комбинированной модели ДФ ЭСН.

В изобретении учтены многофакторность и сложность звеньев патогенеза ДФ ХСН. Моделирование на 12-месячных крысах обоего пола позволяет учитывать фактор старения в ремоделировании миокарда, а также особенности, связанные с половой принадлежностью. Под влиянием ВЖД отмечается стабильный набор веса крыс в течение всего периода наблюдения. Это приводит к раз-

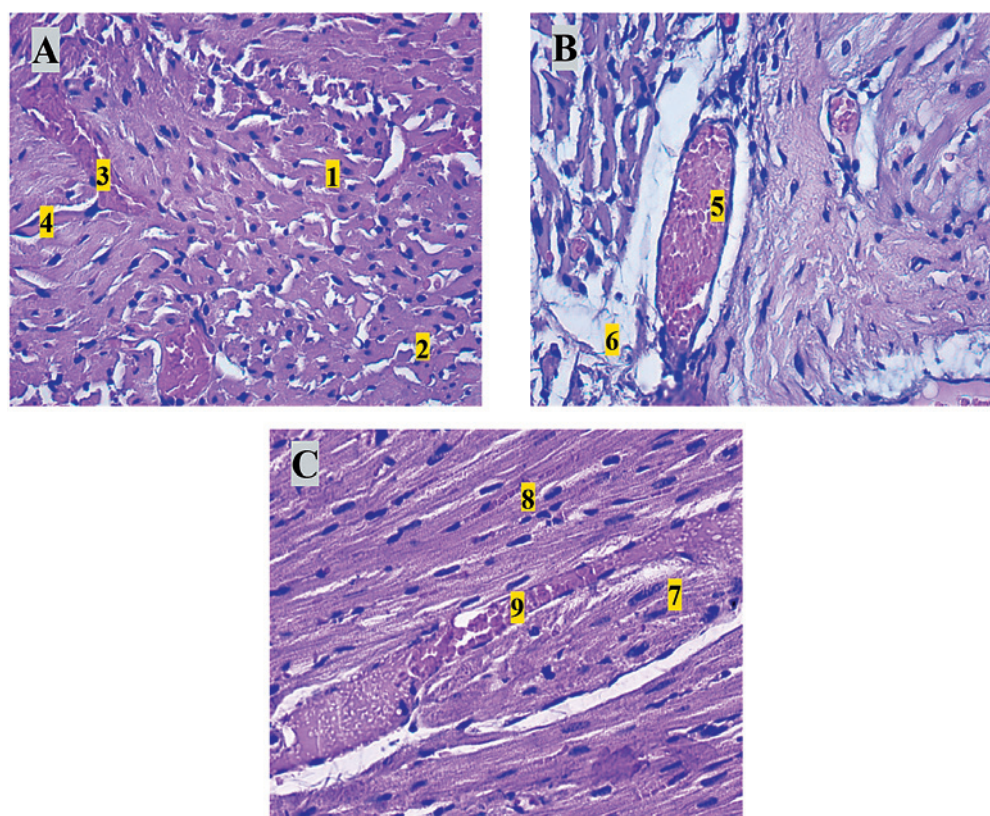


Рис. 2. Фрагменты миокарда ЛЖ крыс с диабетическим фенотипом ХСН. Окраска — гематоксилин Майера и эозин, $\times 400$

A: 1 — гетероморфность кардиомиоцитов, 2 — отек, 3 — анастомоз гемокapилляра, 4 — синусоиды; B: 5 — расширенная венола со сладжированными эритроцитами, 6 — периваскулярный фиброз; C: 7 — гипертрофированные кардиомиоциты, 8 — полиморфизм ядер, 9 — сладж эритроцитов в просвете расширенной синусоиды.

Figure 2. Fragments of LV myocardium of rats with diabetic phenotype of chronic heart failure. Staining of Mayer's hematoxylin and eosin, $\times 400$

A: 1 — heteromorphism of cardiomyocytes, 2 — edema, 3 — anastomosis of the hemocapillary, 4 — sinusoids; B: 5 — dilated venule with sluggish erythrocytes, 6 — perivascular fibrosis; C: 7 — hypertrophied cardiomyocytes, 8 — polymorphism of nuclei, 9 — sludge of erythrocytes in the lumen of the expanded sinusoid.

Таблица 2. Морфометрический анализ миокарда ЛЖ крыс с диабетическим фенотипом экспериментальной сердечной недостаточности, $M \pm \sigma$

Table 2. Morphometric analysis of LV myocardium of rats with diabetic phenotype of experimental heart failure, $M \pm \sigma$

Показатель	Самки (n = 12)		Самцы (n = 12)	
	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)
d КМЦ, мкм	11,97 $\pm$ 1,19	12,35 $\pm$ 1,13	9,94$\pm$0,86	11,45$\pm$1,09*
d ядер КМЦ, мкм	3,01 $\pm$ 0,64	3,22 $\pm$ 0,51	2,44$\pm$0,32	2,89$\pm$0,39*
ОП КМЦ, %	52,29$\pm$5,54	54,79$\pm$4,15*	49,83 $\pm$ 4,64	51,70 $\pm$ 3,03
ОП стромы, %	44,66$\pm$4,59	39,25$\pm$3,65*	47,56 $\pm$ 5,47	44,05 $\pm$ 3,30
ОП капилляров, %	3,38$\pm$1,43	5,96$\pm$2,42*	3,92 $\pm$ 1,32	4,25 $\pm$ 1,78
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,07$\pm$0,03	0,12$\pm$0,06*	0,08 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,04

Примечание: ДФ ЭСН — диабетический фенотип экспериментальной сердечной недостаточности, Ох — окситоцин; * — достоверность различий между самками с ДФ ЭСН и с ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$; * — достоверность различий между самцами с ДФ ЭСН и с ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$.

Note: DPh ENF — diabetic phenotype of experimental heart failure, Ох — oxytocin; * — reliability of differences between females with diabetic phenotype of ENF and diabetic phenotype of ENF +Ох $p < 0,05$; * — the reliability of differences between males with diabetic phenotype ENF and diabetic phenotype of ENF +Ох, $p < 0,05$.

витию алиментарного ожирения и, как следствие, инсулинорезистентности, что является одним из ключевых механизмов формирования СД 2 типа. Использование в качестве цитотоксического агента СТЗ обосновано тем, что он избирательно проникает в β -клетки посредством переносчика GLUT-2. В сравнении с другими диабетогенными цитостатиками он менее панкреатотоксичен, следовательно, обеспечивается более высокая жизнеспособность исследуемых животных, также с целью цитопротекции перед введением СТЗ выполняется инъекция никотинамида.

Под воздействием мезатона в сочетании с регулярной физической активностью происходит стимуляция α -адренорецепторов с развитием генерализованной вазоконстрикции, приводящей к повышению общего периферического сопротивления, а также увеличению пост- и преднагрузки и повышению системного артериального давления. Применение мезатона в комбинации с ежедневным плаванием до утомления в течение 14 дней приводит к длительной гиперактивации нейрогуморальных систем (симптоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой), увеличению потребности миокарда в кислороде и последующему истощению адаптационных механизмов в организме животного, стойкой реорганизации миокарда и развитию ХСН.

Представленный способ позволяет воспроизвести естественное развитие диабетического фенотипа ХСН с учетом патогенетических особенностей его формирования, подобных тем, что присутствуют у пациентов в реальной клинической практике, а также апробировать различные средства его лечения.

В настоящее время на клеточных культурах и моделях животных с разной сердечно-сосудистой патологией показан многофункциональный потенциал нейрогормона/нейромедиатора/нейромодулятора Ох [7]. Биомолекула Ох продемонстрировала кардиопротективное, антидиабетическое, иммуномодулирующее и анаболическое действия [7, 9, 10]. Экспрессия гена Ох, ОхR за пределами гипоталамуса обнаружена в широком спектре клеток и тканей. Помимо его центрального синтеза, установлена локальная секреция Ох в сердце, желудочно-кишечном тракте, половых и эндокринных органах [11].

При изучении эффектов Ох на новой экспериментальной модели ДФ ЭСН в нашем исследовании получены важные результаты. Установленный нами гипогликемический эффект Ох, а также его способность предотвращать инсулинорезистентность согласуются с данными исследователей, продемонстрировавших, что Ох стимулирует поглощение глюкозы скелетными мышцами

[12], жировой ткани [13], активирует экспрессию мРНК глюконеогенеза и гликолиза в печени [14]. В других работах показано прямое стимулирующее действие Ох на секрецию инсулина и глюкогона в поджелудочной железе [15]. Кроме того, Ох усиливает поглощение глюкозы КМЦ независимо от инсулина через киназный путь, активируя фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) [15].

В ряде исследований установлена тесная связь Ох с сигнальными путями натрийуретических пептидов и NO-зависимыми механизмами вазодилатации, участвующими в сердечно-сосудистом гомеостазе [16]. J. Gutkowska и соавторы (2009) показали, что экспрессия Ох, ОхR, натрийуретических пептидов (NP) и eNOS снижается более чем на 50 % в сердцах мышей с СД 2 типа (db/db), что свидетельствует об ингибировании защитной системы Ох-NP-NO в условиях гипергликемии [17]. Снижение уровня NTproBNP в сыворотке крови при введении Ох у животных с ДФ ЭСН в нашем исследовании согласуется с данными E. Plante и коллег (2015), продемонстрировавших, что Ох нормализовал экспрессию ОхR, предсердного и мозгового NP, предотвращал систолическую и диастолическую дисфункцию в миокарде мышей с ожирением и СД [18]. В исследовании M. Jankowski и соавторов (2020) снижение уровня NP на фоне введения Ох также установлено при ишемическом повреждении миокарда [7].

Многочисленные исследования трех последних десятилетий показали, что Ох обладает анорексигенным действием, регулируя состав мышечной/жировой массы тела [19]. Введение Ох способствовало снижению веса после 4–8-недельного периода лечения у мышей, страдающих ожирением, вызванным диетой, на $\approx 4,5$ – $4,9$ %, у крыс на $\approx 4,9$ – $8,7$ %, у макак-резус на $\approx 3,3$ % и у людей с ожирением на $\approx 9,3$ % [20]. Полученные данные свидетельствуют о достаточно скромной роли Ох в снижении веса тела, и, вероятно, длительная терапия позволит достичь более значимого эффекта. В проводимом нами исследовании не получено снижение массы тела у животных с ДФ ЭСН при введении Ох, что, на наш взгляд, связано с небольшой дозой препарата и коротким периодом его воздействия. Вместе с тем, хотелось бы отметить положительную тенденцию в снижении массы тела и сердца в группе самок с ДФ ЭСН под действием Ох, что согласуется с результатами других работ, подчеркивающих наличие полового и возрастного диморфизма его эффектов [20]. Избыточное накопление жировой ткани способствует снижению активности окситоцинергической системы сердца [21]. M. Jankowski и коллеги (2020) описали

потенцирующее действие эстрогенов на секрецию Ох (повышая экспрессию ОхR и стимулируя его высвобождение), а у андрогенов — ингибирующее влияние [7].

Ох влияет на поврежденный миокард через центральные и периферические механизмы с участием ОхR. Самая высокая концентрация Ох, измеренная с помощью радиоиммунного анализа, обнаружена в правом предсердии, что сопоставимо с содержанием Ох в гипоталамусе, при этом наиболее низкие уровни определены в желудочках сердца [22]. H. Kobayashi и соавторы (2009) и M. Jankowski и коллеги (2010) при моделировании ИМ продемонстрировали антиапоптотический, проангиогенный и антифибротический эффекты Ох на поврежденный миокард, характеризующиеся активацией протеинкиназ Akt, ERK1/2 и STAT3, а также eNOS, и вместе с тем ингибированием экспрессии фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (IL): IL-1 β и IL-6 [23, 24]. В нашей работе морфологический анализ миокарда крыс с ДФ ЭСН и введением Ох показал значимые цитопротективные эффекты нейропептида. Установлено, что под действием Ох происходило ингибирование фиброза (снижение ОП стромы) и активация васкулогенеза (увеличение ОП капилляров) в миокарде экспериментальных животных, что согласуется с результатами K. Garrott и соавторов (2017) и J. Dyavanapalli и коллег (2020) [25, 26]. Вместе с тем, хотелось бы отметить полученные в проделанной работе значимые половые различия в реализации кардиопротективного действия Ох на миокард. У самок крыс с ДФ ЭСН при введении Ох наблюдалось существенное увеличение ОП КМЦ и капилляров, трофического индекса с одновременным снижением ОП стромы. При этом у самцов с ДФ ЭСН выявлялось значимое увеличение диаметра КМЦ и их ядер, и только положительная тенденция в снижении ОП стромы и увеличении ОП КМЦ и капилляров. Данный факт можно объяснить как пол-специфическим ответом на ишемию миокарда, так и особой для каждого пола модуляцией сигнального пути Ох [27], тонкие механизмы которого требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, представленная новая трансляционная модель диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности может быть применена для изучения патогенетических механизмов развития и прогрессирования данной патологии, а также апробации эффективных методов ее профилактики и лечения. Установленные поло-

вые различия в кардиопротективных эффектах окситоцина при диабетическом фенотипе ЭСН сложно объяснить только влиянием половых гормонов и экспрессией генов половых хромосом. Вероятно, более глубокое представление о половом диморфизме в развитии ХСН может помочь в разработке успешной гендер-специфической терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Финансирование из средств университетского гранта ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России № ГР/2021/230/2/11 от 11.05.2021. / Financing from a university grant No. GR/2021/230/2/11 от 11.05.2021.

Список литературы / References

- Oganov RG, Denisov EN, Simanenkova VI, et al. Clinical recommendations. Comorbid pathology in clinical practice. Cardiovascular therapy and prevention. 2017; 16(6):5–56. In Russian [Оганов Р.Г., Денисов Е.Н., Симаненков В.И. и др. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6):5–56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019; 140(7):294–324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.
- Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018; 41(1):11–13. DOI: 10.2337/dci17-0052.
- Liskova YuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Experimental models of heart failure: the state of the issue and the results of their own research. Morphological statements. 2014; 22(1):46–53. In Russian [Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования. Морфологические ведомости. 2014; 22(1):46–53]. DOI: 10.20340/mv-mn.
- Samotruyeva MA, Sergaliev MU. Diabetes mellitus: features of experimental modeling. Astrakhskiy medicinskiy zhurnal=Astrakhan Medical Journal. 2019; 14(3):45–57. In Russian [Самотруева М.А., Сергалиев М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. Астраханский медицинский журнал. 2019; 14(3):45–57]. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57.
- Starchenko AD, Liskova YuV, Stadnikov AA, et al. A method for creating a translational model of the diabetic phenotype of chronic heart failure. Patent on the application #2023134946, 21.12.2023. In Russian [Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А. и др. Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности. Патент по заявке № 2023134946 от 21.12.2023].
- Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. Frontiers in psychology. 2020; 11:516048. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.02139.
- Avtandilov GG. Medical morphometry. M.: Medicina, 1990. 384 p. In Russian [Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с. ISBN 5-225-00753-8].
- Yamamoto S, Noguchi H, Takeda A, et al. Changes in endogenous oxytocin levels and the effects of exogenous oxytocin administration on body weight changes and food intake in polycystic ovary syndrome model rats. International journal of molecular sciences. 2022; 23(15):8207. DOI: 10.3390/ijms23158207.
- Klement J, Ott V, Rapp K, et al. Oxytocin improves β -cell responsivity and glucose tolerance in healthy men. Diabetes. 2017; 66(2):264–271. DOI: 10.2337/db16-0569.
- Ding C, Leow MS, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. Obesity Reviews. 2019; 20(1):22–40. DOI: 10.1111/obr.12757.
- Zhang L, Zhao Y, Ning Y, et al. Ectopical expression of FABP4 gene can induce bovine muscle-derived stem cells adipogenesis. Biochem Biophys Res Commun. 2017; 482:352–358. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.067.
- Gajdosechova L, Krskova K, Segarra AB, et al. Hypo-oxytocinaemia in obese Zucker rats relates to oxytocin degradation in liver and adipose tissue. J Endocrinol. 2014; 220:333–343. DOI: 10.1530/JOE-13-0417.
- Altirriba J, Poher A-L, Caillon A, et al. Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes. Endocrinology. 2014; 155: 4189–4201. DOI: 10.1210/en.2014-1466.
- Florian M, Jankowski M, Gutkowska J. Oxytocin increases glucose uptake in neonatal rat cardiomyocytes. Endocrinology. 2020; 151:482–491. DOI: 10.1210/en.2009-0624.
- Houshmand F, Faghihi M, Zahediasl S. Role of atrial natriuretic peptide in oxytocin induced cardioprotection. Heart Lung Circ. 2015 Jan; 24(1):86–93. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.023.

17. Gutkowska J, Broderick TL, Bogdan D, et al. Downregulation of oxytocin and natriuretic peptides in diabetes: possible implications in cardiomyopathy. *J Physiol.* 2009 Oct 1; 587(Pt 19):4725–36. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.176461.
18. Plante E, Menaouar A, Danalache BA, et al. Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice. *Endocrinology.* 2015 Apr; 156(4):1416–28. DOI: 10.1210/en.2014-1718.
19. Camerino C. The Long Way of Oxytocin from the Uterus to the Heart in 70 Years from Its Discovery. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 29; 24(3):2556. DOI: 10.3390/ijms24032556.
20. Olszewski PK, Noble EE, Paiva L, et al. Oxytocin as a potential pharmacological tool to combat obesity. *J Neuroendocrinol.* 2022 Sep; 34(9):e13106. DOI: 10.1111/jne.13106.
21. Kerem L, Lawson EA. Oxytocin, Eating Behavior, and Metabolism in Humans. *Handb Clin Neurol.* 2021; 180:89–103. DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00006-9.
22. Jankowski M, Hajjar F, Kawas SA, et al. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Nov 24; 95(24):14558–63. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14558.
23. Kobayashi H, Yasuda S, Bao N, et al. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell-survival signals and angiogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Dec; 54(6):510–519. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181bfac02.
24. Jankowski M, Bissonauth V, Gao L, et al. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2010 Mar; 105(2):205–18. DOI: 10.1007/s00395-009-0076-5.
25. Garrett K, Dyavanapalli J, Cauley E, et al. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2017 Sep 1; 113(11):1318–1328. DOI: 10.1093/cvr/cvx084.
26. Dyavanapalli J, Rodriguez J, Rocha dos Santos C, et al. Activation of oxytocin neurons improves cardiac function in a pressure-overload model of heart failure. *JACC. Basic Transl. Sci.* 2020; 5(5):484–497. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.03.007.
27. Stone G, Choi A, Meritxell O, et al. Sex differences in gene expression in response to ischemia in the human left ventricular myocardium. *Hum Mol Genet.* 2019 May 15; 28(10):1682–1693. DOI: 10.1093/hmg/ddz014.

Информация об авторах:

Старченко Анастасия Дмитриевна, ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Лискова Юлия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Стадников Александр Абрамович, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Мясникова Анастасия Алексеевна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Федоренко Анастасия Александровна, студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Authors information

Anastasia D. Starchenko, Assistant of the Department of Internal Medicine, Orenburg State Medical University;

Yulia V. Liskova, MD, Professor of the Department of Faculty Therapy of the Faculty of Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University;

Alexander A. Stadnikov, PhD, DB, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Orenburg State Medical University;

Anastasia A. Myasnikova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Orenburg State Medical University;

Anastasia A. Fedorenko, 4th year student of the Pediatric Faculty, Orenburg State Medical University.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 57.085.2:577.214.6:
616.71-007.234

РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОСТЕОБЛАСТОВ И ОСТЕОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ *IN VIVO* И В ХОДЕ ПРОЦЕССА ОСТЕОДИФФЕРЕНЦИРОВКИ *IN VITRO* В КЛЮЧЕ ДАЛЬНЕЙШИХ ПЕРСПЕКТИВ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ковалева А. А., Краснова О. А., Неганова И. Э.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Ковалева Анастасия Андреевна,
ФГБУН ИНЦ РАН,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 194064.
E-mail: lapislapis1999@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.10.2024
и принята к печати 01.12.2024

Резюме

Заболевания, ассоциированные с нарушением гомеостаза костной ткани, включая остеопороз, находятся среди патологий, которые лидируют по уровню летальности. Разработка и внедрение подходов тканевой инженерии, основанных на применении мезенхимных стволовых клеток, обещают стать высокоэффективным методом их терапии. Однако фундаментальные молекулярно-клеточные механизмы, нарушение которых приводит к развитию заболеваний костной ткани, требуют дополнительных исследований. Взаимодействия между остеобластами и остеоцитами костной ткани, несомненно, играют важную роль в поддержании баланса между процессами формирования кости и вовлечены в патогенез заболеваний костной ткани. Для более углубленного понимания различных аспектов этих взаимодействий необходима репрезентативная модель. Использование клеточных культур человека в качестве составной части такой модели более точно отображает физиологические нюансы, в отличие от клеточных культур, полученных из тканей модельных животных. Возможность создания систем совместного культивирования остеобластов и остеоцитов, полученных из мезенхимных стволовых клеток человека, и их применение в контексте трансляционной медицины находятся в фокусе внимания авторов настоящего обзора.

Ключевые слова: костная ткань, мезенхимные стволовые клетки, остеобласты, остеогенная дифференцировка, остеоциты

Для цитирования: Ковалева А.А., Краснова О.А., Неганова И.Э. Роль взаимодействия остеобластов и остеоцитов в условиях *in vivo* и в ходе процесса остеодифференцировки *in vitro* в ключе дальнейших перспектив применения для целей регенеративной медицины. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 532-545. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-532-545. EDN: TSJMCP

THE ROLE OF THE INTERACTION OF OSTEOBLASTS AND OSTEOCYTES *IN VIVO* AND DURING THE PROCESS OF OSTEODIFFERENTIATION *IN VITRO* IN THE KEY OF FURTHER PROSPECTS OF APPLICATION FOR THE PURPOSES OF REGENERATIVE MEDICINE

Anastasiia A. Kovaleva, Olga A. Krasnova, Irina E. Neganova

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maria S. Kishenya,
Donetsk State Medical University named
after M. Gorky,
Ilyich ave., 16, Donetsk, Russia, 283003.
E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Received 20 December 2023; accepted
15 February 2024

Abstract

Pathologies associated with impaired bone homeostasis, including osteoporosis, are among the leading diseases in terms of mortality. The development and implementation of tissue engineering approaches based on the use of human mesenchymal stem cells promises to become a highly effective method for their therapy. However, the fundamental cellular mechanism, which is associated with the development of bone diseases, require an additional study. Interactions between osteoblasts and osteocytes of bone tissue undoubtedly plays an important role in maintaining a balance between the processes of bone formation and resorption and involved in the pathogenesis of certain diseases. For more in-depth understanding of the various aspects of these interactions, a representative model is needed. In contrast to cell cultures obtained from the tissues of animal models, the employment of human mesenchymal stem cell cultures reflects more accurately the physiological and phenotypical nuances in human bone. The possibility of creating systems for the co-cultivation of osteoblasts and osteocytes derived from human mesenchymal stem cells and their application in the context of translational medicine is in the focus of this review.

