

19. Samantaray S., Knaryan V. H., Patel K. S., Mulholland P. J., Becker H. C., Banik N. L. Chronic intermittent ethanol induced axon and myelin degeneration is attenuated by calpain inhibition. *Brain Res.* 2015;1622:7-21. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.014>
20. Tyurenkov I. N., Perfilova V. N., Vasil'eva O. S., Rogachevskii I. V., Penneyaynen V. A. [et al.]. GABA- and NO-ergic modulators control antinociceptive responses. *Activitas nerv. super. Rediviva.* 2018;60(1):101-108.
21. Rocha P. A., Ferreira A. F. B., Da Silva J. T., Alves A. S., Martins D. O. [et al.]. Effects of selective inhibition of nNOS and iNOS on neuropathic pain in rats. *Mol. Cell. Neurosci.* 2020;105:103497. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103497>
22. Соколова М. Г., Лопатина Е. В. Изучение влияния РГПУ 260 на рост нейритов в органотипической культуре нервной ткани в присутствии сыворотки крови больных спинальной мышечной атрофией 2 типа. *Гены и Клетки.* 2019;14(S):217-218. [Sokolova M. G., Lopatina E. V. Study of the effect of RGPU 260 on the growth of neurites in organotypic culture of nervous tissue in the presence of blood serum in patients with type 2 spinal muscular atrophy. *Geny i Kletki. – Genes and Cells.* 2019;14(S):217-218. (In Russ.)].
23. Потупчик Т. В., Веселова О. Ф., Гацких И. В. Фармакотерапевтические аспекты применения ноотропов у лиц с алкогольной зависимостью. *Медицинский алфавит.* 2019;2(19):37-41. [Potupchik T. V., Veselova O. F., Gatskikh I. V. Pharmacotherapeutic aspects of nootropics use in people with alcohol dependence. *Medicinskij alfavit. – Medical alphabet.* 2019;2(19):37-41. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19\(394\)-37-41](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-37-41)

Поступила 16.07.2021

Сведения об авторах:

Бородкина Людмила Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и фармации ИНМФО; тел.: 89033163411; e-mail: leborodkina@mail.ru

Смольнякова Юлия Андреевна, аспирант; тел.: 89199862010; e-mail: smolnyakova.yul@mail.ru

Музыка Елена Андреевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии; тел.: 89275302241; e-mail: muzyko.elena@mail.ru

Тивон Яков Владимирович, заведующий кардиологическим отделением; тел.: 89023802639; e-mail: bob.80@inbox.ru

Тюренков Иван Николаевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации ИНМФО; тел.: 89033731941; e-mail: fibfuv@mail.ru

Петров Владимир Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии; тел.: 88442382454; e-mail: brain@sprintnet.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.72-002-08-031.84-092.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17096>

ISSN – 2073-8137

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ НА МОДЕЛИ КЛЕБСИЕЛЛЁЗНО-КАНДИДОЗНОГО АРТРИТА

О. Е. Челпаченко¹, А. П. Фисенко², Е. И. Данилова³,
А. А. Стадников^{1,3}, Е. В. Иванова^{1,3}, Н. Б. Перунова¹

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

³ Оренбургский государственный медицинский университет, Российская Федерация

THE EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE DRUG EFFECTIVENESS FOR THE LOCAL TREATMENT OF THE JOINTS INFLAMMATORY DISEASES ON THE MODEL OF *KLEBSIELLA-CANDIDA* ARTHRITIS

Chelpachenko O. E.