Key words: bone tissue, mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteocytes, osteogenic differentiation

For citation: Kovaleva AA, Krasnova OA, Neganova IE. The role of the interaction of osteoblasts and osteocytes in vivo and during the process of osteodifferentiation in vitro in the key of further prospects of application for the purposes of regenerative medicine. Translational Medicine. 2024; 11(6): 532-545. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-532-545. EDN: TSJMCP

Введение

В ходе ежедневных нагрузок, приходящихся в основном на скелетную систему, костная ткань подвергается микротравмам, что приводит к нарушениям ее целостности и микроархитектуры. Физиологический механизм, который лежит в основе поддержания гомеостаза костной ткани, — процесс ее ремоделирования [1]. Ремоделирование сочетает в себе скоординированное и взаиморегулируемое протекание двух противоположных

по смыслу процессов — остеорезорбции и остеогенеза. Остеорезорбция характеризуется остеокласт-опосредованной деградацией старой или подвергшейся повреждениям костной ткани. В то время как остеогенез представляет собой формирование остеобластами белкового фибриллярного компонента костного матрикса, состоящего преимущественно из минерализованного коллагена [2]. Превалирование процесса резорбции над процессом формирования кости является

основным механизмом развития остеопоротического поражения костной ткани (КТ) [3]. В контексте клеточных механизмов остеопороза наиболее часто исследователи фокусируются именно на системе взаимодействий остеобластов с остеокластами. Однако в последнее время внимание специалистов направлено и на изучение роли взаимодействий остеоцитов с остеобластами [4–9]. В настоящем обзоре мы рассматриваем основные стратегии получения остеобластов и остеоцитов человека в лабораторных условиях, основные молекулярно-клеточные механизмы, регулирующие дифференцировку этих клеток как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*, а также обсуждаем потенциал и возможности создания их совместных клеточных культур. В перспективе разработанные протоколы совместного культивирования остеобластов и остеоцитов позволят рассматривать их как модели для решения задач регенеративной медицины.

Анализируя взаимодействия остеобластов и остеоцитов в системе *in vitro*, можно исследовать клеточные механизмы, связанные с ремоделированием и поддержанием гомеостаза КТ. Изучение пациент-специфичных остеобластов и остеоцитов *in vitro* позволяет выявлять индивидуальные патогенетические механизмы, лежащие в основе остеопороза, а также проводить скрининг терапевтических агентов, корректирующих остеопороз: антирезорбтивных и стимулирующих формирование кости [10]. Их тестирование на пациент-специфичных клеточных линиях может быть полезно

при назначении индивидуальных рекомендаций к дальнейшей терапии остеопороза.

Получение пациент-специфичных остеобластов и остеоцитов в лабораторных условиях позволит более точно смоделировать процессы, отражающие события формирования КТ, учитывая индивидуальные генетические особенности больных.

1. Процесс дифференцировки остеобластов в организме

Остеобласты являются основными клетками, участвующими в процессе формирования кости [11]. Минерализованный костный матрикс нарабатывается и поддерживается остеобластами, которые постоянно обмениваются сигнальными молекулами с другими основными участниками процесса (ре)моделирования: остеокластами и остеоцитами. Важнейшие сигнальные каскады этих взаимодействий освещены во многих статьях [3, 12–15]. В данном разделе мы рассмотрим основные сигнальные события в ходе остеобластогенеза.

Источником остеобластов КТ являются мезенхимные стволовые клетки (МСК) костного мозга [16]. Процесс остеогенной дифференцировки строго регулируется рядом транскрипционных факторов, внеклеточных сигнальных молекул и посттрансляционных модификаций белков-участников [11]. Мастер-регулятором дифференцировки МСК в остеобластном направлении является транскрипционный фактор RUNX2 (Runt-related transcription factor-2) [17]. В ходе экспериментов инактивиру-

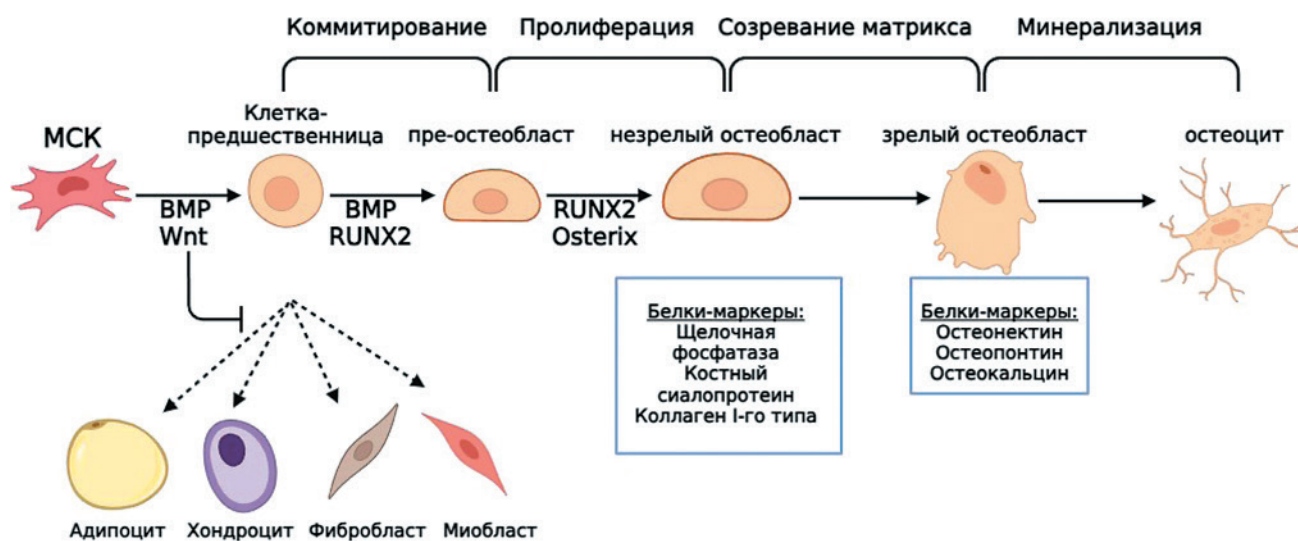


Рис. 1. Этапы остеогенной дифференцировки МСК и основные характерные маркеры

Figure 1. A stage-by-stage illustration of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells & main peculiar osteo-markers

ющая мутация в гене *RUNX2* приводила к отсутствию потенциала к остеогенной дифференцировке и неспособности к минерализации матрикса [16]. Еще одним транскрипционным фактором, вовлеченным в этап ранней дифференцировки остеобластов, является Osterix (Transcription Factor Sp7/Транскрипционный фактор Sp7) [16]. По аналогии с *RUNX2*, инактивация Osterix у мышей также приводила к нарушениям в процессе дифференцировки остеобластов и в формировании костного матрикса [11].

Результаты большого количества исследований показали, что на экспрессию *RUNX2* и Osterix способны влиять другие сигнальные пути, среди которых TGF- β /BMP сигнальный путь (BMP — Bone Morphogenic Protein/Морфогенный белок костной ткани), а также Wnt/ β -катениновый сигнальный путь [11].

На начальных этапах дифференцировки происходит коммитирование мезенхимных клеток-предшественниц в хондро/остеобластном направлении. Маркером этого раннего этапа является повышение экспрессии *RUNX2*, *DLX5* (Distal-less Homeobox 5) и Osterix [18]. Далее такая коммитированная клетка становится пре-остеобластом, что сопровождается изменением морфологии с типичной для МСК на кубоидную с базально расположенным ядром и транскрипцией ранних генов остеогенной дифференцировки: щелочной фосфатазы (ALP) и $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа (COL1A1) (рис. 1). Экспрессия этих генов будет поддерживаться на протяжении всего периода жизни зрелого остеобласта. По мере созревания будут транскрибироваться и другие маркеры зрелых остеобластов: остеопонтин, сиалопротеин кости I и II, а также остеокальцин [18, 19]. Как правило, высокий уровень их экспрессии соответствует состоянию зрелого остеобласта (рис. 1), способного секретировать органический матрикс вокруг себя и подвергать его минерализации [18].

Терминальным этапом для остеобластов преимущественно является их последующая дифференцировка в остециты в условиях организма. В настоящем обзоре этому посвящен раздел 3. Получение остецитов в лабораторных условиях обсуждается в разделе 4 данного обзора.

2. Процесс дифференцировки остеобластов в условиях *in vitro*

В условиях *in vitro* мезенхимные стволовые клетки сохраняют свой остеогенный потенциал, что позволяет использовать полученные из них остеобласты в исследованиях. Существует ряд подходов к индукции остеодифференциров-

ки МСК в лабораторных условиях. Среди них — использование искусственно синтезированных структур внеклеточного матрикса, реактивных форм кислорода, различных физических стимулов (ультразвук, воздействие электромагнитным полем, теплом, лазерным излучением), цитоплазматических экстрактов остеобластов, а также использование подходов генной инженерии (табл. 1) [20]. Однако наиболее часто, по ряду объективных причин, применяется культивирование МСК в остеоиндуктивной среде.

Состав культуральной среды, используемый для индукции остеогенной дифференцировки МСК, стандартизирован и широко применяется в лабораторной практике. Остеоиндуктивная среда содержит три основных компонента, запускающих и поддерживающих остеогенную дифференцировку: аскорбиновую кислоту (аскорбат-2-фосфат), дексаметазон и β -глицерофосфат [30]. Протоколы остеогенной дифференцировки МСК в остеобласты в условиях *in vitro* предполагают добавление остеоиндуктивной среды к клеткам на протяжении 21 дня [31–34].

Наиболее важными для остеогенной дифференцировки индукторами в составе такой среды являются дексаметазон и аскорбат-2-фосфат. Дексаметазон, являясь глюкокортикоидом, запускает экспрессию гена *RUNX2* посредством активации Wnt/ β -катенинового сигнального пути. Исходно добавление дексаметазона активирует LIM-доменный белок FHL2 (Four-and-a-half LIM domains protein 2), который взаимодействует с β -катенином, что было показано методом ко-иммунопреципитации [31]. В свою очередь, аскорбат-2-фосфат служит кофактором в процессе синтеза коллагена, способствует пролиферации и выживанию дифференцирующихся клеток-предшественниц остеобластов [35, 36]. Бета-глицерофосфат является неорганическим источником, необходимым для формирования остеобластами кальций-фосфатных депозитов [37].

Основным препятствием для работы с МСК в условиях *in vitro* является ограниченное количество пассажей, после которых они неизбежно подвергаются феномену так называемого клеточного старения, что приводит к снижению их пролиферативного потенциала, изменениям в морфологии и профиле экспрессии маркеров. Так, в стареющих клетках наблюдается тенденция к снижению экспрессии генов, отвечающих преимущественно за остеогенную дифференцировку. Среди них — *RUNX2*, *ALP* (щелочная фосфатаза) и *BGLAP* (остеокальцин). Одновременно с этим повышается экспрессия *RANKL*, необходимого для протекания

Таблица 1. Способы дифференцировки МСК в остеобласты в условиях *in vitro*Table 1. MSCs differentiation into osteoblasts: *in vitro* approaches

Подход	Принцип	Преимущества	Недостатки	Источники
Использование искусственно синтезированных структур внеклеточного матрикса	Внеклеточный матрикс представляет собой сложную структуру, которая создает благоприятное микроокружение для запуска клеточной дифференцировки. На основе знаний о структуре внеклеточного матрикса костной ткани разрабатываются биоинженерные скаффолды, способствующие индукции остеогенной дифференцировки <i>in vitro</i> .	Позволяют воспроизвести нативное микроокружение. Есть возможность «кастомизации» в соответствии с поставленными целями и задачами. Создание системы, в которой высвобождение активных веществ можно контролировать во времени и в пространстве. Могут быть адаптированы для нужд регенеративной медицины.	Трудоемкое производство. Низкая воспроизводимость ввиду гетерогенности. Сложности создания полимеров, полностью повторяющих компоненты внеклеточного матрикса, с чем связаны трудности в контроле физико-химических свойств скаффолдов.	[21, 22]
Использование реактивных форм кислорода	Реактивные формы кислорода, выполняя роль вторичных мессенджеров, участвуют в регуляции различных сигнальных каскадов. В том числе, вовлеченных в остеогенную дифференцировку (сигнальный каскад ROS/HIF1 α).	Позволяет создать условия, приближенные к нативным (стадия раннего остеогенеза и заживления переломов).	Неоднозначная роль в поддержании гомеостаза костной ткани. Повреждающее воздействие на клетки, подавление пролиферации.	[23–25]
Физические стимулы	Внешние физические стимулы регулируют клеточную дифференцировку. Клетки костной ткани являются механосенсорными. При приложении физического стимула происходит активация сигнальных каскадов, ассоциированных с Wnt/b-catenin, коннексином 43.	Усиливают остеогенный эффект конвенциональных методов остеогенной дифференцировки.	Необходимость оптимизации параметров. Риск механического повреждения клеток, приводящего к гибели.	[26, 27]
Использование цитоплазматических экстрактов остеобластов	Такие лизаты богаты огромным количеством различных цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, которые, в свою очередь, активируют сигнальные каскады.	Усиленная эффективность остеогенной дифференцировки по сравнению с использованием конкретного числа молекул-индукторов. В условиях <i>in vivo</i> демонстрируют сниженную иммуногенность и туморогенность.	Отсутствует стандартизация. Трудность в получении: требуется большое количество дифференцированных клеток. В зависимости от источника клеток варьируется состав.	[28, 29]

процесса остеокластогенеза в условиях организма [38]. Тем не менее, использование первичных культур МСК представляется незаменимым в ряде исследований, например, в сфере регенеративной медицины. При этом показано, что МСК, полученные от пациентов с остеопорозом, имеют сниженный потенциал к дифференцировке в остеобласты [39]. Предполагается, что причины снижения компетентности к остеодифференцировке МСК от пациентов с остеопорозом преимущественно следующие: пониженная пролиферативная активность, секреция матрикса с малым содержанием коллагена I типа (основного белкового компонента) и сдвиг баланса в сторону адипогенной дифференцировки [40].

В контексте регенеративной медицины существуют три основных практических подхода к использованию МСК в терапии различных патологий:

1. Свежеизолированные МСК могут быть трансплантированы в ткань-мишень, где они в условиях *in vivo* проходят дифференцировку в нужный тип клеток.

2. Могут быть осуществлены манипуляции, предшествующие введению МСК в организм. Например, при помощи методов генной инженерии в мезенхимных стволовых клетках предварительно индуцируют экспрессию определенных генов или пре-дифференцируют их.

3. Введение определенных цитокинов вызывает рекрутирование циркулирующих эндогенных МСК в места травм и повреждений, стимулирует их дальнейшую миграцию, пролиферацию, адгезию и дифференцировку [41].

Более подробно перспективы в области применения МСК для решения задач регенеративной медицины обсуждаются в разделе 4 настоящего обзора.

3. Процесс дифференцировки остеобластов в остециты в условиях организма

Терминальный этап дифференцировки остеобластов — преобразование их в остециты. В составе КТ остециты являются преобладающей популяцией клеток, составляя до 90–95 % от общего числа последних [42]. Процесс перехода остеобластов в остециты сопровождается кардинальным изменением морфологии и функциональной активности остеобластов: сокращается интенсивность секреции матриксных белков, клетки приобретают характерную звездчатую форму. Также меняется профиль экспрессии отдельных генов-маркеров на соответствующий тому в остеocyтах [43]. В ответ на внешние механические стимулы остециты вырабатывают вещества, способные модули-

ровать активность остеобластов и остеокластов, балансируя их таким образом, чтобы минеральная плотность костной ткани наиболее оптимально отвечала меняющимся нагрузкам (более подробно секретируемые остеocyтами биоактивные вещества обсуждаются далее). Это возможно благодаря анатомическому строению КТ и расположению остеocyтов в ее составе (рис. 2) [44].

Путь от остеобласта до остеocyта состоит в постепенном погружении остеобласта в секретируемый им матрикс, состоящий из коллагеновых волокон, который затем постепенно подвергается минерализации. Клетки на такой стадии в литературе принято обозначать как остеoидные остеocyты [45]. Остеoид — это гомогенный органический, не подвергшийся минерализации костный матрикс, производимый остеобластами в процессе (ре)моделирования КТ [46]. По мере появления участков минерализации на поверхности остеoидных остеocyтов, обращенных к ним, формируются отростки. Эти отростки, по мере дальнейшей кальцификации коллагеновых волокон, будут ветвиться, а остеocyт — продолжать уменьшаться в объеме, становясь сначала незрелым остеocyтом, а затем и зрелым. Процесс превращения остеобластов в остеocyты связан с рядом изменений в транскрипционном профиле [45]. Так, на клеточной линии IDG-SW3 было показано, что эти изменения индуцируются ограничением поступления глюкозы из-за низкой васкуляризации минерализованной КТ и касаются AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) и PGC-1 (активируемый пролиферацией ко-активатор γ рецептора 1). Активация сигнального пути AMPK/PGC-1 приводит к запуску транскрипции генов, характерных для остеocyтов [47]. Данные изменения означают, что переход от остеобластов к остеocyтам сопровождается существенными изменениями биоэнергетического статуса клетки, приводящими к интенсификации работы митохондрий. Профиль экспрессии генов меняется, и остеocyты начинают производить характерные для них белки: E11/gp38, Dmp1, MEPE, PHEX и склеростин [45]. Dmp1, MEPE и PHEX являются регуляторами минерализации. Так, E11/gp38 экспрессируется раньше всех, определяя дальнейший остеocyтогенез [48]. В то время как MEPE (Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein/Фосфогликопротеин внеклеточного матрикса) важен для модификации процесса минерализации в микроокружении остеocyта в ответ на внешние механические стимулы [49]. Дентиновый матриксный белок 1 (Dmp1/Dentin Matrix Protein 1) вовлечен в процесс формирования очагов минерализации

и предотвращает апоптоз остеоцитов, способствуя их созреванию [50]. Белковый продукт гена *PHEX* (the Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on X-chromosome/Ген фосфатного регулятора, гомологичный эндопептидазам на X-хромосоме) отвечает за поддержание гомеостаза фосфатов [49]. Склеростин — это механорегулируемая сигнальная молекула, которая вовлечена в процесс ремоделирования костной ткани, и его роль обсуждается далее [51].

Особый интерес представляют механизмы, позволяющие остеоцитам ощущать и отвечать на стимулы механической природы. Тела остеоцитов находятся в пространствах минерализованного матрикса, называемых лакунами. Их отростки залегают в канальцах, в литературе обозначаемых как каналикулы, они формируют нейрон-подобную сеть, обеспечивая коммуникацию с другими остеоцитами, а также остеобластами и остеокластами на поверхности, где происходит ремоделирование КТ. Остеоциты отделены от минерализованного матрикса перичеселлюлярным пространством, заполненным интерстициальной жидкостью и гликокаликсом. Эта морфологически сложная структура обеспечивает передачу сигналов и регуляцию и называется лакунарно-каналикулярной системой [52]. Одной из ярких характеристик

остеоцитов является их механочувствительность. Кость, как элемент опорно-двигательной системы, ежедневно подвергается действию механических сил вследствие оказываемой нагрузки, среди них — гравитация, а также флуктуации тока интерстициальной жидкости и деформация матрикса. Для того чтобы улавливать эти изменения, остеоциты обладают внушительным арсеналом механосенсоров на своей поверхности [42]. Эти сенсоры способны передавать информацию о внеклеточных факторах внутрь остеоцита, задействуя разные сигнальные пути и механизмы. Среди таких механосенсоров наиболее изученными являются: коннексиновые и паннексиновые каналы, механочувствительные ионные каналы, интегрины, первичные реснички, а также кавеолы (рис. 3). Проведение механических сигналов обеспечивает перичеселлюлярный матрикс, находящийся между отростками остеоцита и стенками лакунарно-каналикулярной системы, состоящими из минерализованного костного матрикса [52].

Таким образом, популяция остеоцитов костной ткани является важным регуляторным центром. За счет сложноорганизованной лакунарно-каналикулярной сети остеоциты сообщаются друг с другом, улавливают изменения механического напряжения и влияют на гомеостаз костной ткани.

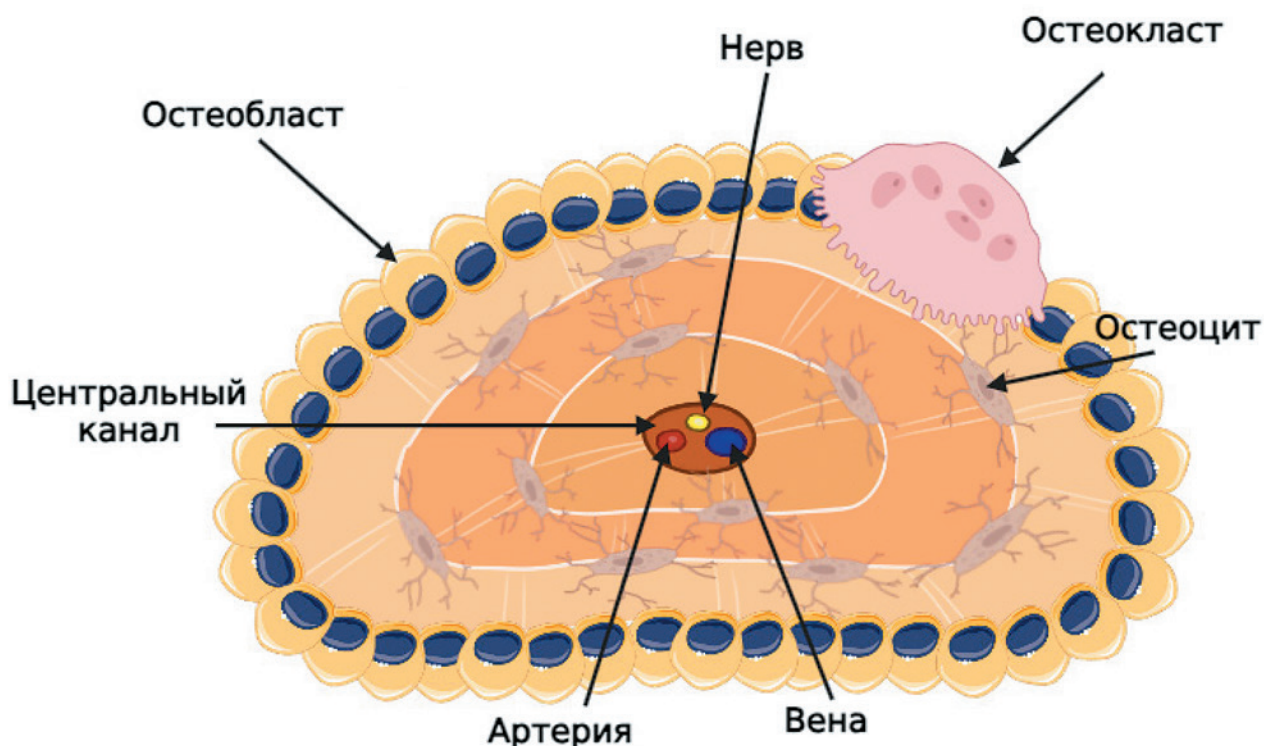


Рис. 2. Схема строения остеона и основные клеточные популяции, входящие в его состав

Figure 2. Schematic structure of osteon and main cellular populations in it

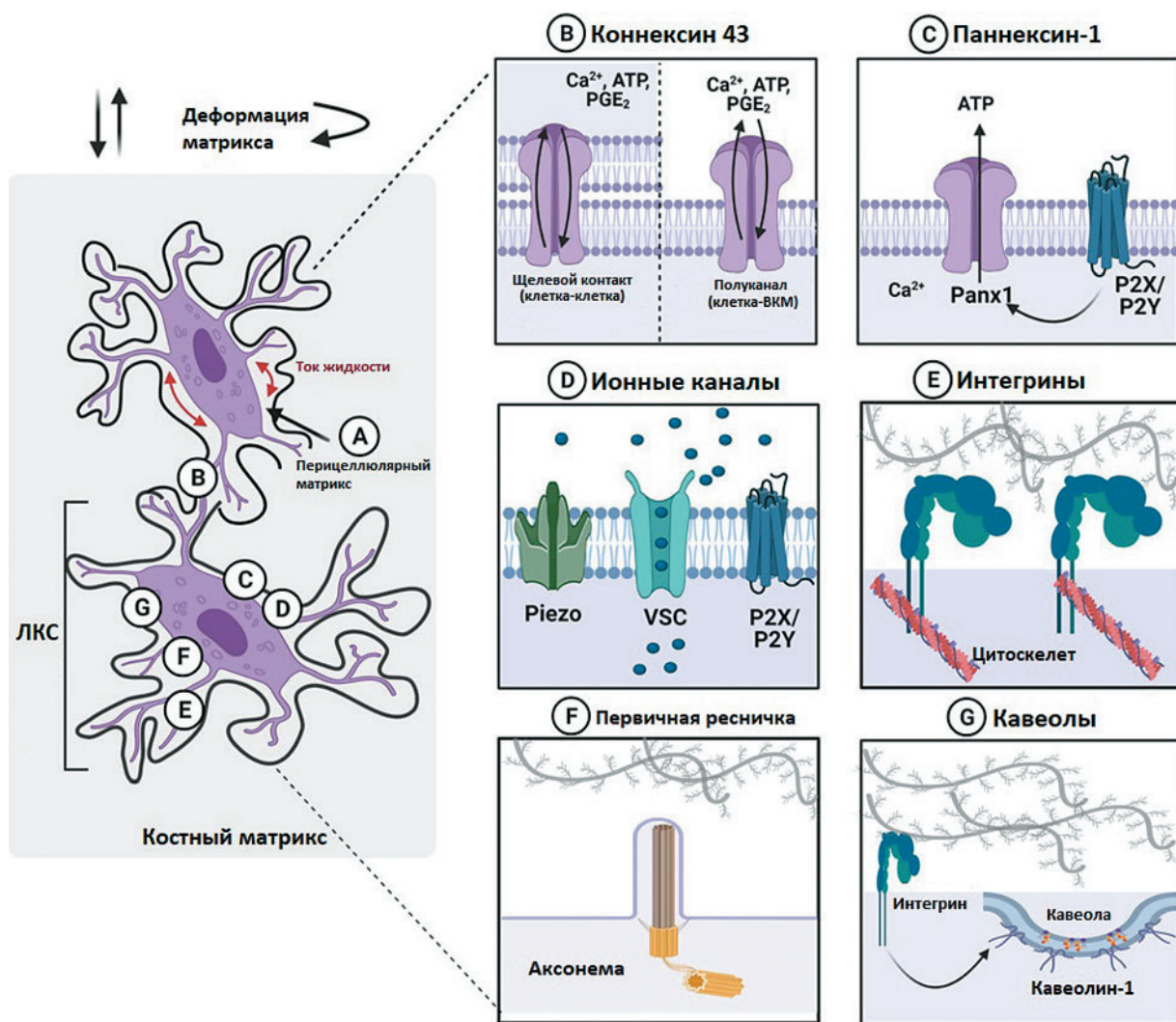


Рис. 3. Элементы механосенсорного аппарата остеоцитов и их локализация
(адаптировано из [Choi, et al. The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States, 2022])

Примечания: ЛКС — лакунарно-каналикулярная система; ВКМ — внеклеточный матрикс; АТФ — аденозинтрифосфат; PGE₂ — простагландин E₂; VSC (от англ. voltage-sensitive calcium channel) — активируемый напряжением кальциевый ионный канал; P2X/P2Y — пуриnergические ионные каналы.

Figure 3. The mechanosensory apparatus of osteocyte: main structural units and its' localization
(adapted from [Choi, et al. The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States, 2022])

4. Получение остеоцитов в условиях *in vitro* и совместное их культивирование с остеобластами

Как уже обсуждалось ранее, остеоциты, будучи терминально дифференцированными остеобластами, продолжают выполнять регуляторную роль по отношению к процессу ремоделирования КТ. Что, в свою очередь, объясняет интерес исследователей к подходам получения остеоцитов в условиях *in vitro* и совместному их культивированию с остеобластами.

Получение остеоцитов в лабораторных условиях представляет собой непростую задачу, поскольку локализация остеоцитов в минерализованном матриксе затрудняет проведение любых манипуляций в их отношении. Кроме того, остеоциты представляют собой терминально-дифференцированные постмитотические клетки, что не позволяет увеличивать их количество в культуре [53]. Одним из подходов является выделение остеоцитов из гипоминерализованной ткани. Однако получаемая таким способом культура клеток должна характе-

ризоваться высоким уровнем гомогенности [54]. Получение остеоцитов из клеток остеобластного ряда в культуре возможно также методом формирования 3D-сфероидов [55]. При этом предполагается, что дифференцировка МСК в остеоциты в сфероидах достигается за счет снижения полимеризации F-актина. В приведенном исследовании обработка сфероидов цитохалазином D, ингибирующим полимеризацию актина, приводила к усилению экспрессии маркеров остеоцитов (склеростина, PHEX). В то время как в 2D-культуре в норме происходят сборка мощных актиновых филаментов и дифференцировка только в остеоциты. Такой способ дифференцировки в остеоциты посредством формирования сфероидов показывает большую эффективность по сравнению с получением остеоцитов в монослойной культуре [56]. Авторы данного исследования предполагают, что при культивировании в сфероидах остеоциты

дифференцируются не из зрелых остеобластов, а напрямую из МСК. О чем свидетельствует профиль экспрессии маркеров: снижается экспрессия остеобластических — *RUNX2*, *OSTERIX*, *ALP*, *COL1A1* и *DLX5*; при этом повышается экспрессия генов-маркеров остеоцитов — *PHEX*, *DMP1*, *SOST* [57]. В то же время такой способ индукции дифференцировки позволяет получить культуру остеоцитов всего за несколько дней, однако, точные механизмы и релевантность данного подхода еще только исследуются.

Системы сокультивирования остеоцитов с остеобластами наиболее изучены с использованием клеточных культур, полученных из тканей мышей [58]. Причиной этого является низкий уровень минерализации костной ткани, в связи с чем выделение остеоцитов проводится с большей эффективностью. Существуют способы дифференцировки остеобласт-подобных клеточных линий

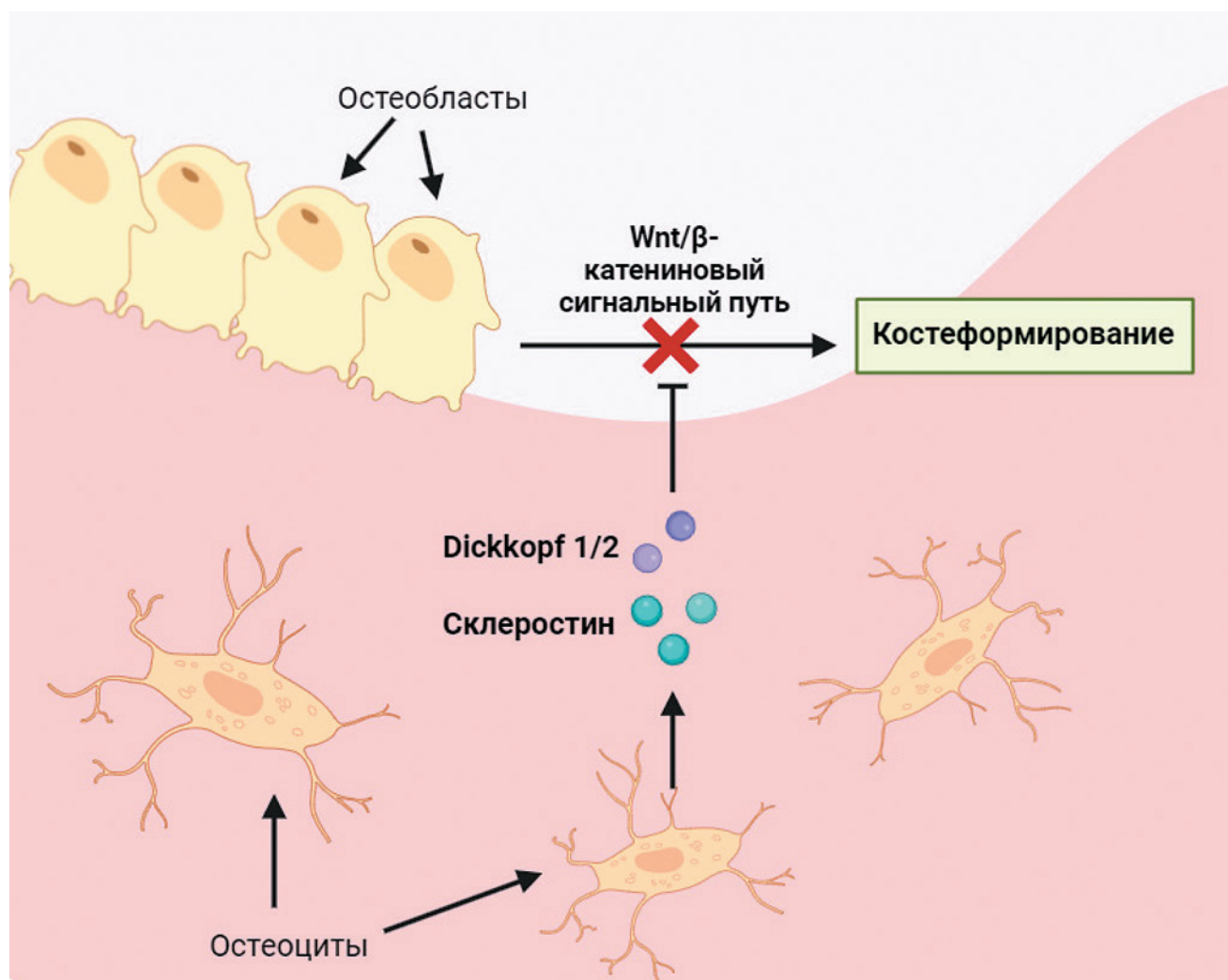


Рис. 4. Схематическое представление регуляции остеобlastами активности остеобlastов

Figure 4. Schematic representation of regulation of osteoblasts' activity by osteocytes

в остециты в условиях *in vitro*. Они предполагают наличие коллагеновых 2D-подложек и 3D-структур. Вариабельность в приготовлении матриц приводит к изменениям в параметрах их жесткости и влияет на эффективность дифференцировки. Однако эта корреляция не является прямой. Так, подложки с меньшей жесткостью (0,3 кПа) стимулировали клетки к дифференцировке в остециты. При этом повышение параметра жесткости приводило к преимущественному сдвигу дифференцировки в остеобластном направлении [59].

Как было упомянуто ранее, одним из основных сигнальных путей, запускающих коммитирование и дифференцировку остеобластов, является канонический Wnt/ β -катениновый сигналинг. Его активация приводит к накоплению β -катенина в цитоплазме, который затем транслоцируется в ядро и запускает экспрессию *RUNX2*. Таким образом, в регуляцию формирования костной ткани вносят вклад остециты, поскольку они способны секретировать склеростин, который ингибирует Wnt-сигналинг (рис. 4). Секретция остеоцитами склеростина (SOST) и белков DKK1/2 (Dickkopf 1/2) предотвращает дальнейшее формирование кости и является характерной чертой «покоящейся» костной ткани [2]. Так, показано, что у пациентов с остеопорозом наблюдается повышенный уровень склеростина, что подтверждает значимость изучения роли остецитов в патогенезе остеопороза [60].

Одно из первых исследований Skottke и коллег (2019) было направлено на прямое сокультивирование первичных культур остецитов с остеобластами человека. Остециты выделяли напрямую из ткани, а также дифференцировали в лабораторных условиях из пре-остеобластов. При этом обнаруживались небольшие различия в экспрессии генов-маркеров. Так, в изолированных из КТ остеоцитах наблюдали больший уровень экспрессии склеростина и RANKL и более низкий PHEX. По результатам анализа такой системы совместного культивирования было выявлено существенное повышение экспрессии остеокальцина остеобластами и незначительное повышение экспрессии генов, кодирующих RANKL, щелочную фосфатазу и костный сиалопротеин II типа в остеобластах. Остециты культивировали на коллагеновых гелях, что, естественно, не способно полностью воспроизвести нативные условия. Тем не менее, использование коллагеновых гелей позволяет остеоцитам формировать отростки. В ходе работы авторы столкнулись с множеством сложностей: при сокультивировании остеобласты засевали на поверхность матрикса, в котором были остео-

циты. С течением времени остеобласты мигрировали внутрь, что не соответствует организации процесса ремоделирования в условиях организма. К тому же для культивирования остеоцитов используется среда с низким содержанием сыворотки, в то время как для остеобластов необходима более высокая ее концентрация [61].

Skottke и коллеги (2019) указали на возможные проблемы при создании модели совместной культуры остеобластов с остеоцитами в условиях *in vitro*. Однако подобные исследования, по данным авторов [53], единичны и в основном сконцентрированы на разработке оптимальных протоколов [62–64]. Это может быть следствием трудоемкости в создании сбалансированной системы модели взаимодействий «остеобласты-остеоциты», что требует дальнейших исследований. Последующие работы в этом направлении сосредотачиваются преимущественно на совместном культивировании трех основных типов клеток, участвующих в процессе ремоделирования КТ: остеобластов, остеоцитов и остеокластов [53, 65, 66]. Такая система сокультивирования является наиболее релевантной, поскольку максимально возможно приближена к процессам, происходящим в условиях *in vivo* в трехмерном пространстве. Однако преобладающее количество исследований направлено на изучение совместного культивирования остеобластов с остеокластами, как противоположно функционирующих участников процесса ремоделирования КТ. Подробнее совместное культивирование остеобластов с остеокластами рассмотрено в следующих работах [67–70].

Подход к изучению процесса ремоделирования с использованием пациент-специфичных культур клеток позволяет рассматривать также фактор фенотипической вариабельности. Что учитывает индивидуальные генетические и эпигенетические особенности доноров и, как следствие, дает возможность направленно оценивать эффективность различных подходов персонализированной регенеративной медицины.

Более подробно использование МСК в целях тканевой инженерии рассмотрено в следующих работах [71–74]. Схожие стратегии, основанные на введении МСК в комбинации со скаффолдами и остеоиндуктивными молекулами, активно исследуются, в том числе, в контексте терапии остеопороза [75–77]. Так, создание 3D-систем сокультивирования пациент-специфичных клеток отражает индивидуальные различия в паттернах экспрессии различных маркеров, структурные особенности клеточных рецепторов и, как следствие, возможные изменения в процессах межклеточных

взаимодействий, ремоделирования КТ, а также позволяет проследить генетически обусловленные особенности патогенеза остеопороза [40, 78–80]. Внедрение получения пациент-специфичных клеток открывает широкий спектр возможностей для ранней диагностики патологий КТ, выявления молекул-кандидатов на роль ранних маркеров различных патофизиологических состояний, а также скрининга эффективности разных групп фармакологических препаратов. К сожалению, ограниченное количество исследований процесса костного ремоделирования в контексте персонализированной медицины сдерживает применение подобных подходов в клинической практике.

Заключение

Остеоциты, являясь терминально-дифференцированными остеобластами, остаются функционально активными участниками процесса ремоделирования костной ткани, происходящего на протяжении всей жизни. Важность изучения аспектов взаимодействия остеоцитов с остеобластами определяется их способностью влиять на остеобласты, тем самым регулируя процесс формирования костной ткани. Сложность протоколов и недостаток знаний в области создания релевантной модели взаимодействий этих двух типов клеток являются лимитирующими факторами в точном понимании фундаментальных механизмов процесса ремоделирования костной ткани.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2021-1075 от 28.09.2021). / This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-1075, signed 28.09.2021) “Generation of the Patient-Specific Cellular Models of Bone Diseases Associated with Mutations in GPCRs”.

Список литературы / References

1. Zhivodernikov IV, Kirichenko TV, Markina YV, et al. Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21). DOI: 10.3390/ijms242115772.
2. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*. 2018;55(3):308–27. DOI: 10.1177/0004563218759371.

3. Krasnova O, Neganova I. Assembling the Puzzle Pieces. Insights for in Vitro Bone Remodeling. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(6):1635–1658. DOI: 10.1007/s12015-023-10558-6.
4. Ding P, Gao C, Gao Y, et al. Osteocytes regulate senescence of bone and bone marrow. *Elife*. 2022;11. DOI: 10.7554/eLife.81480.
5. Stains JP, Watkins MP, Grimston SK, et al. Molecular mechanisms of osteoblast/osteocyte regulation by connexin43. *Calcif Tissue Int*. 2013;94(1):55–67. DOI: 10.1007/s00223-013-9742-6.
6. Tu X, Delgado-Calle J, Condon KW, et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/beta-catenin signaling in bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(5):E478–86. DOI: 10.1073/pnas.1409857112
7. Rhee Y, Lee EY, Lezcano V, et al. Resorption controls bone anabolism driven by parathyroid hormone (PTH) receptor signaling in osteocytes. *J Biol Chem*. 2013;288(41):29809–20. DOI: 10.1074/jbc.M113.485938.
8. Chen Y, Xiao H, Liu Z, et al. Sirt1: An Increasingly Interesting Molecule with a Potential Role in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Biomolecules*. 2024;14(8). DOI: 10.3390/biom14080970.
9. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):19–26. DOI: 10.1007/s00774-020-01162-6.
10. Breathwaite E, Weaver J, Odanga J, et al. 3D Bio-printed Osteogenic Tissue Models for In Vitro Drug Screening. *Molecules*. 2020;25(15). DOI: 10.3390/molecules25153442.
11. Chen J, Liu D, Chen B, et al. The histone acetyltransferase Mof regulates Runx2 and Osterix for osteoblast differentiation. *Cell Tissue Res*. 2023;393(2):265–279. DOI: 10.1007/s00441-023-03791-5.
12. Riancho JA, Delgado-Calle J. [Osteoblast-osteoclast interaction mechanisms]. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 2:S1–4. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.03.003.
13. Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*. 2013;92(10):860–7. DOI: 10.1177/0022034513500306.
14. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746. DOI: 10.1155/2015/421746.
15. Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:22–8. DOI: 10.1016/j.abb.2014.05.015.
16. Kitase Y, Prideaux M. Targeting osteocytes vs osteoblasts. *Bone*. 2023;170:116724. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116724.
17. Bruderer M, Richards RG, Alini M, Stoddart MJ. Role and regulation of RUNX2 in osteogenesis. *Eur Cell Mater*. 2014;28:269–286. DOI: 10.22203/ecm.v028a19.

18. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:3–12. DOI: 10.1016/j.abb.2014.05.003.
19. Ponzetti M, Rucci N. Osteoblast Differentiation and Signaling: Established Concepts and Emerging Topics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13). DOI: 10.3390/ijms22136651.
20. Heng BC, Cao T, Stanton LW, et al. Strategies for directing the differentiation of stem cells into the osteogenic lineage in vitro. *J Bone Miner Res*. 2004;19(9):1379–1394. DOI: 10.1359/JBMR.040714.
21. Valdoz JC, Johnson BC, Jacobs DJ, et al. The ECM: To Scaffold, or Not to Scaffold, That Is the Question. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12690. DOI: 10.3390/ijms222312690.
22. Xing Q, Qian Z, Kannan B, et al. Osteogenic Differentiation Evaluation of an Engineered Extracellular Matrix Based Tissue Sheet for Potential Periosteum Replacement. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7(41):23239–47. DOI: 10.1021/acsami.5b07386.
23. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cell Physiol Biochem*. 2001;11(4):173–186. DOI: 10.1159/000047804.
24. Zhang M, Dai GC, Zhang YW, et al. Enhancing osteogenic differentiation of diabetic tendon stem/progenitor cells through hyperoxia: Unveiling ROS/HIF-1 α signalling axis. *J Cell Mol Med*. 2024;28(20):e70127. DOI: 10.1111/jcmm.70127.
25. Sheppard AJ, Barfield AM, Barton S, Dong Y. Understanding Reactive Oxygen Species in Bone Regeneration: A Glance at Potential Therapeutics and Bioengineering Applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:836764. DOI:10.3389/fbioe.2022.836764.
26. Lim KT, Hexiu J, Kim J, et al. Synergistic effects of orbital shear stress on in vitro growth and osteogenic differentiation of human alveolar bone-derived mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int*. 2014;2014:316803. DOI: 10.1155/2014/316803.
27. Lim K, Kim J, Seonwoo H, et al. In vitro effects of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on the osteogenic differentiation of human alveolar bone-derived mesenchymal stem cells for tooth tissue engineering. *Biomed Res Int*. 2013;2013:269724. DOI: 10.1155/2013/269724.
28. Tangporncharoen R, Silathapanasakul A, Tragoonlugkana P, et al. The extracts of osteoblast developed from adipose-derived stem cell and its role in osteogenesis. *J Orthop Surg Res*. 2024;19(1):255. DOI: 10.1186/s13018-024-04747-3.
29. Han Y, Yang J, Fang J, et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):92. DOI: 10.1038/s41392-022-00932-0.
30. Mollentze J, Durandt C, Pepper MS. An In Vitro and In Vivo Comparison of Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stromal/Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2021;2021:9919361. DOI: 10.1155/2021/9919361.
31. Langenbach F, Handschel J. Effects of dexamethasone, ascorbic acid and beta-glycerophosphate on the osteogenic differentiation of stem cells in vitro. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4:117. DOI: 10.1186/scrt328.
32. Lyu LX, Zhang XF, Deegan AJ, et al. Comparing hydroxyapatite with osteogenic medium for the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells on PHBV nanofibrous scaffolds. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2019;30(2):150–161. DOI: 10.1080/09205063.2018.1558485.
33. Wang L, Li ZY, Wang YP, et al. Dynamic Expression Profiles of Marker Genes in Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells. *Chin Med Sci J*. 2015;30(2):108–113. DOI: 10.1016/s1001-9294(15)30021-3.
34. Kostina D, Lobov A, Klausen P, et al. Isolation of Human Osteoblast Cells Capable for Mineralization and Synthesizing Bone-Related Proteins In Vitro from Adult Bone. *Cells*. 2022;11(21):3356. DOI: 10.3390/cells11213356.
35. Choi KM, Seo YK, Yoon HH, et al. Effect of ascorbic acid on bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation and differentiation. *J Biosci Bioeng*. 2008;105(6):586–594. DOI: 10.1263/jbb.105.586.
36. Porter RM, Huckle WR, Goldstein AS. Effect of dexamethasone withdrawal on osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem*. 2003;90(1):13–22. DOI: 10.1002/jcb.10592.
37. Fiorentini E, Granchi D, Leonardi E, et al. Effects of osteogenic differentiation inducers on in vitro expanded adult mesenchymal stromal cells. *Int J Artif Organs*. 2011;34(10):998–1011. DOI: 10.5301/ijao.5000001.
38. Brown C, McKee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(9):1738–1755. DOI: 10.1002/term.2914.
39. Pino AM, Rosen CJ, Rodriguez JP. In osteoporosis, differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) improves bone marrow adipogenesis. *Biol Res*. 2012;45(3):279–287. DOI: 10.4067/S0716-97602012000300009.
40. Prall WC, Haasters F, Heggebo J, et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients feature impaired signal transduction but sustained osteoinduction in response to BMP-2 stimulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;440(4):617–622. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.09.114.
41. Lin H, Sohn J, Shen H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing. *Biomaterials*. 2019;203:96–110. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.026.
42. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res*. 2020;8:23. DOI: 10.1038/s41413-020-0099-y.
43. Delgado-Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiol Rev*. 2022;102(1):379–410. DOI: 10.1152/physrev.00043.2020.

44. Hart NH, Newton RU, Tan J, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):347–71. http://www.ismni.org/jmni/pdf/81/jmni_20_347.pdf
45. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. The osteocyte and its osteoclastogenic potential. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1121727. DOI: 10.3389/fendo.2023.1121727.
46. Palander A, Fauch L, Turunen MJ, et al. Molecular Quantity Variations in Human-Mandibular-Bone Osteoid. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(6):547–558. DOI: 10.1007/s00223-022-01017-4.
47. Sanchez-de-Diego C, Artigas N, Pimenta-Lopes C, et al. Glucose Restriction Promotes Osteocyte Specification by Activating a PGC-1alpha-Dependent Transcriptional Program. *iScience.* 2019;15:79–94. DOI: 10.1016/j.isci.2019.04.015.
48. Prideaux M, Loveridge N, Pitsillides AA, Farquharson C. Extracellular matrix mineralization promotes E11/gp38 glycoprotein expression and drives osteocytic differentiation. *PLoS One.* 2012;7(5):e36786. DOI: 10.1371/journal.pone.0036786.
49. Donmez BO, Karagur ER, Donmez AC, et al. Calcium-dependent activation of PHEX, MEPE and DMP1 in osteocytes. *Mol Med Rep.* 2022;26(6):359. DOI: 10.3892/mmr.2022.12876.
50. Dussold C, Gerber C, White S, et al. DMP1 prevents osteocyte alterations, FGF23 elevation and left ventricular hypertrophy in mice with chronic kidney disease. *Bone Res.* 2019;7:12. DOI: 10.1038/s41413-019-0051-1.
51. Verbruggen SW. Role of the osteocyte in bone metastasis – The importance of networking. *J Bone Oncol.* 2024;44:100526. DOI: 10.1016/j.jbo.2024.100526.
52. Choi JUA, Kijas AW, Lauko J, Rowan AE. The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:770143. DOI: 10.3389/fcell.2021.770143.
53. Bernhardt A, Skottke J, von Witzleben M, Gelinsky M. Triple Culture of Primary Human Osteoblasts, Osteoclasts and Osteocytes as an In Vitro Bone Model. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7316. DOI: 10.3390/ijms22147316.
54. van der Plas A, Aarden EM, Feijen JH, et al. Characteristics and properties of osteocytes in culture. *J Bone Miner Res.* 1994;9(11):1697–1704. DOI: 10.1002/jbmr.5650091105.
55. Nasello G, Alaman-Diez P, Schiavi J, et al. Primary Human Osteoblasts Cultured in a 3D Microenvironment Create a Unique Representative Model of Their Differentiation Into Osteocytes. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:336. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00336.
56. Kim J, Adachi T. Cell-fate decision of mesenchymal stem cells toward osteocyte differentiation is committed by spheroid culture. *Sci Rep.* 2021;11(1):13204. DOI: 10.1038/s41598-021-92607-z.
57. Kim J, Adachi T. Cell Condensation Triggers the Differentiation of Osteoblast Precursor Cells to Osteocyte-Like Cells. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:288. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00288.
58. Shah KM, Stern MM, Stern AR, et al. Osteocyte isolation and culture methods. *Bonekey Rep.* 2016;5:838. DOI: 10.1038/bonekey.2016.65.
59. Mc Garrigle MJ, Mullen CA, Haugh MG, et al. Osteocyte differentiation and the formation of an interconnected cellular network in vitro. *Eur Cell Mater.* 2016;31:323–340. DOI: 10.22203/ecm.v031a21.
60. Gregg C, Cariati I, Onorato F, et al. PTX3 Effects on Osteogenic Differentiation in Osteoporosis: An In Vitro Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5944. DOI: 10.3390/ijms22115944.
61. Skottke J, Gelinsky M, Bernhardt A. In Vitro Co-culture Model of Primary Human Osteoblasts and Osteocytes in Collagen Gels. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1998. DOI: 10.3390/ijms20081998.
62. Yvanoff C, Willaert RG. Development of bone cell microarrays in microfluidic chips for studying osteocyte-osteoblast communication under fluid flow mechanical loading. *Biofabrication.* 2022;14(2). DOI: 10.1088/1758-5090/ac516e.
63. Zhou YH, Guo Y, Zhu JY, et al. Spheroid co-culture of BMSCs with osteocytes yields ring-shaped bone-like tissue that enhances alveolar bone regeneration. *Sci Rep.* 2022;12(1):14636. DOI: 10.1038/s41598-022-18675-x.
64. Vazquez M, Evans BA, Riccardi D, et al. A new method to investigate how mechanical loading of osteocytes controls osteoblasts. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:208. DOI: 10.3389/fendo.2014.00208.
65. Wirsig K, Kilian D, von Witzleben M, et al. Impact of Sr(2+) and hypoxia on 3D triple cultures of primary human osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Eur J Cell Biol.* 2022;101(3):151256. DOI: 10.1016/j.ejcb.2022.151256.
66. Wirsig K, Bacova J, Richter RF, et al. Cellular response of advanced triple cultures of human osteocytes, osteoblasts and osteoclasts to high sulfated hyaluronan (sHA3). *Mater Today Bio.* 2024;25:101006. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101006.
67. Remmers SJA, de Wildt BWM, Vis MAM, et al. Osteoblast-osteoclast co-cultures: A systematic review and map of available literature. *PLoS One.* 2021;16(11):e0257724. DOI: 10.1371/journal.pone.0257724.
68. Lambertini E, Penolazzi L, Pandolfi A, et al. Human osteoclasts/osteoblasts 3D dynamic coculture system to study the beneficial effects of glucosamine on bone microenvironment. *Int J Mol Med.* 2021;47(4):57. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4890.
69. Zhu S, Haussling V, Aspera-Werz RH, et al. Bisphosphonates Reduce Smoking-Induced Osteoporotic-Like Alterations by Regulating RANKL/OPG in an Osteoblast and Osteoclast Co-Culture Model. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):53. DOI: 10.3390/ijms22010053.

70. Sieberath A, Della Bella E, Ferreira AM, et al. A Comparison of Osteoblast and Osteoclast In Vitro Co-Culture Models and Their Translation for Preclinical Drug Testing Applications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):912. DOI: 10.3390/ijms21030912.
71. Xie C, Liang R, Ye J, et al. High-efficient engineering of osteo-callus organoids for rapid bone regeneration within one month. *Biomaterials.* 2022;288:121741. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121741.
72. Confalonieri D, Schwab A, Walles H, Ehlicke F. Advanced Therapy Medicinal Products: A Guide for Bone Marrow-derived MSC Application in Bone and Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(2):155–169. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0305.
73. Shanbhag S, Kamleitner C, Al-Sharabi N, et al. Functionalizing Collagen Membranes with MSC-Conditioned Media Promotes Guided Bone Regeneration in Rat Calvarial Defects. *Cells.* 2023;12(5):767. DOI: 10.3390/cells12050767.
74. Conrad B, Yang F. Hydroxyapatite-coated gelatin microribbon scaffolds induce rapid endogenous cranial bone regeneration in vivo. *Biomater Adv.* 2022;140:213050. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213050.
75. Arjmand B, Sarvari M, Alavi-Moghadam S, et al. Prospect of Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:430. DOI: 10.3389/fendo.2020.00430.
76. Phetfong J, Sanvoranart T, Nartprayut K, et al. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:12. DOI: 10.1186/s11658-016-0013-1.
77. Theodosaki AM, Tzemi M, Galanis N, et al. Bone Regeneration with Mesenchymal Stem Cells in Scaffolds: Systematic Review of Human Clinical Trials. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(4):938–966. DOI: 10.1007/s12015-024-10696-5.
78. Ansari S, Ito K, Hofmann S. Cell Sources for Human In vitro Bone Models. *Curr Osteoporos Rep.* 2021;19(1):88–100. DOI: 10.1007/s11914-020-00648-6.
79. Fong ELS, Toh TB, Yu H, Chow EK. 3D Culture as a Clinically Relevant Model for Personalized Medicine. *SLAS Technol.* 2017;22(3):245–253. DOI: 10.1177/2472630317697251.
80. Rodriguez JP, Rios S, Fernandez M, Santibanez JF. Differential activation of ERK1,2 MAP kinase signaling pathway in mesenchymal stem cell from control and osteoporotic postmenopausal women. *J Cell Biochem.* 2004;92(4):745–754. DOI: 10.1002/jcb.20119.

Информация об авторах:

Ковалева Анастасия Андреевна, старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной медицины, ФГБУН ИНИЦ РАН;

Краснова Ольга Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной медицины, ФГБУН ИНИЦ РАН;

Неганова Ирина Эриковна, к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной медицины, ФГБУН ИНИЦ РАН.

Authors information:

Anastasiia A. Kovaleva, senior laboratory technician, Laboratory of molecular medicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences;

Olga A. Krasnova, junior research assistant, Laboratory of molecular medicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences;

Irina E. Neganova, PhD, head at Laboratory of molecular medicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМ СКАНИРОВАНИЯ ГОРИЗОНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА

Омельяновский В. В.^{1,2}, Мухортова П. А.^{1,3}, Зинадинов С. И.¹,
Слабикова А. А.^{1,2}, Крехтунова Л. О.¹, Рукавицына Н. П.¹,
Рягина В. А.¹, Кингшотт А. А.^{1,2}, Тепцова Т. С.^{1,2}, Богданова В. О.^{1,2}

Контактная информация:

Мухортова Полина Алексеевна,
ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России,
Покровский бульвар, 6/20, с. 2, Москва,
Россия, 109028.
E-mail: muhortova@rosmedex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,
Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Статья поступила в редакцию 14.11.2024
и принята к печати 10.12.2024

Резюме

Внедрение инновационных медицинских технологий в практику оказания медицинской помощи позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни населения. При этом для оптимальной интеграции данных технологий в систему здравоохранения необходимы систематический поиск инноваций и их оценка (на стадии разработки, планирования к регистрации или до ввода в гражданский оборот), в том числе с точки зрения последствий применения этих инноваций в медицинской практике в целом. Цель данного обзора заключается в описании основных принципов работы ведущих зарубежных систем сканирования горизонтов (на примере Сингапура, Англии, Нидерландов, Канады, Италии, Швеции, Соединенных Штатов Америки и Франции), а также в выявлении общих тенденций их развития и возможности имплементации в систему здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: анализ тенденций, внедрение новых методов лечения, инновационные технологии, ранняя оценка технологий здравоохранения, сканирование горизонтов, форсайт-анализ

Для цитирования: Омельяновский В.В., Мухортова П.А., Зинадинов С.И. и др. Опыт применения систем сканирования горизонтов для выявления инновационных технологий здравоохранения в различных странах мира. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 546-561. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-546-561. EDN: TVARCY

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF HORIZON SCANNING SYSTEMS FOR IDENTIFYING INNOVATIVE HEALTH TECHNOLOGIES

Vitaliy V. Omelyanovskiy^{1,2}, Polina A. Mukhortova^{1,3},
Sait I. Zinadinov¹, Aleksandra A. Slabikova^{1,2},
Lika O. Krekhtunova¹, Nadezhda P. Rukavitsyna¹,
Veronika A. Ryagina¹, Anastasiia A. Kingshott^{1,2},
Tatiana S. Teptsova^{1,2}, Valeriia O. Bogdanova^{1,2}

Corresponding author:

Polina A. Mukhortova,
Center for Healthcare Quality Assessment
and Control,
Pokrovsky Boulevard, 6/20, p. 2, Moscow,
Russia, 109028.
E-mail: mukhortova@rosmedex.ru

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Received 14 November 2024; accepted
10 December 2024

Abstract

The implementation of innovative medical technologies into healthcare practice can significantly prolong and improve the quality of life of the population. However, successful integration of these technologies into the healthcare system requires a systematic approach to finding and evaluating innovations. Such evaluation should take place at different stages — development, registration planning and pre-market release — and consider the wider implications of these innovations for medical practice. The purpose of this review is to describe the underlying principles of leading international horizon scanning systems, using examples from Singapore, Canada, England, France, England, the Netherlands, Italy, Sweden, and the USA. In addition, the review aims to identify general trends in the development of these systems and explore their potential applicability to the healthcare system of the Russian Federation.

Key words: analysis of emerging trends, early health technology assessment, foresight analysis, horizon scanning, implementation of novel therapies, innovative technologies

For citation: Omelyanovskiy VV, Mukhortova PA, Zinadinov SI, et al. International experience in the application of horizon scanning systems for identifying innovative health technologies. *Translational Medicine*. 2024; 11(6): 546-561. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-546-561. EDN: TVARCY

Развитие новых медицинских технологий играет критическую роль в улучшении результатов оказания медицинской помощи: благодаря внедрению передовых методов в практику лечения пациентов можно повысить продолжительность и качество жизни. С одной стороны, это позволяет уменьшать неудовлетворенную медицинскую потребность в области различных заболеваний, для лечения которых ранее не было доступных опций терапии или диагностики. В то же время инновационные технологии сопряжены с высоким уровнем неопределенности в отношении их клинических и экономических последствий, особенно на ранних стадиях разработки [1], и необходимостью адаптации системы здравоохранения для их использования, в том числе путем внедрения нормативно-правовых и организационных изменений, требующих значительных временных и финансовых ресурсов [2]. Для улучшения планирования и адаптации всей системы здравоохранения к внедрению инноваций, а также для повышения эффективности оказания медицинской помощи путем более быстрого погружения перспективных технологий в систему здравоохранения необходимо выявлять их на ранних этапах разработки и применять различные меры поддержки на тех стадиях, когда стратегия развития технологии еще может быть скорректирована.

Системы сканирования горизонтов представляют собой проактивные стратегии, направленные на систематическое выявление и оценку новых разработок в области здравоохранения для оптимизации распределения ресурсов и инвестиций в инновации [3]. Они могут охватывать различные медицинские технологии, а именно: лекарственные препараты (ЛП), медицинские изделия (МИ), средства диагностики, клеточную и генную терапию, программы совершенствования оказания медицинской помощи, которые находятся в стадии разработки и/или не имеют широкой имплементации в систему здравоохранения [4]. Заинтересованными сторонами, то есть пользователями результатов сканирования горизонтов, являются государственные службы (агентства по регистрации технологий и агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ-агентства)), федеральные и региональные органы здравоохранения, держатели федерального и регионального бюджетов, разработчики и производители инновационных технологий, отдельные медицинские и пациентские организации, научные коллективы и др. [4]. При этом, имея возможность сравнивать технологии между собой, заинтересованные стороны могут приоритизировать разработки на основании

не только сравнения с аналогичными методами лечения (например, с ЛП того же класса), а исходя из их клинических, экономических и социальных преимуществ по сравнению со всеми альтернативами, что позволяет прогнозировать развитие системы здравоохранения на несколько лет вперед.

Процесс сканирования горизонтов включает в себя шесть основных этапов [2]:

1. Выявление новых технологий;
2. Отбор технологий в соответствии с установленными критериями;
3. Приоритизация отобранных технологий;
4. Оценка клинических, экономических и социальных последствий применения технологии;
5. Формирование результатов сканирования (с публикацией результатов или без нее);
6. Обновление данных с учетом появляющейся информации.

Данные этапы могут быть имплементированы во все стадии жизненного цикла технологии, начиная от применения мер поддержки в ранний период разработки и заканчивая полным анализом ожидаемой практики оказания медицинской помощи при принятии управленческих решений.

Цель данного обзора заключается в описании основных принципов работы систем сканирования горизонтов на примере Сингапура, Англии, Нидерландов, Канады, Италии, Швеции, Соединенных Штатов Америки (США) и Франции, а также в определении общих тенденций их развития и возможности имплементации их принципов в систему здравоохранения Российской Федерации. Ввиду особенностей анализа открытых источников, предметами данного обзора являлись системы сканирования горизонтов, инициированные государственными или некоммерческими учреждениями с целью повышения эффективности работы системы здравоохранения в ближайшей перспективе. При этом частные производители и научные институты также внедряют принципы сканирования горизонтов в свою деятельность, проводя научный и патентный поиск и анализ конкурентов, также находящихся на стадии разработки, для формирования стратегии развития технологии и адаптации разрабатываемой технологии в систему.

В большинстве рассмотренных стран системы сканирования горизонтов функционируют на базе регуляторных ОТЗ-агентств или институтов (Сингапур [5], Англия [6, 7], Нидерланды [8], Канада [9, 10], Италия [11] и Швеция [12, 13]), в Италии данный орган выполняет также функции регистрации ЛП и фармаконадзора [14]. Эта тенденция обусловлена использованием результатов деятельности

ОТЗ-агентств при принятии решений, например, включении технологий в перечень возмещения. Сканирование горизонтов, проводимое ОТЗ-агентствами, создает возможности ранней оценки клинических и экономических последствий применения новых методов лечения и прогнозирования их будущего финансового бремени для системы здравоохранения. В США аналогичную работу выполняет независимая некоммерческая исследовательская организация [15]. Во Франции система сканирования горизонтов внедрена в систему госпитальной ОТЗ, что позволяет оптимизировать распределение ресурсов в рамках одной медицинской организации [16].

Далее указанные страны будут рассмотрены подробнее.

Сингапур

В Сингапуре сканирование горизонтов осуществляет Агентство по повышению эффективности медицинской помощи (англ. Agency for Care Effectiveness, ACE) — государственный орган, ответственный за проведение ОТЗ, разработку и публикацию клинических рекомендаций, обучение специалистов сферы здравоохранения, а также информирование пациентов и лиц, осуществляющих уход, о различных заболеваниях и доступных опциях терапии для стимулирования совместного с врачами принятия решений в зависимости от медицинских потребностей [5, 17].

В части сканирования горизонтов деятельность ACE распространяется на дорогостоящие и прорывные технологии, включая МИ, средства диагностики, медицинские услуги, при этом в рамках сканирования горизонтов не рассматриваются ЛП. Предметом сканирования горизонтов являются находящиеся на стадии разработки, запуска или ранней предмаркетинговой стадии технологии, связанные с патологиями, характеризующимися высокой заболеваемостью среди населения Сингапура (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также неврологические расстройства) [5, 18].

В качестве источников для сканирования горизонтов ACE использует реестры клинических исследований и коммерческие сайты компаний-производителей (первичные источники), публикации других регуляторных органов (например, Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA)), материалы научных журналов и средств массовой информации (вто-

ричные источники), а также отчеты референтных агентств по сканированию горизонтов (Канады, США, Англии), на которые ACE ссылается при составлении собственных отчетов (третичные источники информации) [5, 18].

После проведения непосредственного сканирования горизонтов ACE публикует его результаты (с периодичностью примерно 2–4 раза в год), на основании которых Консультативный комитет по медицинским технологиям (англ. Medical Technology Advisory Committee, МТАС) принимает решение об актуальности и дальнейшей судьбе оцененных технологий по системе «светофора»: достаточно доказательств для поддержки внедрения технологии — «зеленый цвет»; требуется мониторинг из-за недостаточных доказательств, но дополнительные доказательства могут дать полезную информацию — «желтый цвет»; внедрение технологии не поддерживается из-за опасений относительно ее преимуществ — «красный цвет». Впоследствии отчеты могут быть использованы для информирования и подготовки системы здравоохранения к потенциальному внедрению данных технологий [5].

Англия

Система сканирования горизонтов в Англии интегрирована в процесс ОТЗ: результаты сканирования горизонтов, проведенного Инновационным центром Национального института исследований в здравоохранении (англ. National Institute for Health and Care Research Innovation Observatory, NIHR-IO), предоставляются Национальному институту здоровья и клинического совершенствования Великобритании (англ. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), Сотрудничеству по ускоренному доступу (англ. Accelerated Access Collaborative, AAC) и другим учреждениям [6, 7]. При этом в Великобритании сканирование горизонтов также осуществляется и рядом других агентств [19].

Для выявления технологий, помимо общих источников информации (научных журналов, реестров клинических исследований и т. д.), используется национальная база данных PharmaScan — электронный ресурс, в рамках которого фармацевтические компании предоставляют наиболее актуальную информацию о новых ЛП, в том числе о новых показаниях и лекарственных формах, находящихся на этапе разработки и пока еще недоступных для применения в Великобритании [20]. Дополнительно, как и в других странах, могут использоваться данные научных журналов, клинических регистров и пр.

Предметом рассмотрения NIHR-IO в Англии могут быть любые медицинские технологии, включая ЛП, МИ, диагностические тесты, вакцины и программы скрининга, соответствующие установленным критериям, одним из которых является планируемая дата регистрации: до 12 месяцев для МИ, диагностических тестов и цифровых технологий, и до 24 месяцев — для ЛП [21, 22]. Примечательно, что для высокоспециализированных технологий, применяемых для лечения очень редких (орфанных) заболеваний (с распространенностью менее чем 1:50 000 человек), также утверждены дополнительные критерии отбора, например, численность целевой популяции не должна превышать 300 пациентов по основному показанию [21]. Экспертными группами осуществляется фильтрация медицинских технологий и дальнейшее направление для оценки и принятия решения в NICE.

Нидерланды

В Нидерландах сканирование горизонтов проводит Институт здравоохранения Нидерландов (нид. *Zorginstituut*, ZIN) — государственное учреждение, осуществляющее ОТЗ, а также обеспечивающее страхование граждан и консультирование заинтересованных лиц по различным вопросам (например, по стандартному страховому пакету или научному консультированию) [8, 23].

Сканирование горизонтов в Нидерландах охватывает исключительно ЛП, при этом агентством рассматриваются показания ЛП, прогнозируемые цены, информация о результатах лечения с применением данного ЛП, а также вопросы расширения показаний существующих инновационных ЛП. На официальном сайте ZIN опубликованы отчеты о результатах сканирования горизонтов по следующим направлениям: онкология, хронические иммунные заболевания, неврологические расстройства, гематология, инфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, эндокринные заболевания и нарушения метаболизма [23].

Особенностью данной системы является участие восьми основных рабочих групп (каждая группа ответственна за проведение сканирования горизонтов в рамках одной терапевтической области), задачей которых является формирование предварительного отчета по сканированию горизонтов. В частности, каждая рабочая группа проводит оценку терапевтической ценности, определяет место рассматриваемого ЛП в ожидаемой практике оказания медицинской помощи и рассчитывает приблизительное количество пациентов, которые потенциально будут получать данный ЛП [8].

Канада

Сканирование горизонтов в Канаде осуществляется Канадским агентством по лекарственным препаратам (англ. *Canada's Drug Agency*, CDA-AMC, бывш. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH) — независимым некоммерческим ОТЗ-агентством, которое формирует рекомендации по применению наиболее клинически и/или экономически эффективных технологий, посредством чего обеспечивает информационную поддержку лиц, принимающих решения [9, 10].

В рамках сканирования горизонтов CDA-AMC рассматривает ЛП, МИ, лабораторные тесты, хирургические процедуры, методы диагностической визуализации. Наибольший интерес представляют новые и появляющиеся технологии, которые могут находиться на этапе разработки, планирования к регистрации в Канаде в течение 6–18 месяцев, в зависимости от вида (ЛП или МИ), либо уже применяться в системе здравоохранения без широкого распространения [9].

Для сканирования используются различные источники, в том числе и данные «серой литературы». Кроме того, технологии (темы) для рассмотрения могут быть предложены и лицами, принимающими решения в системе здравоохранения Канады. Отбор медицинских технологий производится в соответствии с рядом критериев, определяющих наибольшую значимость и интерес для системы здравоохранения (бремя заболевания и целевой популяции, инновационность технологии и др.) с последующим опросом заинтересованных сторон. Таким образом, фильтрация и приоритизация технологий осуществляются с помощью метода многокритериального анализа принятия решений (МКА, англ. *multiple criteria decision analysis*, MCDA). В соответствии с результатами оценки, технологии могут быть определены как приоритетные с необходимостью последующего анализа, подлежать дальнейшему мониторингованию или быть исключенными [9].

Результаты сканирования представляются в виде следующих вариантов отчетов: бюллетени, новостные письма и обзоры, которые различаются частотой публикации, возможностью привлечения компании и внешних экспертов, а также источниками используемой информации [9].

Краткая характеристика отчетов, публикуемых Канадским агентством по лекарственным препаратам, представлена в таблице 1.

Все виды отчетов, согласно Канадскому агентству по лекарственным препаратам, представляют собой объективный обзор доступной информа-

Таблица 1. Характеристика отчетов, публикуемых Канадским агентством по лекарственным препаратам при сканировании горизонтов

Table 1. Characteristics of the reports published by Canada's Drug Agency during horizon scanning

Вид отчета Критерий	Бюллетень	Новостные письма	Обзор
Рассматриваемые технологии	ЛП, МИ	МИ, диагностические тесты, хирургические процедуры и др.	МИ, лабораторные тесты, биомаркеры, программы и иные медицинские процедуры
Содержание	Описание технологии, регуляторного статуса и/или доступности, целевой популяции, затрат, особенностей внедрения в систему здравоохранения	5 кратких статей о новых и появляющихся технологиях, которые могут быть посвящены как одной теме, так и широкому спектру устройств	Свод информации о нескольких новых и появляющихся технологиях, при этом технологии могут не проходить этап приоритизации
Валидация с внешними экспертами	Проводится	Проводится по возможности	Не проводится
Источники информации	Все виды источников, в том числе данные «серой литературы»	Все виды источников, однако предпочтение отдается систематическим обзорам, РКИ или заключениям других ОТЗ-агентств	Статьи, опубликованные Canada's Drug Agency, другими организациями, проводящими сканирование горизонтов в Канаде и мире, а также статьи, опубликованные иными организациями, имеющими отношение к инновационным технологиям
Вовлечение компании-производителя	Имеется	Имеется при необходимости	Отсутствует
Срок подготовки	4–6 месяцев после выбора темы	4–5 месяцев после выбора темы	4 месяца после выбора темы
Частота публикации	6–12 раз в год	2 раза в год	2 раза в год

Примечание: ЛП — лекарственные препараты, МИ — медицинские изделия, РКИ — рандомизированные контролируемые испытания.

Note: MPs — medicinal products, MDs — medical devices, RCTs — randomized controlled trials.

ции на основании предварительных результатов клинических исследований, которые могут измениться после публикации отчета, и в связи с этим отчеты CDA-AMC не могут быть использованы в качестве рекомендаций для принятия решений о возмещении [9].

Италия

Сканирование горизонтов в части ЛП в Италии осуществляется Медицинским агентством Италии (англ. The Italian Medicines Agency, итал. Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), ответственным за ре-

гистрацию ЛП (в том числе выдачу разрешений на проведение клинических исследований), фармаконадзор, ОТЗ, вопросы возмещения и согласования цен [11, 14]. Поиск новых медицинских технологий, за исключением ЛП, проводит Национальное агентство региональных структур здравоохранения Италии (итал. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, AGENAS) [24]. В рамках данной статьи детально будет рассмотрен процесс сканирования горизонтов в части инновационных ЛП.

Для AIFA интерес представляют новые ЛП, планируемые к регистрации, проходящие оценку

или оцененные ЕМА в течение трех лет, поэтому наиболее ценным источником информации являются данные ЕМА, в том числе сведения о ЛП, предложенных в ходе научного консультирования и получивших поддержку по программе оценки приоритетных лекарственных средств (англ. Priority Medicines Scheme, PRIME) [24]. Помимо новых ЛП, агентством AIFA отбираются и новые показания к применению уже зарегистрированных ЛП [24].

Приоритизация отобранных ЛП проводится методом МКА с присвоением баллов по 6 критериям, составляющим два основных блока: клинический и экономический. Дополнительные баллы присваиваются по блоку регуляторных аспектов, например, при наличии статуса орфанного ЛП или передовой медицинской технологии (англ. advanced therapy medicinal products). По результатам оценки ЛП могут быть отнесены к трем категориям: исключаемые из анализа, мониторируемые и приоритетные. Пороговые значения отнесения в каждую из категорий были установлены согласно экспертному мнению [24].

За период с 2020 по 2022 гг. при сканировании горизонтов в Италии, согласно данным J. Ivanovic и соавторов (2021) [11], были выявлены 525 новых медицинских технологий, 58,4 % из которых приходились на новые ЛП, оставшуюся долю составляли уже зарегистрированные ЛП с новыми показаниями. Менее половины ЛП было отобрано для приоритизации, при этом по результатам МКА только 13 ЛП (6 %) из них оценивались как наиболее значимые для системы здравоохранения. Однако, с учетом экспертного мнения, количество приоритетных ЛП увеличилось до 25 ЛП (11,7 %). Почти 42 % ЛП были сохранены для дальнейшего мониторинга, а более 50 % ЛП — исключены из анализа. Большая часть (80 %) из отобранных на этапе приоритизации ЛП имели орфанный статус, присвоенный ЕМА [11].

По результатам сканирования горизонтов в Италии формируется 5 видов отчетов, часть из которых предназначена только для внутреннего использования [24]: отчет с перспективой оценки, составляющей один год (данные о ЛП, которые могут получить регистрацию ЕМА в течение следующих 12 мес.), отчет на три года (аналогично предыдущему, но на период следующих трех лет), перечень наиболее приоритетных ЛП, отчеты о результатах оценки приоритетных ЛП (выпускается для каждого ЛП за 18–24 мес. до выхода на рынок, данные об экономической оценке включаются за 12 мес. до выхода) и финальный отчет по итогам верификации результатов сканирования («обратная связь» для внутреннего использования).

Швеция

Государственный Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии в Швеции (англ. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV), выполняющий оценку амбулаторных ЛП для их последующего возмещения, в сотрудничестве с региональными комитетами (англ. Regional Drug and Therapeutic Committees, DTC) осуществляет сканирование горизонтов для поддержки долгосрочного планирования деятельности и обеспечения готовности системы здравоохранения к появлению новых медицинских технологий [12, 13, 25].

Рабочая группа определяет новые ЛП и показания к применению, в отношении которых ЕМА будет принято предварительно положительное решение о регистрации в течение следующих 1–3 лет. Для выявления технологий проводятся ежегодные встречи с отдельными фармацевтическими компаниями, а также осуществляется дополнительный поиск информации из открытых источников, включая пресс-релизы и отчеты фармацевтических компаний для их инвесторов (первичные источники); дополнительно используются данные регуляторных органов, реестров клинических исследований, научных публикаций, материалов конференций и средств массовой информации (вторичные источники), а также информация о ЛП, отобранных другими системами сканирования горизонтов (третичные источники) [13].

Результаты сканирования горизонтов представляются в виде базы данных выявленных ЛП, списка приоритетных ЛП, отчетов о ранней оценке приоритетных ЛП, а также информационных бюллетеней. Отчеты по ранней оценке от TLV направляются в Совет по новым методам лечения (англ. New Therapies Council, NT), который на основании предоставленных данных принимает решение о перспективах возмещения, в том числе о необходимости заключения контрактов по инновационным моделям лекарственного обеспечения [13, 26]. Кроме того, окружными советами формируются региональные отчеты о ранней оценке технологий, которые публикуются приблизительно за 6 месяцев до того, как препарат будет одобрен в Европейском союзе [27]. Информационный бюллетень, обобщающий данные отчетов за квартал и дополнительно включающий обновления от ЕМА, Государственного фармацевтического управления (англ. Swedish Medical Product Agency, MPA) и TLV, направляется всем заинтересованным государственным органам.

Соединенные Штаты Америки (США)

В США сканирование горизонтов осуществляет Институт пациент-ориентированных исходов (англ. Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI) — независимая некоммерческая исследовательская организация, целью которой является предоставление пациентам и заинтересованным лицам актуальной информации о медицинских технологиях, влияющих на систему оказания медицинской помощи, а также сопровождение принятия решений путем проведения сравнительных клинических исследований между двумя или более методами лекарственной терапии, медицинскими услугами, медицинскими практиками [15, 28].

Фокус сканирования горизонтов в США направлен на выявление новых и развивающихся технологий, а также инновационных технологий с высоким потенциалом изменения текущих стандартов терапии. На данный момент выделены 6 приоритетных терапевтических областей: болезнь Альцгеймера и другие формы деменции, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, терапия COVID-19; психическое и поведенческое здоровье и редкие заболевания. Кроме того, могут рассматриваться технологии, не относящиеся к данному перечню [15].

При формировании отчета в дополнение к мнению клинических специалистов, представителей системы здравоохранения и исследователей включаются мнения пациентов, законных представителей пациентов и лиц, осуществляющих уход, что обеспечивает более разностороннюю оценку влияния технологии на систему здравоохранения [15].

Также следует отметить, что независимой некоммерческой исследовательской организацией — Институтом клиничко-экономического анализа (англ. Institute for Clinical and Economic Review, ICER), проводящим клиничко-экономическую оценку в целях повышения эффективности терапии пациентов и контроля финансов, также используется термин «сканирование горизонтов», при этом под данным термином подразумевается не систематическое выявление новых технологий, а выбор интересующей организацию темы клиничко-экономического анализа. В качестве темы исследования могут быть выбраны как новые инновационные разработки, которые, как ожидается, будут зарегистрированы в США в ближайший год, так и уже ранее зарегистрированные технологии [29, 30].

Франция

Во Франции сканирование горизонтов осуществляет Комитет по оценке и распространению

инновационных технологий (The Committee for Evaluation and Dissemination of Innovative Technologies, CEDIT), который был создан в 1982 году Парижской университетской больницей (франц. Assistance Publique — Hôpitaux de Paris, AP-HP). AP-HP представляет собой государственное учреждение здравоохранения и крупнейший университетский больничный трест, включающий 38 больниц в Париже и его окрестностях [16]. Целью сформированной системы сканирования горизонтов являются поиск технологий, которые будут оказывать влияние (клиническое, экономическое, организационное) на AP-HP, и их предварительная оценка [31, 32].

Инициировать процесс сканирования может административный, медицинский или парамедицинский персонал. Основными объектами сканирования являются медицинские приборы и оборудование, при этом в процессе ранней оценки могут быть рассмотрены все медицинские технологии, включая ЛП, вмешательства и методы организации медицинской помощи (например, оценка эффективности терапевтического плазмафереза включает в себя оценку оборудования и ЛП, а также организацию непосредственной процедуры). Научный секретариат CEDIT анализирует все имеющиеся материалы на основании научной литературы, мнения экспертов, данных AP-HP и затем готовит отчет, включающий описание оцененной технологии, а также существующих альтернатив. Пленарная комиссия оценивает значимость каждой технологии для AP-HP и формирует заключение о рекомендации использования новой технологии, в том числе использования при определенных условиях (только в рамках исследовательских или оценочных программ или при условии проведения дальнейших исследований) или с ограничением целевых характеристик пациентов, медицинского персонала, заболевания или медицинской организации [31, 32].

Рекомендации CEDIT направляются генеральному директору и директорам больниц AP-HP, президенту медицинской комиссии, врачам и другим заинтересованным специалистам в области здравоохранения. Отчеты о сканировании горизонтов публикуются на официальном сайте CEDIT, некоторые направляются для публикации во французские и международные журналы, данные отчетов представлены также в электронном информационном бюллетене [31, 32].

Краткая информация о рассмотренных системах сканирования горизонтов приведена в таблице 2.

Таблица 2. Краткая характеристика систем сканирования горизонтов в Сингапуре, Англии, Нидерландах, Канаде, Италии, Швеции, Соединенных Штатах Америки и Франции

Table 2. Summary of horizon scanning systems in Singapore, Canada, England, France, the Netherlands, Italy, Sweden, and the United States of America

Страна	Учреждение, которое проводит сканирование горизонтов	Объект поиска	Терапевтические области сканирования	Форма представления результатов	Периодичность публикации результатов	Наличие руководства по проведению сканирования	Источники
Сингапур	Государственное ОТЗ-агентство	МИ, диагностические средства, медицинские услуги	ССЗ, онкология и неврологические расстройства	Отчет по результатам сканирования	2–4 раза в год	Да	[5, 18, 33]
Великобритания (Англия)	Отдельный институт, связанный с государственным ОТЗ-агентством	Любые МТ и программы скрининга (за исключением профилактических вакцин)	Нет приоритетных терапевтических областей	База данных МТ, Список исключенных из анализа МТ, Список приоритетных МТ, Отчет по результатам сканирования	По мере проведения оценки	Нет	[7, 21, 34]
Нидерланды	Государственное ОТЗ-агентство	ЛП	Онкология, хронические иммунные заболевания, неврологические расстройства, гематология, инфекционные заболевания, ССЗ, заболевания дыхательных путей, эндокринные заболевания и нарушения метаболизма	Отдельные страницы на сайте учреждения по каждому рассматриваемому ЛП	2 раза в год	Да	[23]
Канада	Независимое некоммерческое ОТЗ-агентство	ЛП, МИ, диагностические тесты и методы визуализации, медицинские услуги и вмешательства	Нет приоритетных терапевтических областей	Отчеты трех разных типов	От 1 раза в месяц до 1 раза в полгода в зависимости от типа отчета	Да	[9]
Италия (в части ЛП)*	Единая государственная организация, отвечающая за обращение ЛП	ЛП	Нет приоритетных терапевтических областей	Отчет по результатам сканирования, Список приоритетных МТ, Отчет о процедуре сканирования горизонтов	1 раз в год	Нет	[24, 35]

Страна	Учреждение, которое проводит сканирование горизонтов	Объект поиска	Терапевтические области сканирования	Форма представления результатов	Периодичность публикации результатов	Наличие руководства по проведению сканирования	Источники
Швеция	Государственное ОТЗ-агентство	ЛП	Нет приоритетных терапевтических областей	База данных МТ, Список приоритетных МТ, Отчет по результатам сканирования, Информационный бюллетень	Отчеты публикуются по мере проведения оценки, информационный бюллетень — 4 раза в год	Нет	[12, 13, 36]
США	Некоммерческая исследовательская организация, ориентированная на пациентов и их представителей	Любые МТ	Основные направления: болезни Альцгеймера и другие деменции; онкология; ССЗ; COVID-19; психические и поведенческие расстройства, редкие заболевания, при этом результаты сканирования иных направлений публикуются отдельно	Отчет по результатам сканирования	2 раза в год	Да	[15, 37, 38]
Франция	Комитет при государственном больничном тресте	Медицинские изделия, ЛП и медицинские услуги	Нет приоритетных терапевтических областей	Отчет по результатам сканирования, Информационный бюллетень	По мере проведения оценки	Нет	[31, 32]

Примечание: ЛП — лекарственные препараты, МИ — медицинские изделия, МТ — медицинские технологии, ОТЗ — оценка технологий здравоохранения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

* Поиск новых медицинских технологий, за исключением ЛП, в Италии осуществляется отдельным государственным органом — Национальным агентством региональных структур здравоохранения Италии (итал. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, AGENAS) [24], при этом в рамках данной статьи детально будет рассмотрен процесс сканирования горизонтов в части инновационных ЛП.

Note: MPs — medicinal products, MDs — medical devices, MTs — medical technologies, HTA — health technology assessment, CVD — cardiovascular diseases.

* The search for new medical technologies, except for MPs, in Italy is carried out by a separate public body, the Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) [24], within the framework of this article only the horizon scanning process in terms of innovative MPs was considered in detail.

Общие тенденции и пути развития системы сканирования горизонтов

Несмотря на описанные выше существенные различия в реализации систем сканирования горизонтов в рассмотренных странах, в настоящее время перед ними стоят схожие проблемы. Так, существует некоторая неопределенность в отношении конкретного механизма влияния систем сканирования горизонтов на процесс принятия решений. В Англии — стране с одним из самых прозрачных процессов интеграции сканирования горизонтов и ОТЗ, по данным S. K. Khan и соавторов (2023), на ноябрь 2021 года только по 70 из 653 (10,7 %) приоритизированных на этапе сканирования горизонтов «сигналов» были опубликованы заключения NICE по их оценке [39]. В большинстве же стран на основании проанализированных данных невозможно оценить степень использования результатов сканирования при принятии решений. Для повышения значимости систем сканирования горизонтов необходимо оптимизировать подходы к представлению результатов для различных заинтересованных сторон, например, разработать более сложные сценарии оценки и параллельно проводить оценку убедительности доказательств [2], а также непосредственно совершенствовать систему сканирования горизонтов. Выделяют четыре основных направления развития систем сканирования горизонтов:

1) Совершенствование оценки эффективности систем сканирования горизонтов. Для повышения качества сканирования необходимо проводить непрерывную оценку эффективности текущих процессов, однако на основании проанализированных данных установленный порядок оценки эффективности системы сканирования горизонтов существует только в Италии (в виде отчета «обратной связи» о релевантности данных сканирования горизонтов для AIFA). В дополнение к данному формату зарубежными авторами предложены различные методы оценки в зависимости от ее сроков. Краткосрочная оценка эффективности систем сканирования горизонтов может включать в себя сбор обратной связи о результатах сканирования горизонтов от лиц, принимающих решения, использование аналитики веб-ресурсов, в том числе количества загрузок, просмотров страниц, а также цитируемости в публикациях и заявках на финансирование. В среднесрочной перспективе оценка эффективности может включать в себя показатели оперативности реагирования на запросы, периодичность обновления данных, а также сравнение результатов с данными других агентств и баз данных и оценку их релевантности для системы

здравоохранения. Долгосрочная оценка позволяет определить точность прогнозов, своевременность обнаружения новых технологий и критерии приоритизации, которые основаны на степени влияния технологий на качество медицинской помощи [2]. Данная оценка позволит выявить наиболее приоритетные системы сканирования для лиц, принимающих решения, а также обозначить причины, ограничивающие их использование в процессе принятия решений;

2) Создание объединенных баз данных и международное сотрудничество. Необходимость оптимизации процесса сканирования горизонтов и сокращения ресурсов, требуемых каждой стране для выявления инновационных технологий, а также стремление к расширению экспертизы в области сканирования горизонтов привели к созданию наднационального объединения EuroScan в 1996 году [40]. В 2019 году на его основе было создано международное сообщество HealthTechScan, развивающее направления обработки данных, поддержки инфраструктурных решений и обучения в области сканирования горизонтов [40]. Сканирование горизонтов является одним из ключевых пунктов стратегии Северного фармацевтического форума, объединяющего Финляндию, Исландию, Норвегию, Швецию и Данию [41, 42]. Кроме того, в 2019 году была создана международная система сканирования горизонтов (англ. International Horizon Scanning System), которая в процессе своей деятельности ведет общую базу данных выявленных технологий и публикует отчеты о наиболее значимых разработках. Система на данный момент охватывает девять стран (Нидерланды, Бельгию, Ирландию, Швейцарию, Данию, Норвегию, Швецию, Португалию и Австрию) [43, 44]. Международная база данных позволяеткратно уменьшить количество ресурсов на выявление технологий, сбор и обмен информацией;

3) Цифровизация систем сканирования горизонтов, в том числе путем частичной автоматизации сбора информации о разработках. Аналогичным образом, сокращая ресурсы на выявление технологий, системы автоматизированного сбора данных способствуют концентрации усилий квалифицированных экспертов на непосредственной оценке инноваций, а также повышению чувствительности поиска. Так, технологии обработки естественного языка (англ. natural language processing) позволяют осуществлять поиск во множестве баз данных, включая реестры клинических исследований, базы данных нежелательных явлений, библиографические базы данных научной литературы и т. д. [45], минимизируя ручной поиск информации,

что может способствовать сокращению времени от появления «сигнала» до его выявления;

4) Повышение участия пациентского сообщества. Включение пациентов на всех этапах сканирования горизонтов также может стать перспективным направлением. В частности, по данным S. Simpson и коллег (2018) [46], вовлечение пациентов на этапе идентификации позволило дополнительно определить три новые технологии, которые ранее не были выявлены экспертами. При этом авторы отмечают, что наиболее ценными этапами, на которых важно учитывать мнение пациентов, являются этапы фильтрации, приоритизации и оценки, что может существенно повлиять на дальнейшее рассмотрение медицинской технологии.

Российский опыт выявления и поддержки инновационных технологий

Рассматривая государственный опыт поддержки внедрения инновационных технологий, следует отметить два центра, созданных в 2022 году в целях реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека»: Центр трансфера медицинских технологий на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации [47] и Координационный центр исследований и разработок в области медицинской науки в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации [48], однако в открытом доступе отсутствует информация о результатах их работы.

Кроме того, в 2024 году была создана Единая государственная информационная система учета результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ НИОКТР), куда разработчики могут в инициативном порядке вносить данные о результатах своих исследований. Основные цели создания ЕГИСУ НИОКТР: развитие единой базы данных по научно-исследовательским и опытно-конструкторским работам, повышение эффективности расходования средств на научные исследования и разработки, а также способствование коммерциализации результатов интеллектуальной деятельности. Данный ресурс также содержит информацию о некоторых разрабатываемых ЛП и МИ [49].

В 2024 году для изучения вопросов внедрения инновационных ЛП, медицинских изделий, биоме-

дицинских клеточных продуктов, информационных продуктов и других медицинских технологий в сфере здравоохранения на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России) создан Центр поддержки внедрения инноваций, который предоставляет площадку для диалога фундаментальной науки, клинических экспертов и пациентских организаций, проводит раннюю оценку медицинских технологий и сопровождает их внедрение в практическое здравоохранение [50]. Стоит отметить, что ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России уже с 2021 года участвует в оценке инновационных технологий, в том числе не зарегистрированных в Российской Федерации, в рамках проведения комплексной оценки в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 21.05.2021 № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей», что обеспечивает поддержку принятия решений в отношении организации и финансового обеспечения оказания медицинской помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими или хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями [51].

Заключение

Выявление новых технологий имеет решающее значение для развития медицины. Методы сканирования горизонтов, интегрированные в различные сферы системы здравоохранения, повышают качество оказания медицинской помощи и сокращают время от создания технологий до их внедрения в клиническую практику. Однако системы сканирования горизонтов должны быть адаптированы к новым вызовам здравоохранения — появлению большого количества инновационных технологий с неопределенной клинической эффективностью, разработке персонализированных технологий, распространению цифровых решений и т. д. Совершенствование систем сканирования горизонтов может предполагать развитие методов оценки эффективности процесса сканирования, создание международных баз данных, развитие автоматизированного сбора данных с помощью технологий на основе искусственного интеллекта, вовлечение пациентского сообщества и развитие международного сотрудничества в части выявле-

ния перспективных разработок. Данные направления могут быть интегрированы в том числе и в текущие Центры поддержки инноваций, функционирующие на территории Российской Федерации, а также реализованы в рамках работы базовых организаций государств — участников Содружества Независимых Государств для проведения совместного сканирования горизонтов в части выявления перспективных инновационных технологий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Michels RE, de Graaff MB, Abrishami P, Delnoij DMJ. Anticipating emerging medical technologies: The start of an international horizon scanning tool for medical devices. *Futures*. 2024;156:103326. DOI: 10.1016/j.futures.2024.103326.
2. Hines P, Yu LH, Guy RH, et al. Scanning the horizon: a systematic literature review of methodologies. *BMJ Open*. 2019;9(5):e026764. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026764.
3. Waggstad-Stoa MN, Traina G, Feiring E. Barriers and facilitators to adopting horizon scanning to identify novel integrated care models: a qualitative interview study. *BMJ Innovations*. 2022;8(2). DOI: 10.1136/bmjinnov-2021-000804.
4. Australia's Horizon Scanning for New Therapies. <https://www.biointellect.com/strengthening-australias-approach-to-horizon-scanning-for-new-therapies/> (23.04.2024)
5. Wong WQ, Lin L, Ju H, Ng K. Towards greater impact in health technology assessment: horizon scanning for new and emerging technologies in Singapore. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;1–7. DOI: 10.1017/S0266462320000343.
6. NIHR. Innovation Observatory. About. <https://www.io.nihr.ac.uk/about/> (25 May 2024)
7. NIHR. Innovation Observatory. Horizon Scanning. <https://www.io.nihr.ac.uk/horizon-scanning/> (25 May 2024)
8. Horizonscan geneesmiddelen. Over de Horizonscan geneesmiddelen/over-horizonscan-geneesmiddelen (19 May 2024)
9. CDA-AMC. Horizon Scanning Products and Services Processes. Version 3.0, 2021. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hs-eh/FINAL_Horizon%20Scan%20External%20Process.pdf (01 June 2024)
10. Lemeshko VA, Teptsova TS. Drug Supply and Health Technology Assessment in Canada's Health Care System. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*=Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018;1(31):30–39. In Russian [Лемешко В.А., Тепцова Т.С. Лекарственное обеспечение и оценка медицинских технологий в системе здравоохранения Канады. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;1(31):30–39].
11. Ivanovic J, Capone G, Raffaelli L, et al. Horizon Scanning for pharmaceuticals and effective health care programming: 2 years' experience at the Italian Medicines Agency. *Drug Discovery Today*. 2021;26(2):569–576. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.11.015
12. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Horisontspaning <https://www.tlv.se/medicinteknikforetag/horisontspaning.html> (1 February 2024)
13. Eriksson I, Wettermark B, Persson M, et al. The Early Awareness and Alert System in Sweden: History and Current Status. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:674. DOI: 10.3389/fphar.2017.00674.
14. Gorkavenko FV, Omelyanovskiy VV, Bezdenezhnykh TP, Khachatryan G.R. Health technology assessment and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):156–164. In Russian [Горкавенко Ф.В., Омеляновский В.В., Безденежных Т.П., Хачатрян Г.Р. Оценка технологий здравоохранения и система лекарственного возмещения в Италии. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):156–164]. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.156-164.
15. Lynch M, De Lurio J, Oristaglio J, et al. PCORI Health Care Horizon Scanning System: Horizon Scanning Protocol and Operations Manual. Washington, DC: Patient-Centered Outcomes Research Institute. <https://www.pcori.org/sites/default/files/PCORI-Health-Care-Horizon-Scanning-System-Protocol-Operations-Manual.pdf> (19 February 2024)
16. L'Assistance publique — Hôpitaux de Paris. Nous connaître. <https://www.aphp.fr/nous-connaître> (7 March 2024)
17. Agency for Care Effectiveness, Ministry of Health, Republic of Singapore. Who We Are. <https://www.ace-hta.gov.sg/about-us> (19 March 2024)
18. Agency for Care Effectiveness, Ministry of Health, Republic of Singapore. HORIZON SCANNING METHODS AND PROCESS GUIDE [https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/process-methods/ace-hs-methods-and-process-guide-\(sep-2021\).pdf](https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/process-methods/ace-hs-methods-and-process-guide-(sep-2021).pdf) (19 February 2024)
19. Oortwijn W. Facing the dynamics of future innovation: The role of HTA, industry and health system in scanning the horizon. <https://htai.org/global-policy-forums-background-papers/> (5 April 2024)
20. UK. PharmaScan. An Essential First Step to Market Access for Medicines. https://www.ukpharmascan.org.uk/content/resources/Information_Leaflet.pdf (10 March 2024)
21. NICE. NICE health technology evaluation topic selection: the manual. <https://www.nice.org.uk/process/pmg37/resources/nice-health-technology-evaluation-topic-selection-the-manual-pdf-72286780924357> (15 March 2024)

22. Parsons J, et al. Horizon scanning and early assessment. Health Technology Assessment Policy and Methods Review. ACT: Australian Department of Health and Aged Care, 2023. https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-07/hta-policy-and-methods-review-hta-pathways-and-processes-clinical-evaluation-methods-and-horizon-scanning_0.pdf (4 May 2024)
23. Zorginstituut Nederland. <https://www.zorginstituutnederland.nl/> (2 February 2024)
24. Marangi M, Ivanovic J, Pistrutto G. The Horizon Scanning System at The Italian Medicines Agency. *Drug Discovery Today*. 2019;24(6):1268–1280. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.04.010.
25. Omelyanovskiy VV, Gorkavenko FV, Saybel YS, Khachatryan GR. Health Technology Assessment System in Sweden. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i vy`bor=Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019; 2(36):16–23. In Russian [Омельяновский В.В., Горкавенко Ф.В., Сайбель Е.С., Хачатрян Г.Р. Система оценки технологий здравоохранения Швеции. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 2(36):16–23]. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.36.2.016-023.
26. NT-rådets rekommendationer. <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/nt-radets-rekommendationer> (31 May 2024)
27. Tidiga bedömningsrapporter. <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/tidiga-bedomningsrapporter> (31 May 2024)
28. PCORI. About PCORI <https://www.pcori.org/about/about-pcori> (19 February 2024)
29. ICER. Topic Selection. <https://icer.org/our-approach/methods-process/value-assessment-framework/topic-selection/> (1 June 2024)
30. ICER Processes for Conducting Value Assessments. https://icer.org/wp-content/uploads/2023/09/ICER_Processes_For-Publication_092523.pdf (1 June 2024)
31. CEDIT. CEDIT, the hospital-based HTA agency of AP-HP. <http://cedit.aphp.fr/cedit-hta-agency/> (7 March 2024)
32. Sampietro-Colom L, Martin J. Hospital-based health technology assessment: the next frontier. Springer International Publishing, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-39205-9_1.
33. ACE. ACE Horizon Scanning. <https://www.ace-hta.gov.sg/healthcare-professionals/ace-horizon-scanning> (9 February 2024)
34. Lepage-Nefkens I, Douw K, Mantjes G, et al. Horizon Scanning for Pharmaceuticals: proposal for the BeNeLuxA collaboration. Belgian Health Care Knowledge Centre. KCE. Report No. 283. 2017. https://findresearcher.sdu.dk/ws/portalfiles/portal/124441099/KCE_283_Horizon_Scanning_Synthese.pdf (12 February 2024)
35. AIFA. Italian Medicines Agency. Medicines on the Horizon. <https://www.aifa.gov.it/en/orizzonte-farmaci> (31 May 2024)
36. Sök på diagnosgrupp. <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/sok-pa-diagnosgrupp> (26 May 2024)
37. Tipton K, De Lurio J, Erinoff E, et al. Patient and caregiver engagement in the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) Health Care Horizon Scanning System (HCHSS) process. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;37(1):e13. DOI: 10.1017/S026646232000207X.
38. PCORI. PCORI Horizon Scanning Database. <https://horizonscandb.pcori.org/> (7 February 2024)
39. Khan SK, Gonzalez-Moral SG, Lanyi K, et al. Closing the loop between horizon scanning and health technology assessment — an overview of topics submitted for appraisal in England. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2023;39(1):e64. DOI: 10.1017/S0266462323000491.
40. International HealthTechScan. EuroScan association. <https://ihts.org/euroscan> (22 April 2024)
41. Nordic Pharmaceutical Forum. About us. <https://nordicpharmaceuticalforum.com/index.php/about-nordic-pharmaceutical-forum-nlf/> (29 May 2024)
42. Nordic pharmaceutical forum strategy for 2023–2025. https://janusinfo.se/download/18.2a307411879c9a4b39db0f/1681990315127/NLF%20strategy%20-%20Final_190423.pdf (25 May 2024)
43. IHSI. Horizon Scanning System. <https://ihsi-health.org/horizon-scanning-system/> (22 April 2024)
44. Vogler S. “Ready for the future?” — Status of national and cross-country horizon scanning systems for medicines in European countries. *Ger Med Sci*. 2022;20:Doc05. DOI: 10.3205/000307.
45. Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Habens F, Trowman R. How can health systems prepare for new and emerging health technologies? The role of horizon scanning revisited. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(3):254–259. DOI: 10.1017/S0266462318000363.
46. Simpson S, Cook A, Miles K. Patient and public involvement in early awareness and alert activities: an example from the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(1):10–17. DOI: 10.1017/S0266462317004421.
47. Medical Technology Transfer Centre. In Russian [Центр трансфера медицинских технологий]. <https://www.regmed.ru/transfer-tekhology/tstmt/o-centre/> (23 April 2024)
48. Coordination Centre for Research and Development in Medical Science. In Russian [Координационный центр исследований и разработок в области медицинской науки]. <https://mednet.ru/napravleniya/nauka/koordinacionnyij-czentr-issledovanij-i-razrabotok-v-oblasti-mediczinskoj-nauki> (23 April 2024)
49. EGISU NIOCTR. In Russian [ЕГИСУ НИОКТР]. <https://www.rosrid.ru/global-search> (24 June 2024)
50. Innovation Implementation Support Center. In Russian [Центр поддержки внедрения инноваций]. <https://rosmedex.ru/csii> (23 April 2024)

51. Постановление Правительства РФ от 21.05.2021 № 769 (ред. от 27.04.2024) «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей».

Информация об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России;

Мухортова Полина Алексеевна, главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; аспирант кафедры фармакологии Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Зинадинов Саят Ильвисович, ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России;

Слабикова Александра Алексеевна, ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; ординатор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России;

Крехтунова Лика Олеговна, специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России;

Рукавицына Надежда Петровна, к.ф.н., главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении, руководитель Центра поддержки внедрения инноваций ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России;

Рягина Вероника Анатольевна, главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России;

Кингшотт Анастасия Александровна, начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России;

Тепцова Татьяна Сергеевна, заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России;

Богданова Валерия Олеговна, к.м.н., главный специалист отдела организационно-методического обеспечения поддержки деятельности национальных медицинских исследовательских центров, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Authors information:

Vitaliy V. Omelyanovskiy, PhD, Professor; Director General of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; Head of the Department of health care organization and public health with the course of health technology assessment of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Polina A. Mukhortova, chief specialist of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; postgraduate student of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy of Sechenov University;

Sait I. Zinadinov, leading specialist of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control;

Aleksandra A. Slabikova, leading specialist of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; resident of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Lika O. Krekhtunova, specialist of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control;

Nadezhda P. Rukavitsyna, PhD, chief specialist of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; Head of the Innovation Implementation Support Center of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control;

Veronika A. Ryagina, chief specialist of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control;

Anastasiia A. Kingshott, Head of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; assistant of the Department of healthcare organization and

public health with a course of health technology assessment of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Tatiana S. Teptsova, Deputy Head of the Department of methodological support of health technology assessment of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; assistant of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Valeriia O. Bogdanova, PhD, chief specialist of the Department of organizational and methodological support of national medical research centers of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control; associate professor of the Department of healthcare organization and public health with a course of health technology assessment of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кутелев Г. Г.¹, Парфенов С. А.¹, Сапожников К. В.¹, Лазарев А. А.²,
Кузин А. А.¹, Глушаков Р. И.¹, Самохин С. О.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кутелев Геннадий Геннадьевич,
ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова»
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: Gena08@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.11.2024
и принята к печати 09.12.2024

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Раннее выявление и постоянный мониторинг имеют решающее значение для снижения смертности и улучшения результатов лечения пациентов. В данной статье рассматривается применение технологий искусственного интеллекта в выявлении и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, подчеркивается их потенциал для развития сферы кардиологии. Проведен всесторонний поиск литературы с акцентом на исследования, в которых искусственный интеллект использовался для диагностики, лечения и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор содержит анализ различных методов искусственного интеллекта, включая машинное обучение и нейронные сети, и их эффективности в выявлении нарушений сердечного ритма с помощью беспроводных датчиков и носимых устройств. В обзоре освещаются перспективные решения с использованием искусственного интеллекта, разработанные как на международном уровне, так и в Российской Федерации, и даются практические рекомендации по их внедрению. Устраняя существующие пробелы в исследованиях и предлагая направления на будущее, статья направлена на улучшение понимания и применения искусственного интеллекта в кардиологии, что в конечном счете способствует оптимизации ухода за пациентами и результатов лечения.

Ключевые слова: биомедицинские сигналы, искусственный интеллект, машинное обучение, нейронная сеть, непрерывный мониторинг, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Кутелев Г. Г., Парфенов С. А., Сапожников К. В. и др. Применение технологий искусственного интеллекта для выявления и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Трансляционная медицина. 2024; 11(6): 562-576. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-562-576. EDN: TVFHTK

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES IN CARDIOVASCULAR DISEASE DETECTION AND MANAGEMENT

Gennady G. Kutelev¹, Sergei A. Parfenov¹, Kirill V. Sapozhnikov¹, Andrey A. Lazarev², Aleksandr A. Kuzin¹, Ruslan I. Glushakov¹, Simon O. Samokhin¹

Corresponding author:
Gennady G. Kutelev,
Military Medical Academy named after
S. M. Kirov,
Akademika Lebedeva str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: Gena08@yandex.ru

¹ Federal state budgetary military educational institution of higher education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, Saint Petersburg, Russia

Received 21 November 2024; accepted
09 December 2024

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death worldwide, including in the Russian Federation. Early detection and continuous monitoring are crucial to reduce mortality and improve patient outcomes. This article examines the use of artificial intelligence technologies in the detection and treatment of cardiovascular diseases, emphasizing their potential for the development of the field of cardiology. A comprehensive literature search was conducted using, focusing on studies in which artificial intelligence was used to diagnose, treat, and monitor cardiovascular diseases. The review includes an analysis of various artificial intelligence methods, including machine learning and neural networks, and their effectiveness in detecting heart rhythm disorders using wireless sensors and wearable devices. The review highlights promising solutions using artificial intelligence developed both internationally and in the Russian Federation, and provides practical recommendations for their implementation. By addressing existing research gaps and offering directions for the future, the article aims to improve the understanding and application of artificial intelligence in cardiology, which ultimately contributes to improved patient care and treatment outcomes.

Key words: artificial intelligence, biomedical signals, cardiovascular disease, continuous monitoring, machine learning, neural network

For citation: Kutelev GG, Parfenov SA, Sapozhnikov KV, et al. Application of artificial intelligence technologies in cardiovascular disease detection and management authors. *Translational Medicine*. 2024; 11(6): 562-576. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-562-576. EDN: TVFHTK

Список сокращений: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ИИ — искусственный интеллект, ИР-СШП — импульсно-радиолокационный сверхширокополосный, КВК — коэффициент внутриклассовой корреляции, МСР — мгновенный сердечный ритм, НСР — нормальный синусовый ритм, СНС — сверточные нейронные сети, ССД — сердечно-сосудистая дисавтономия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФПГ — фотоплетизмограмма, ЧСС —

частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМК — электронные медицинские карты, SHAP — shapley Additive explanations.

Методы

Для написания данного обзора был проведен широкий поиск литературы по теме применения искусственного интеллекта (ИИ) в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Для поиска использовались базы данных, такие как PubMed, Scopus и Web of Science.

Первоначальный поиск позволил получить большое количество статей. Они были отобраны на основе следующих критериев включения: исследования, в которых применялись методы ИИ для выявления, диагностики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний; статьи, опубликованные в рецензируемых журналах; работы, которые включали эмпирические данные и результаты клинических или экспериментальных исследований; публикации на английском или русском языках. Статьи исключались, если они не соответствовали этим критериям, были обзорными и не содержали новых данных или были посвящены применению ИИ, не связанному с сердечно-сосудистой системой.

Каждое исследование оценивалось на основе: надежности применяемой методологии ИИ; размера и качества использованного набора данных; ясности и воспроизводимости результатов; актуальности и значимости полученных результатов в области кардиологии.

Исследования были отобраны исходя из их потенциальной возможности существенно повлиять на клиническую практику с учетом очевидных преимуществ в отношении результатов лечения пациентов, таких как повышение точности диагностики или эффективные стратегии мониторинга. Например, особую ценность представляли публикации, в которых сообщалось о внедрении технологий ИИ, ведущих к более раннему выявлению сердечно-сосудистых заболеваний или снижению уровня смертности. Также предпочтение отдавалось исследованиям, в которых были задействованы большие и разнообразные наборы данных или использовались современные методы машинного обучения, такие как глубокое обучение или новые алгоритмы, что в совокупности улучшает обобщаемость результатов и может осветить путь к улучшению качества и доступности кардиологической помощи.

Для обогащения обзора, с целью представления более широкого информационного среза о применении ИИ в кардиологии, были включены исследования из разных регионов: как международные, так и отечественные.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности во всем мире, на их долю приходится значительная доля смертей и затрат на здравоохранение [1]. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данные показывают, что число случаев смерти от ССЗ увеличилось более чем на 2 млн с 2000 года и достигло почти 9 млн в 2019 году [2]. Раннее

выявление и своевременное вмешательство имеют решающее значение для снижения заболеваемости и смертности, связанных с ССЗ [3]. Однако традиционные методы диагностики, несмотря на свою эффективность, часто требуют значительного времени и ресурсов и не всегда могут обеспечить непрерывный мониторинг [4].

В последние годы достижения, связанные с развитием ИИ, открыли новые возможности в области медицины, которые могут произвести революцию в диагностике и лечении ССЗ. Технологии ИИ, такие как машинное обучение и нейронные сети, продемонстрировали значительные перспективы в анализе огромных объемов медицинских данных, выявлении закономерностей в таких данных и прогнозировании состояния здоровья пациентов с высокой точностью [5–7].

Настоящий обзор посвящен интеграции технологий ИИ в диагностику и мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматривая как текущее состояние, так и будущий потенциал ИИ в лечении ССЗ, данная статья призвана подчеркнуть преобразующее влияние технологий, которое может способствовать улучшению результатов лечения пациентов и повышению эффективности медицинской помощи.

Применение методов ИИ

ИИ стал ключевой технологией в здравоохранении, предлагая расширенные возможности для анализа данных, повышения точности диагностики и составления персонализированных планов лечения. Интеграция ИИ в здравоохранение привела к значительным достижениям в различных областях, включая медицинскую визуализацию, прогнозную аналитику и мониторинг пациентов [8]. Технологии ИИ сыграли важную роль в нескольких ключевых областях:

- раннее выявление и диагностика;
- непрерывный мониторинг;
- прогнозная аналитика;
- анализ медицинских изображений;
- разработка лекарственных препаратов и оптимизация лечения;
- ведение пациентов и координация медицинской помощи.

Так, технологии ИИ оказали заметное влияние на раннее выявление и диагностику ССЗ. Алгоритмы машинного обучения могут анализировать электрокардиограммы (ЭКГ) и другие сигналы сердечно-сосудистой системы для обнаружения аритмий, инфарктов миокарда и иных аномалий с высокой точностью [9, 10]. Диагностические инструменты на базе ИИ способны выявлять тонкие закономер-

ности, которые могут быть упущены клиницистами, что облегчает раннее вмешательство [11].

Носимые устройства, оснащенные возможностями ИИ, позволяют осуществлять непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений и ритма сердца. Эти устройства, такие как умные часы и браслеты, способны регистрировать ЭКГ, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельность сердечного ритма, предоставляя ценные данные для лечения хронических заболеваний и предотвращения острых событий [12]. Алгоритмы ИИ, встроенные в эти носимые устройства, могут обнаруживать нарушения сердечного ритма, например фибрилляцию предсердий, в режиме реального времени [13]. Кроме того, алгоритмы ИИ способны отфильтровывать шумы и артефакты в полученных данных ЭКГ, обеспечивая их точность и надежность [12].

ИИ может прогнозировать вероятность ССЗ, анализируя комбинацию клинических данных, истории болезни пациента и факторов образа жизни. Прогностические модели помогают стратифицировать пациентов в зависимости от уровня их риска, а значит — принимать целенаправленные профилактические меры и составлять индивидуальные планы лечения [14, 15]. Благодаря активному выявлению лиц с высоким риском, прогностические модели позволяют врачам адаптировать стратегии профилактики и терапии к конкретным потребностям каждого пациента, что в конечном итоге улучшает показатели здоровья и снижает бремя сердечно-сосудистых заболеваний [14].

ИИ значительно улучшил анализ различных методов медицинской визуализации, включая эхокардиограммы, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. Сверточные нейронные сети (СНС), разновидность алгоритма глубокого обучения, продемонстрировали замечательные возможности в автоматическом обнаружении и количественной оценке отклонений на этих изображениях [15]. Ключевые области применения ИИ в медицинской визуализации включают, например, обнаружение и количественную оценку бляшек [16], а также выявление сердечной недостаточности [17]. СНС может точно определить наличие и степень накопления бляшек в кровеносных сосудах, например, при ишемической болезни сердца, путем анализа изображений компьютерной ангиографии [16]. Во втором случае модели ИИ могут определять наличие и стадию сердечной недостаточности путем интерпретации эхокардиографических и клинических данных, что позволяет проводить раннее вмешательство и составлять индивидуальные планы лечения [17].

ИИ продемонстрировал значительный потенциал в ускорении разработки новых препаратов для лечения ССЗ и оптимизации существующих протоколов лечения. Анализируя большие объемы данных клинических испытаний и истории болезни пациентов, ИИ может определять наиболее эффективные методы лечения для определенных подгрупп лиц [18, 19]. Анализируя данные о пациентах, включая генетические, клинические и демографические факторы, ИИ может помочь выбрать оптимальную терапию для каждого человека с учетом его уникальных характеристик [18], а также — выявить ранее неизвестные взаимосвязи между различными параметрами и исходами заболевания, что потенциально может привести к открытию новых диагностических и прогностических биомаркеров [19].

ИИ может улучшить ведение пациентов за счет интеграции данных из различных источников, таких как электронные медицинские карты (ЭМК), носимые устройства и системы удаленного мониторинга. Такая интеграция данных облегчает комплексную координацию медицинской помощи, гарантируя своевременное и надлежащее вмешательство пациентам [20]. ИИ способен обрабатывать и анализировать огромные массивы разнородной информации из ЭМК, результатов лабораторных и инструментальных исследований, данных носимых устройств и систем удаленного мониторинга [20, 21]. Также интеграция разнородных данных с помощью ИИ дает возможность разрабатывать индивидуальные планы лечения, учитывая особенности каждого пациента [20, 21].

Обзор литературы

Например, в публикации Hannun и коллег [22] целью команды была разработка глубокой нейронной сети, способной обнаруживать и классифицировать аритмии в сигналах ЭКГ с точностью, сравнимой с точностью кардиологов. В отличие от традиционных алгоритмов, основанных на правилах, данная модель позволяет автоматически извлекать характеристики из необработанных ЭКГ-сигналов без ручной обработки характеристик. Модель была обучена на большом наборе данных, состоящем из более чем 91 000 ЭКГ-записей в одном отведении, с комментариями сертифицированных кардиологов, что позволило ей фиксировать широкий спектр аритмий.

Данное исследование демонстрирует, что ИИ может достичь уровня кардиолога-специалиста в выявлении аритмий, предлагая масштабируемое решение для непрерывного мониторинга и ранней диагностики, особенно в условиях ограниченных

ресурсов. Тем не менее, использование больших наборов данных с маркировкой для обучения является существенным ограничением. Кроме того, производительность модели может варьироваться в зависимости от когорты пациентов. Внедрение таких передовых моделей в клиническую практику требует решения вопросов интерпретируемости и завоевания доверия специалистов системы здравоохранения.

Москаленко В. А. и соавторы [23] разработали программный комплекс, в котором использовали известные методы машинного обучения для обнаружения аритмии у пациентов по ЭКГ-сигналам: метод опорных векторов, дерево решений, искусственные нейронные сети, методы квадратичного и линейного дискриминантного анализа, метод случайных подпространств, AdaBoost, метод случайного леса, логистическая регрессия.

На основе открытых баз данных 12-канальных записей ЭКГ-сигналов рассчитывались общепринятые характеристики сигнала: средняя продолжительность и высота комплексов сигнала, их стандартные отклонения и др. Было получено 38 параметров для каждого отведения ЭКГ, которые затем использовались при обучении и тестировании методов. ЭКГ-записи были заранее классифицированы экспертами с формированием структурированного врачебного заключения, которое принималось как эталонное. По разным типам аритмий точность классификации составила 62,9–95,1 %, чувствительность — 66,7–100,0 %, специфичность — 62,9–99,0 % по различным типам сердечного ритма. Лучший результат показала логистическая регрессия.

Это программное обеспечение может широко использоваться для автоматизированного анализа ЭКГ, помогая быстрее и точнее диагностировать аритмии, но его производительность зависит от качества записей ЭКГ и точности исходных аннотаций, используемых для обучения. Обеспечение стабильной работы различных типов ЭКГ-устройств и клинических условий остается сложной задачей.

В исследовании Rahul и Sharma [24] представлен подход к обнаружению фибрилляции предсердий с использованием как одномерного сигнала электрокардиограммы, так и его временно-частотного представления. Сигнал был предварительно обработан с помощью двухступенчатой медианной фильтрации, фильтрации методом наименьших квадратов, а после подвергнут нормализации перед использованием моделью ИИ для классификации.

Двунаправленная сеть долговременной кратковременной памяти была обучена и настроена для

достижения высокой точности. Модель показала хорошие результаты эффективности работы при использовании сегментированных ЭКГ-сигналов длительностью 4 секунды. Была достигнута точность 98,85 % при использовании сигнала в двухмерном временно-частотном представлении.

Системы, построенные на нечеткой логике, являются полезными инструментами при совместном использовании с ИИ. Основной причиной широкого практического применения таких систем являются их интеллектуальные возможности, имитирующие простую функцию рассуждения, как у человека. Подходы на нечеткой логике имеют большой потенциал, поскольку данные в здравоохранении могут быть субъективными. Метод может повысить точность выявления фибрилляции предсердий, что делает его пригодным для использования как в клинических условиях, так и в носимых устройствах. Правда, этапы предварительной обработки, такие как фильтрация и нормализация, усложняют работу и могут вносить изменения, а применение в носимых устройствах в режиме реального времени требует эффективных алгоритмов для обработки данных на ограниченных аппаратных ресурсах.

В статье Lassoued и соавторов [25] описывается адаптивная модель нейро-нечеткой системы, которая представляет собой одновременное использование нейронной и нечеткой систем для классификации ЭКГ-сигналов на пять классов сердечных сокращений: нормальный ритм, преждевременное сокращение желудочков, учащенный ритм, блокада левой или правой ножки пучка Гиса. Параметры ЭКГ-сигналов были извлечены с помощью вейвлет-преобразования и отобраны с применением статических метрик и метода главных компонент.

Модель способна использовать возможности обучения многослойных нейронных сетей и системы нечетких выводов, которые основывались на извлеченных параметрах сигнала. Нейронная сеть включает пять слоев, управляющих адаптивными и неадаптивными узлами вместо синаптических весов в нейронной сети. Получаемые значения принадлежности к одному из типов ритма варьируются между 0 и 1. На этапах обучения и тестирования средняя квадратическая ошибка определяется путем вычисления усредненной разницы между прогнозируемым и ожидаемым значениями классификации. Ошибка показывает эффективность модели, которая равна 0,042, что является самым низким показателем среди аналогичных моделей.

Нейро-нечеткие системы сочетают способность нейронных сетей к обучению с интерпретируемо-

стью нечетких систем, что делает их полезными для поддержки принятия клинических решений. Эти системы могут требовать значительных вычислительных затрат и значительной настройки параметров. Реализация таких систем в приложениях реального времени может столкнуться с трудностями из-за высоких вычислительных требований.

В исследовании Attia и коллег [26] был разработан алгоритм с поддержкой ИИ, способный идентифицировать пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), используя данные с носимых устройств, даже если их ЭКГ находится в синусовом ритме. В отличие от традиционного мониторинга ЭКГ, при котором могут быть пропущены прерывистые эпизоды ФП, этот алгоритм ИИ анализирует данные ЭКГ с синусовым ритмом, чтобы предсказать вероятность возникновения ФП. Эта возможность важна, поскольку позволяет проводить непрерывный мониторинг, не требуя, чтобы пациент находился в состоянии ФП во время записи.

Возможность прогнозировать ФП на основе ЭКГ с синусовым ритмом, снимаемых с помощью носимых устройств, улучшает непрерывный мониторинг, особенно для пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых симптомы могут не проявляться в течение стандартных периодов наблюдения. Этот подход позволяет проводить раннее вмешательство, потенциально предотвращая такие осложнения, как инсульт, а также улучшает непрерывный мониторинг, особенно у пациентов с перемежающейся фибрилляцией предсердий, снижая риск инсульта. Точность алгоритмов зависит от качества данных ЭКГ и может быть неодинаковой для всех групп пациентов. Интеграция этой технологии в обычные устройства мониторинга требует решения вопросов конфиденциальности и безопасности данных.

Так, в исследовании Khera и соавторов [27] была разработана модель машинного обучения для прогнозирования риска смертности после острого инфаркта миокарда. Модель объединяет разнообразные клинические данные, включая демографические характеристики, сопутствующие заболевания, результаты лабораторных исследований и детали лечения, предлагая более полную оценку риска по сравнению с традиционными системами подсчета очков. В исследовании использовались градиентно-ускоряющие машины, которые могут обрабатывать нелинейные взаимосвязи и взаимодействия между более чем 50 клиническими переменными, предлагая более детальный и точный прогноз. Предыдущие модели прогнозирования риска, такие как TIMI [28], основывались на ограниченном числе клинических параметров

и более простых статистических методах, часто упуская из виду сложные взаимосвязи в данных.

Благодаря прогностической точности этой модели клиницисты смогут выявлять пациентов с высоким риском, которым могут помочь более интенсивный мониторинг и индивидуальные вмешательства, что в итоге улучшит результаты лечения. Однако потребность в обширных клинических данных для точных прогнозов может быть препятствием, особенно в условиях нехватки ресурсов. Обеспечение соответствия модели современным клиническим практикам и данным имеет решающее значение для поддержания ее точности.

Так, Commandeur и коллеги в исследовании [29] поставили цель разработать и апробировать модель глубокого обучения для автоматической количественной оценки эпикардальной и грудной жировой ткани с использованием неконтрастных компьютерных изображений. Предыдущие подходы основывались на ручных или полуавтоматических методах количественного определения жировой ткани, которые требовали много времени и были подвержены вариабельности в силу использования данных разных наблюдателей. В этом исследовании СНС, обученная на большом наборе неконтрастных КТ-изображений, не только измеряет объем жировой ткани, но и обеспечивает детальную сегментацию, предлагая более полную оценку, чем традиционные методы. Модель была тщательно проверена на соответствие ручным измерениям, выполненным опытными рентгенологами, что продемонстрировало высокую точность и надежность в различных группах пациентов. Использование глубокого обучения обеспечило согласованность результатов, сводя к минимуму различия между данными наблюдателей и повышая надежность измерений жировой ткани.

В исследовании Shah и соавторов [30] была разработана модель ИИ для определения наиболее подходящего параметра вариабельности сердечного ритма (BCP) в целях классификации здоровых и выздоровевших после COVID-19 людей, а также выявления распространенности постковидной сердечно-сосудистой дисавтономии (ССД) среди выздоровевших людей.

Для анализа использовалась отфильтрованная от шумов и нормализованная база данных коротких записей ЭКГ-сигналов по II стандартному отведению. Сигналы были взяты у пациентов, перенесших COVID-19, и у здоровых людей, у которых отсутствовали ССЗ. На основе базы были оценены следующие параметры: среднее значение R-R интервала, среднее значение ЭКГ-сигнала, среднее значение частоты сердечных сокращений (ЧСС)

отдельного пациента, стандартное отклонение (ЧСС), SDNN — стандартное отклонение всех R-R интервалов, RMSSD — среднеквадратичное значение последовательных различий. Также были определены возраст, пол, наличие гипертензии.

Для реализации моделей ИИ использовалась библиотека Python — sklearn. В качестве входных данных были применены девять параметров. Восемь алгоритмов ИИ использовались для обучения: стандартный метод логистической регрессии, четыре метода на основе деревьев принятия решений — RandomForests, CatBoost, XGBoost, Extra-treeclassifier, многослойный перцептрон, метод опорных векторов, алгоритм AdaBoost. Эффективность сравнивалась с помощью чувствительности, специфичности и точности.

Модели ИИ показали, что RMSSD является важным маркером ССД и позволяет классифицировать выздоровевших и изначально здоровых людей с точностью от 66,5 % до 89,1 %. Многослойный перцептрон оказался самой эффективной моделью ИИ с чувствительностью 91,3 %, специфичностью 87,5 %, точностью 89,1 %. ССД была распространена у 15,21 % пациентов после выздоровления от COVID-19.

Было проведено имитационное моделирование, чтобы оценить эффективность описываемой модели ИИ. Для этого сгенерировали синтетические ЭКГ-записи с заранее определенными ха-

рактеристиками, чтобы проверить способность модели точно выявлять и классифицировать аритмии. Были использованы значения SHAP (SHapley Additive exPlanations) для интерпретации прогнозов модели. Значения SHAP позволяют понять вклад каждого входного признака в итоговый прогноз. Эти значения рассчитывались с использованием того же набора данных, на котором была обучена модель. Проанализировав значения SHAP, можно было определить, какие характеристики ЭКГ-сигнала оказали наиболее существенное влияние на прогнозы модели.

В частности, значения SHAP были рассчитаны следующим образом:

1. Обучение модели: модель ИИ была обучена на основе набора данных ЭКГ-сигналов, включая как нормальные, так и аритмические паттерны.
2. Расчет SHAP: после обучения были рассчитаны значения SHAP для количественной оценки вклада каждой характеристики в предсказания модели. Это было сделано с использованием библиотеки SHAP на Python, которая использует принципы теории игр для справедливого распределения вклада каждой функции.
3. Анализ: вычисленные значения SHAP были проанализированы для выявления ключевых характеристик, влияющих на прогнозы, что позволило получить представление о поведении модели и повысить ее интерпретируемость.

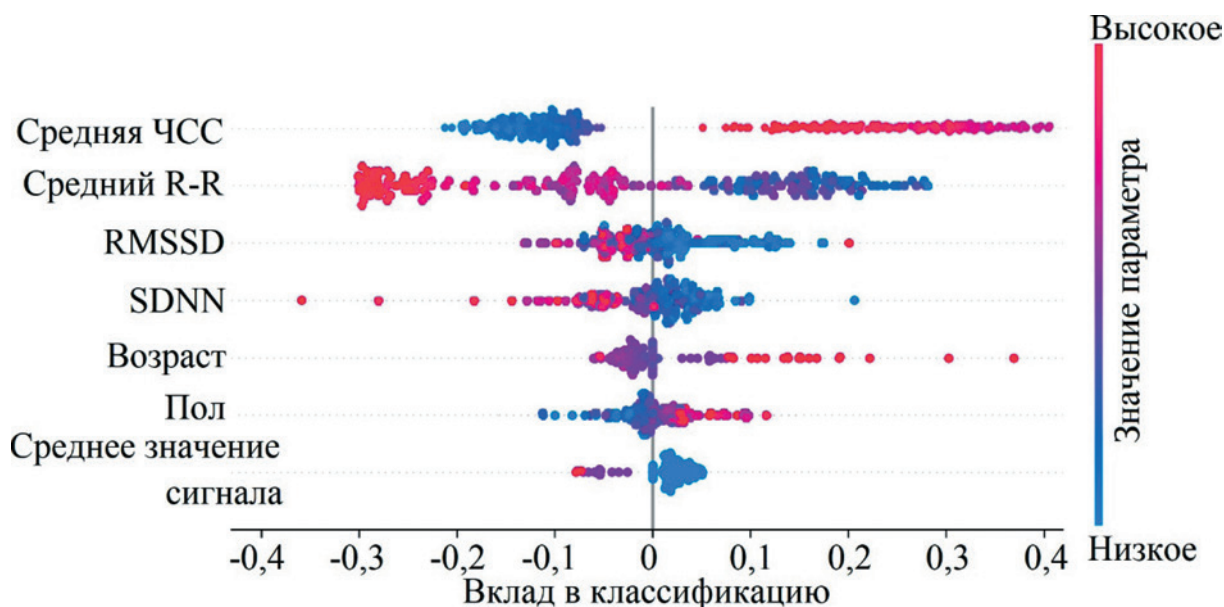


Рис. 1. Сводный график с данными о вкладе параметров в классификацию для модели многослойного перцептрона

Figure 1. Summary graph with data on the contribution of parameters to the classification for the multilayer perceptron model

На основании симуляционного исследования был построен сводный график (рис. 1), показывающий вклад каждого параметра в вероятность предсказания постковидной ССД. Большие положительные значения SHAP указывают на то, что признак вносит значительный вклад в повышение прогнозируемой вероятности целевого класса; большие отрицательные значения указывают на то, что признак вносит значительный вклад в снижение прогнозируемой вероятности целевого класса. Признаки со значениями SHAP, близкими к нулю, практически не влияют на решение модели. Эти признаки не являются существенными в контексте выполняемого прогноза. Все признаки, которые в значительной степени способствуют прогнозированию ССД, будут иметь положительные значения SHAP. Признаки, которые в значительной степени способствуют прогнозированию отсутствия ССД, будут иметь отрицательные значения.

Цвет представляет значение признака от низкого (синий цвет) до высокого (красный цвет). Например, в случае среднего значения ЧСС наблюдается четкое различие с указанием на то, что более высокое значение среднего ЧСС оказывает большее влияние на предсказание. Аналогично с возрастом и полом. Для других параметров более низкие значения RMSSD, SDNN, среднего R-R интервала и среднего ЭКГ-сигнала вносят больший вклад.

Методы регистрации данных

Для эффективного анализа и лечения ССЗ необходима регистрация сигналов сердечно-сосудистой системы, в частности ЭКГ. Сигналы ЭКГ являются ключевым инструментом для диагностики сердечных аномалий, таких как изменения в сердечном ритме, ишемия и другие патологии, что позволяет своевременно выявлять и лечить сердечные заболевания [31].

Электроды являются очень важной частью регистрации биоэлектрических сигналов, в частности ЭКГ. Электроды бывают влажными, сухими и гибкими [32, 33]. В основном при регистрации ЭКГ-сигналов используются влажные электроды, но они имеют определенные ограничения, поскольку требуют для правильной работы использование проводящего геля. Без геля сигнал будет записан с сильными помехами и искажениями или не записан вообще, поскольку между кожей человека и электродом будет находиться тонкий слой воздуха, который и мешает правильной регистрации сигнала [33].

Однако проводящий гель может вызывать аллергические и другие реакции на коже человека

[34]. Более того, гель высыхает за короткое время, что приводит к увеличению шума и артефактов в полученных электрических сигналах, что критично при необходимости долгой и непрерывной записи сигналов [35].

Вместо влажных электродов можно использовать сухие электроды, которые не нуждаются в проводящем геле, но их необходимо прочно фиксировать на коже с помощью, например, пластыря, что также вызывает дискомфортные ощущения у пациентов [36]. Поэтому для того, чтобы удовлетворить потребности в длительном снятии ЭКГ, необходима разработка легких, гибких и высокочувствительных электродов [37].

В статье Chen и коллег [38] описывается разработанное компактное устройство для снятия ЭКГ-сигналов, включающее три беспроводных электрода для измерения биопотенциала, извлечения сигнала ЭКГ и его считывания, фильтрации и передачи. Устройство сконструировано на печатной плате размером с пластиковую карту (рис. 2), что делает его легко носимым и портативным.

Несмотря на незначительные искажения, благодаря встроенным беспроводным экранированным электродам выводимые ЭКГ-сигналы и большинство их характеристик после фильтрации скользящим средним имеют высокую для такого простого устройства частоту дискретизации 300 Гц как при контактном, так и при беспроводном измерении. Кроме того, устройство работает от батареи в течение всего дня.

Стоит также отметить, что, хотя аппарат с обычными влажными электродами обеспечивает более высокую точность сигнала, представленное устройство, благодаря своей компактности, размеру, беспроводной регистрации сигналов и портативности, дает удобную возможность для ежедневного мониторинга ЭКГ.

Несмотря на удобство устройства, из-за беспроводной передачи могут возникнуть проблемы с качеством сигнала, особенно в условиях значительных электронных помех. Кроме того, беспроводные электроды могут не обеспечивать такую же точность передачи сигнала, как традиционные проводные системы. Время автономной работы и необходимость регулярной подзарядки могут ограничить продолжительность использования. Кроме того, обеспечение безопасной передачи данных для защиты конфиденциальности пациента является важной задачей. Еще одну потенциальную проблему представляет устойчивость устройства к различным условиям окружающей среды, что может повлиять на его надежность.

В исследовании Wang и соавторов [39] предлагается гибкий беспроводной электрод для системы носимых биосенсоров, изготовленный из гибких печатных схем и способный отслеживать ЭКГ-сигналы во время физических упражнений в течение длительного времени. Электрод может изгибаться вдоль поверхности тела. Он использует принцип емкостной связи для получения высококачественных сигналов и снижает влияние внешних шумов за счет активного экранирования. Коэффициент корреляции ЭКГ-сигнала, собранного в состоянии покоя, достиг $99,70 \pm 0,30$ % по сравнению с показателями при использовании стандартных влажных электродов, что показывает их эквивалентность. В состоянии движения коэффициент корреляции сигнала достигал $97,53 \pm 1,80$ % по сравнению с тем, как если бы применялись влажные и сухие электроды.

Известно, что изменение цвета кожи лица, вызванное притоком крови, может быть зафиксировано с помощью обычных камер. Из таких видеозаписей лиц впоследствии возможно извлечь мгновенный сердечный ритм (МСП), но одним из основных ограничений данного способа является необходимость источника освещения. Кроме того, этот способ должен работать при различных уровнях освещенно-

сти, поскольку уровень может меняться с течением времени. Одним из способов избежать ограничений является использование инфракрасных камер, позволяющих осуществлять мониторинг МСП в условиях низкой освещенности.

Гибкие электроды очень полезны для непрерывного и долгосрочного мониторинга, поскольку они приспосабливаются к телу, уменьшая дискомфорт и улучшая качество сигнала во время движения. Эта технология особенно актуальна для мониторинга спортсменов или физически активных пациентов. Разработка и производство гибких электродов могут быть сложными и дорогостоящими. На их функционирование могут влиять пот и другие жидкости, вырабатываемые организмом человека, что потенциально отражается на качестве ЭКГ-сигналов. Обеспечение долговечности и стабильной работы в течение длительного времени является серьезной проблемой. Существует также потребность в надежных протоколах передачи данных для поддержания целостности сигнала и конфиденциальности, особенно во время интенсивных перемещений.

Martinez и коллеги [40] описывают разработанный ими алгоритм для получения бескон-

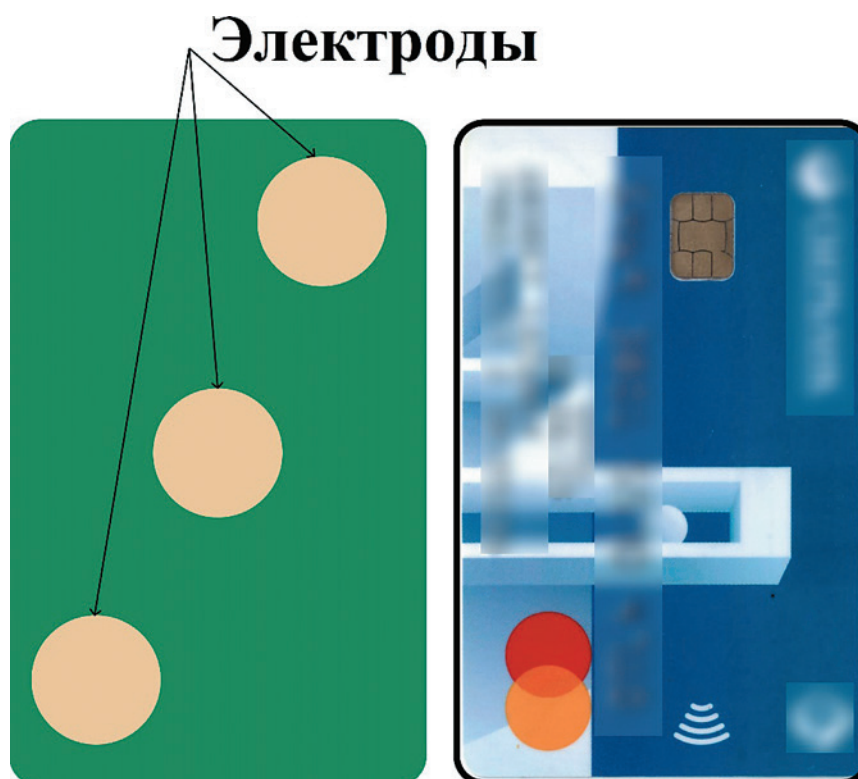


Рис. 2. Схема устройства для снятия ЭКГ-сигналов с тремя беспроводными электродами в сравнении с банковской картой

Figure 2. Diagram of an ECG device with three wireless electrodes compared to a bank card

тактного сигнала фотоплетизмограммы (ФПГ) из видео с лицами людей в инфракрасном диапазоне для извлечения мгновенного сердечного ритма. ФПГ основан на измерении быстрых изменений поглощения света на освещенном участке кожи, вызванных разницей в кривых поглощения для оксигенированной и неоксигенированной крови. Данный процесс регистрации ФПГ был разделен на три основных этапа. Первый шаг — обнаружение и сегментация лица на видео на несколько отдельных пространственных областей. Второй шаг — берется средний показатель активности каждой области лица, проходит через фильтр для удаления шумов и разбивается на еще меньшее подмножество областей. Третий шаг — определяется индекс качества сигнала, чтобы выбрать подходящие из них, объединить, а затем воссоздать искомый бесконтактный ФПГ-сигнал с помощью матричного разложения с небольшими относительными ошибками. На рисунке 3а показаны начальные этапы предварительной обработки, а на рисунке 3б — пример последующего процесса восстановления ФПГ.

Испытуемых просили смотреть прямо в камеру и сохранять ровную позу, но в остальном вести

себя как обычно, то есть моргать и дышать нормально. Истинные значения МСР были извлечены из ЭКГ-сигналов, снимаемых одновременно с записью лица. Было выявлено хорошее совпадение между значениями МСР ЭКГ-сигнала и снятого с помощью камеры.

В целом, эффективность инфракрасных камер для бесконтактной регистрации выше, чем у обычных цветных камер. При этом требуется дополнительная коррекция артефактов при движении лица. Также возможно усовершенствование процесса воссоздания сигнала для получения более точной оценки гемодинамики.

Неинвазивные методы мониторинга сердца, включая ЭКГ и пульсоксиметрию, широко используются в повседневной клинической практике [41]. Однако на данный момент не существует установленного и повсеместно применяемого способа мониторинга сердечных сокращений без физического контакта. Бесконтактные кардиомониторы имели бы много преимуществ перед обычными кардиомониторами, которые ограничивают подвижность пациента и вызывают проблемы, связанные с креплением электродов (высыпания на коже, ссадины и синяки), а также требуют пери-

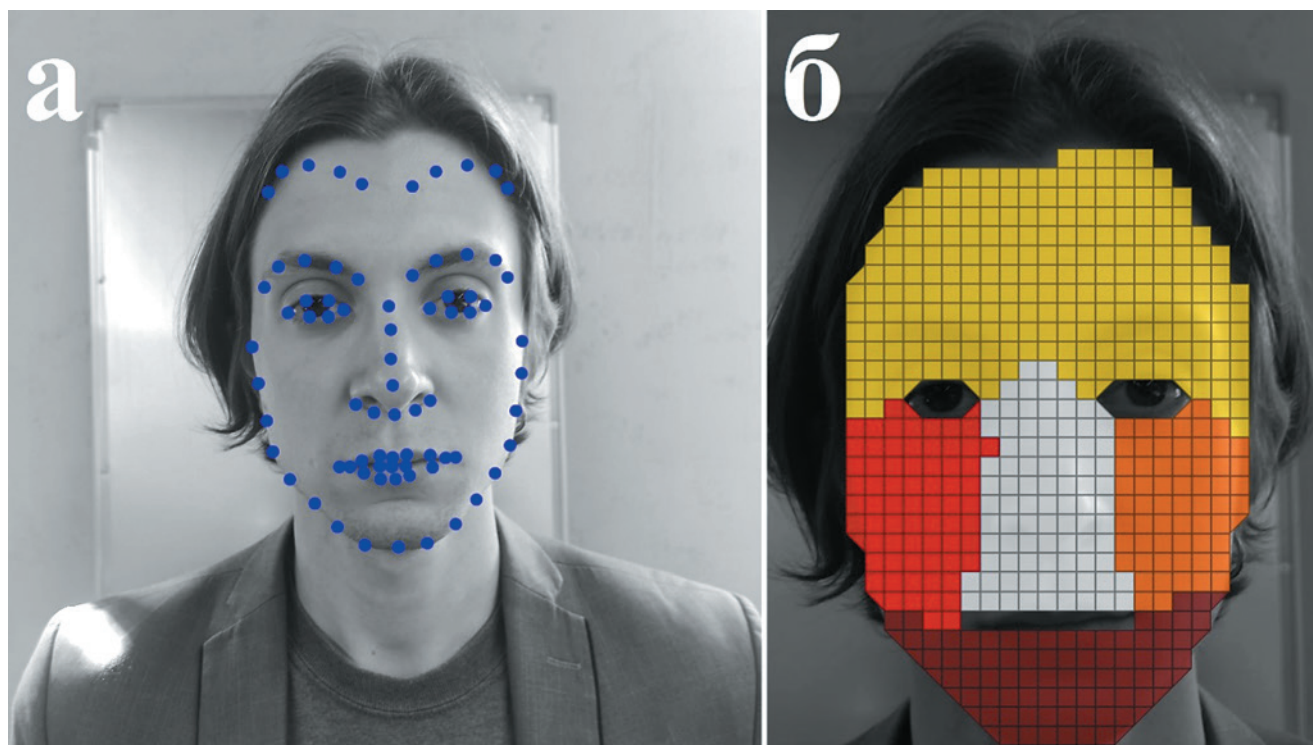


Рис. 3. Предварительная обработка видео: а) расставленные метки, ограничивающие область определения лица; б) сетка, разбивающее лицо на 5 основных областей

Figure 3. Video preprocessing: a) placed labels that limit the area of face definition; b) a grid that divides the face into 5 main areas

одической замены, если устройство используется в течение длительного времени [42].

Так, представленный в работе Lee и соавторов [43] бесконтактный способ показывает, что радарный импульсно-радиолокационный сверхширокополосный (ИР-СШП) датчик может использоваться для распознавания сердечной активности, в частности, измерения ЧСС и сердечных сокращений.

По полученным данным оценили достоверность и надежность измерений по сравнению с ЭКГ. Сердечные сокращения были измерены у 6 здоровых испытуемых с нормальным синусовым ритмом (НСР) и 16 испытуемых с фибрилляцией

предсердий (ФП) одновременно двумя способами. Во время регистрации данных участники задерживали дыхание на 20 секунд. У испытуемых с НСР обнаружилось отличное совпадение между двумя методами измерения показателей ЧСС с коэффициентом внутриклассовой корреляции (КВК) 0,856, среднего значения интервала R-R с КВК 0,997 и индивидуальных интервалов R-R с КВК 0,803.

У пациентов с ФП ЧСС с КВК 0,871 и среднее значение интервала R-R с КВК 0,925 также хорошо согласуются с данными электрокардиографии, хотя между двумя методами наблюдалось небольшое расхождение в индивидуальных интервалах

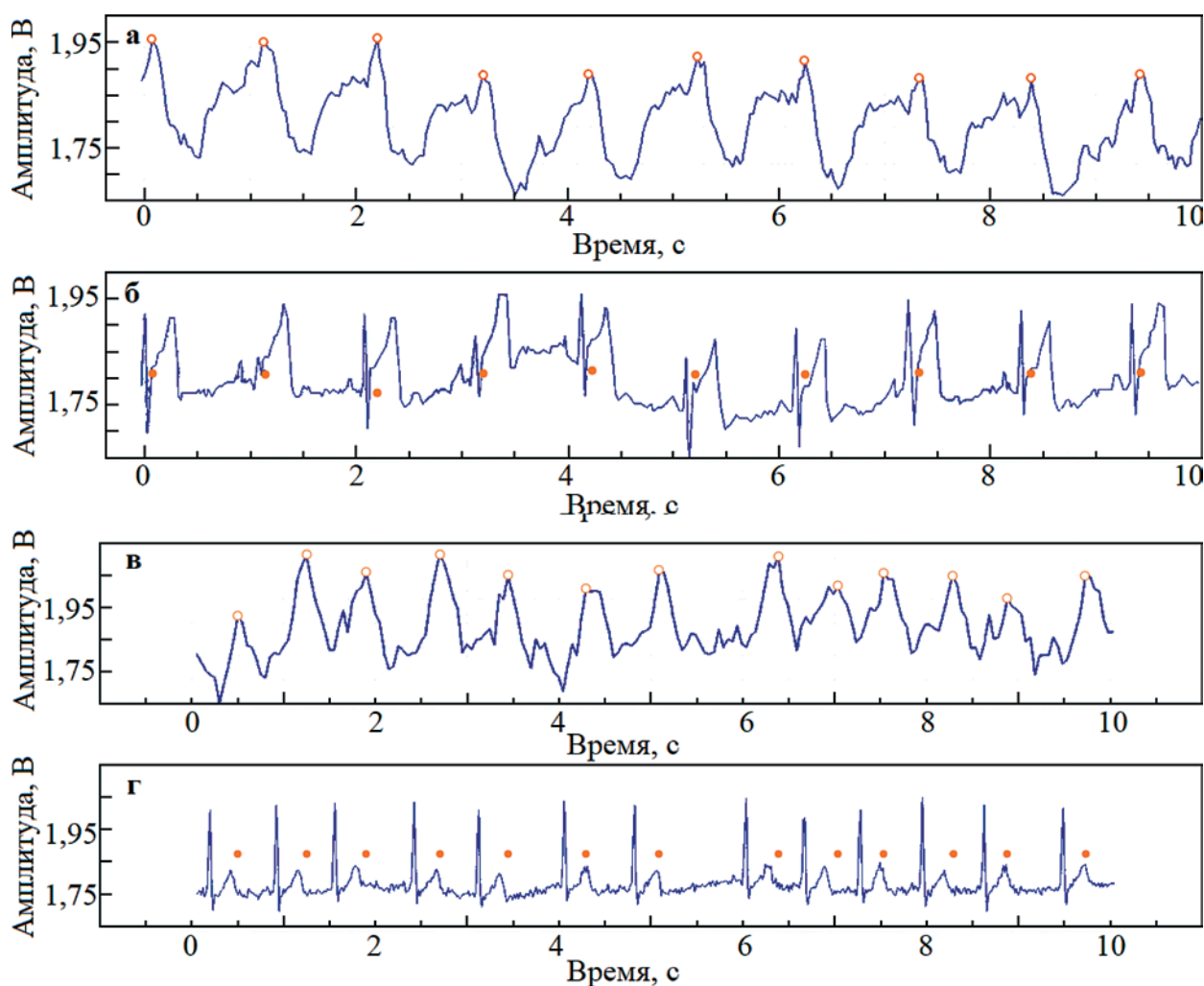


Рис. 4. Примеры сигналов сердечного ритма с датчика и аппарата ЭКГ: а) сигнал получен радарным датчиком с испытуемых с НСР; б) сигнал получен с помощью ЭКГ с испытуемых с НСР; в) сигнал получен радарным датчиком с испытуемых с ФП; г) сигнал получен с помощью ЭКГ с испытуемых с ФП

Figure 4. Examples of heart rate signals from an ECG sensor and apparatus: а) the signal was received by a radar sensor from subjects with NSR; б) the signal was received by an ECG from subjects with NSR; в) received by a radar sensor from subjects with AF; г) the signal was received by an ECG from subjects with AF

R-R с КВК 0,697. Ритмы, рассчитанные алгоритмом обработки сигнала, показали хорошую согласованность между двумя методами с коэффициентом Каппа Коэна равным 0,922. Таким образом, ИР-СШП радарный датчик является точным и достоверным устройством для оценки ЧСС и сокращений бесконтактным способом. Сигналы, полученные с помощью датчика и ЭКГ у здоровых испытуемых и с ФП, показаны на рисунках 4а и 4б.

Эта технология предлагает инновационный и удобный подход к кардиомониторингу, позволяющий осуществлять непрерывное и ненавязчивое наблюдение за больными. Она особенно подходит для использования в отделениях интенсивной терапии, в сценариях удаленного мониторинга и в ситуациях, когда крайне важно свести к минимуму дискомфорт пациента.

Тем не менее, на бесконтактные радарные системы могут воздействовать такие факторы окружающей среды, как движение, позиционирование и окружающие объекты, что может повлиять на точность. Кроме того, технология требует сложных алгоритмов обработки сигналов для различения сердечных сигналов и шума. Обеспечение последовательного и точного сбора данных в разнообразных и динамичных условиях реального мира является серьезной проблемой. Кроме того, внедрение радарной технологии в клинических условиях требует тщательного учета электромагнитных помех, создаваемых другими медицинскими устройствами. Наконец, стоимость и сложность развертывания таких передовых систем могут стать препятствием для широкого внедрения.

Обсуждение и выводы

Интеграция технологий ИИ в диагностику и лечение ССЗ показала большие перспективы. Анализ различных исследований подтверждает, что ИИ, в частности машинное обучение и нейронные сети, может повысить точность и эффективность диагностики ССЗ. Алгоритмы ИИ продемонстрировали способность анализировать ЭКГ и другие сигналы сердечно-сосудистой системы с высокой точностью, часто превосходящей традиционные методы диагностики.

В обсуждаемой области исследований достигнут значительный прогресс. Технологии ИИ все чаще применяются в клинических условиях для раннего выявления и постоянного мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний. Носимые устройства, оснащенные алгоритмами ИИ, теперь способны в режиме реального времени отслеживать и выявлять аритмии, инфаркты миокарда и другие аномалии. Эти достижения не только по-

вышают точность диагностики, но и способствуют своевременному вмешательству, потенциально снижая уровень смертности, связанный с ССЗ.

Несмотря на достигнутый прогресс, некоторые области требуют дальнейших исследований. Эффективность моделей ИИ во многом зависит от качества и разнообразия обучающих данных. Для улучшения обобщаемости алгоритмов ИИ нужны более разнообразные наборы данных, включая различные демографические характеристики и клинические состояния. Также необходима полная интеграция инструментов ИИ в существующие клинические рабочие процессы, что включает в себя обеспечение удобства использования систем ИИ, которые могут быть легко внедрены сотрудниками здравоохранения. Поскольку ИИ становится все более распространенным в сфере здравоохранения, решение нормативных и этических вопросов приобретает решающее значение. Обеспечение конфиденциальности данных пациентов, прозрачность алгоритмов ИИ и соблюдение медицинских норм являются ключевыми областями, требующими внимания. Необходимы долгосрочные клинические исследования и валидация технологий ИИ для подтверждения их эффективности и надежности в реальных условиях.

Некоторые продукты, основанные на ИИ, могут и должны активно внедряться в клиническую практику. Например, такие устройства, как умные часы и фитнес-трекеры, оснащенные ИИ для мониторинга ЭКГ и выявления аритмии, могут широко применяться для непрерывного наблюдения за пациентами. Такие устройства предоставляют ценные данные, которые помогают в ранней диагностике и своевременном вмешательстве. Программное обеспечение на базе ИИ для анализа ЭКГ и визуализационных исследований должно быть интегрировано в повседневную клиническую практику. Эти инструменты помогут врачам, обеспечивая более точную и быструю интерпретацию диагностических тестов. Платформы на основе ИИ, прогнозирующие риск сердечно-сосудистых заболеваний на основе данных о пациентах, включая историю болезни и факторы образа жизни, могут использоваться для контроля заболеваемости. Они помогут стратифицировать пациентов в зависимости от уровня их риска и разрабатывать индивидуальные планы лечения для них.

Достижения в области ИИ открывают потенциал для преобразований в области сердечно-сосудистой медицины. Повышая точность диагностики, обеспечивая непрерывный мониторинг и прогнозирующую аналитику, ИИ может значительно улучшить уход за пациентами и результаты лече-

ния. Однако продолжение исследований, устранение существующих ограничений и обеспечение соблюдения этических норм имеют решающее значение для широкого внедрения и успеха ИИ в клинической практике. Интеграция решений, основанных на ИИ, в системы здравоохранения, вероятно, приведет к более эффективному, персонализированному и проактивному лечению ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. Russian Journal of Cardiology. 2012; (5):6–11. In Russian [Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012; (5):6–11].
2. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019 [Internet] / World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Accessed 10 May 2024). In Russian [ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 10.05.2024)]
3. Golukhova EZ. Diseases of the cardiovascular system are a pandemic of the modern era. social significance and consequences [Internet] / Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Section “Cardiology and Imaging in cardiac surgery”. Available from: http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease/ (Accessed 10 May 2024). In Russian [Голухова Е.З. Заболевания сердечно-сосудистой системы — пандемия современной эпохи. Социальное значение и последствия [Электронный ресурс] / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Секция «Кардиология и визуализация в кардиохирургии». 2010. URL: http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease/ (дата обращения: 10.05.2024)]
4. Balogh EP, Miller BT, Ball JR. Improving diagnosis in health care. 2015. DOI: 10.17226/21794.
5. Gala D, Behl H, Shah M, et al. The Role of Artificial Intelligence in Improving Patient Outcomes and Future of Healthcare Delivery in Cardiology: A Narrative Review of the Literature. Healthcare. 2024; 12(4): 481. DOI: 10.3390/healthcare12040481.
6. Johnson KW, Soto JS, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 71(23):2668–2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521.
7. Lopez-Jimenez F, Attia Z, Arruda-Olson AM, et al. Artificial intelligence in cardiology: present and future. Mayo Clinic Proceedings. 2020; 95(5):1015–1039. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.038.
8. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuehaby N, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. BMC medical education. 2023; 23(1): 689. DOI: 10.1186/s12909-023-04698-z.
9. Al-Zaiti SS, Martin-Gill C, Zegre-Hemsey JK, et al. Machine learning for ECG diagnosis and risk stratification of occlusion myocardial infarction. Nature Medicine. 2023; 29(7):1804–1813. DOI: 10.1038/s41591-023-02396-3.
10. Seetharam K, Balla S, Bianco C, et al. Applications of machine learning in cardiology. Cardiology and therapy. 2022; 11(3): 355–368. DOI: 10.1007/s40119-022-00273-7.
11. Ahuja AS. The impact of artificial intelligence in medicine on the future role of the physician. PeerJ. 2019; 7:e7702. DOI: 10.7717/peerj.7702.
12. Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Korolev AI, et al. Smartphone in medicine — from a reference book to a diagnostic system. Overview of the current state of the issue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21(9):66–74. In Russian [Федорович А.А., Горшков А.Ю., Королев А.И. и др. Смартфон в медицине — от справочника к диагностической системе. Обзор современного состояния вопроса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(9): 66–74]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3298.
13. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(1S):87–148. In Russian [Varma N., Cygankiewicz I., Turakhia M. Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(S1):87–148]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4420.
14. Cai Y, Cai YQ, Tan LY, et al. Artificial intelligence in the risk prediction models of cardiovascular disease and development of an independent validation screening tool: a systematic review. BMC medicine. 2024; 22(1):56. DOI: 10.1186/s12916-024-03273-7.
15. Oren O, Gersh BJ, Bhatt DL. Artificial intelligence in medical imaging: switching from radiographic pathological data to clinically meaningful endpoints. The Lancet Digital Health. 2020; 2(9):e486–e488. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30160-6.

16. Tang X. The role of artificial intelligence in medical imaging research. *BJR Open*. 2019; 2(1):20190031. DOI: 10.1259/bjro.20190031.
17. Pinto-Coelho L. How Artificial Intelligence Is Shaping Medical Imaging Technology: A Survey of Innovations and Applications. *Bioengineering*. 2023; 10(12):1435. DOI: 10.3390/bioengineering10121435.
18. Mohsen F, Al-Saadi B, Abdi N, et al. Artificial Intelligence-Based Methods for Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 2023; 13(8): 1268. DOI: 10.3390/jpm13081268.
19. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(21): 2657–2664. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.571.
20. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Data integration challenges for machine learning in precision medicine. *Frontiers in medicine*. 2022; 8: 784455. DOI: 10.3389/fmed.2021.784455.
21. Bajwa J, Munir U, Nori A, et al. Artificial intelligence in healthcare: transforming the practice of medicine. *Future healthcare journal*. 2021; 8(2): e188. DOI: 10.7861/fhj.2021-0095.
22. Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nature medicine*. 2019; 25(1):65–69. DOI: 10.1038/s41591-018-0268-3.
23. Moskalenko VA, Nikolskiy AV, Zolotykh NY, et al. Cyberheart-diagnostics software package for automated electrocardiogram analysis based on machine learning techniques. *Sovremennye tehnologii v medicine=Modern technologies in medicine*. 2019; 11(2):86–91. In Russian [Москаленко В.А., Никольский А.В., Золотых Н.Ю. и др. Программный комплекс Cyberheart-Diagnostics для автоматизированного анализа электрокардиограммы на основе методов машинного обучения. *Современные технологии в медицине*. 2019; 11(2):86–91]. DOI:10.17691/stm2019.11.2.12.
24. Rahul J, Sharma LD. Artificial intelligence-based approach for atrial fibrillation detection using normalised and short-duration time-frequency ECG. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2022; 71:103270. DOI:10.1016/j.bspc.2021.103270.
25. Lassoued H, Ketata R, Mahmoud HB. Optimal Neuro Fuzzy Classification for Arrhythmia Data Driven System. *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*. 2021; 11(1):70–80. DOI:10.35940/ijitee.a9628.1111121.
26. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *The Lancet*. 2019; 394(10201): 861–867. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31721-0.
27. Khera R, Haimovich J, Hurley NC, et al. Use of machine learning models to predict death after acute myocardial infarction. *JAMA cardiology*. 2021; 6(6): 633–641. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0122.
28. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284(7): 835–842. DOI:10.1001/jama.284.7.835.
29. Commandeur F, Goeller M, Betancur J, et al. Deep learning for quantification of epicardial and thoracic adipose tissue from non-contrast CT. *IEEE transactions on medical imaging*. 2018; 37(8): 1835–1846. DOI: 10.1109/TMI.2018.2804799.
30. Shah B, Kunal S, Bansal A, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-covid-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2022; 22(2):70–76. DOI:10.1016/j.ipej.2022.01.004.
31. Kumar PS, Sharma VK. Cardiac signals based methods for recognizing heart disease: A review. 2021 Third International Conference on Intelligent Communication Technologies and Virtual Mobile Networks (ICICV). — IEEE. 2021; 1375–1377.
32. Fu Y, Zhao J, Dong Y, et al. Dry electrodes for human bioelectrical signal monitoring. *Sensors*. 2020; 20(13):3651. DOI: 10.3390/s20133651.
33. Li GL, Wu JT, Xia YH, et al. Review of semi-dry electrodes for EEG recording. *Journal of Neural Engineering*. 2020; 17(5):051004. DOI: 10.1088/1741-2552/abbd50.
34. Rosen T. Allergic Reaction to Conducting Gel Used Under ECG Electrodes. *Rheumatology network*. 2012.
35. Komosar M, Fiedler P, Hauelsen J. Bad channel detection in EEG recordings. *Current Directions in Biomedical Engineering*. De Gruyter. 2022; 8(2):257–260. DOI: 10.1515/cdbme-2022-1066.
36. Tavrovskaya TV. Bicycle ergometry. A practical guide for doctors. St. Petersburg. 2007. In Russian [Тавровская Т.В. Велозргометрия. Практическое пособие для врачей. СПб. 2007].
37. Wang Y, Zhong X, Wang W, Yu D. Flexible cellulose/polyvinyl alcohol/PEDOT:PSS electrodes for ECG monitoring. *Cellulose*. 2021; 28(8):4913–4926. DOI:10.1007/s10570-021-03818-6.
38. Chen Q, Kastratovic S, Eid M, Ha S. A non-contact compact portable ECG Monitoring System. *Electronics*. 2021; 10(18):2279. DOI:10.3390/electronics10182279.
39. Wang X, Liu S, Zhu M, et al. Flexible non-contact electrodes for wearable biosensors system on electrocardiogram monitoring in Motion. *Frontiers in Neuroscience*. 2022; 16. DOI:10.3389/fnins.2022.900146.
40. Martinez N, Bertran M, Sapiro G, Wu H-T. Non-contact photoplethysmogram and instantaneous heart

rate estimation from Infrared Face Video. 2019 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP). 2019. DOI:10.1109/icip.2019.8803109.

41. Ferreira NDP, Gehin C, Massot B. A review of methods for non-invasive heart rate measurement on wrist. *Irbm*. 2021; 42(1):4–18. DOI:10.1016/j.irbm.2020.04.001.

42. Vatanparvar K, Li J, Gwak M, et al. Enhanced Contactless Heart Rate Monitoring Using Camera with Motion Artifact Removal During Physical Activities. 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). IEEE, 2023:1–5. DOI: 10.1109/EMBC40787.2023.10340279.

43. Lee Y, Park J-Y, Choi Y-W, et al. A novel non-contact heart rate monitor using impulse-radio ultra-wideband (IR-UWB) radar technology. *Scientific Reports*. 2018; 8(1):1–10. DOI:10.1038/s41598-018-31411-8.

Информация об авторах:

Кутелев Геннадий Геннадьевич, д.м.н., профессор кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Парфенов Сергей Александрович, к.м.н., докторант при кафедре общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Сапожников Кирилл Викторович, к.м.н., преподаватель кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Лазарев Андрей Анатольевич, аспирант ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М. А. Бонч-Бруевича»;

Кузин Александр Александрович, д.м.н., профессор, начальник кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Самохин Семен Олегович, слушатель ординатуры по специальности «терапия» ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Authors information:

Gennady G. Kutelev, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Sergei A. Parfenov, Ph.D. of Medical Sciences, Doctoral Candidate at the Department of General and Military Epidemiology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Kirill V. Sapozhnikov, Ph.D. of Medical Sciences, Lecturer at the Department of automation of medical service management with military medical statistics, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Andrey A. Lazarev, Postgraduate student, The Bonch-Bruевич Saint Petersburg State University of Telecommunications;

Aleksandr A. Kuzin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Common and Military Epidemiology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Ruslan I. Glushakov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Department (Medical and Biological Research) of the Research Center, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Simon O. Samokhin, Resident in the specialty “Therapy”, Military Medical Academy named after S. M. Kirov.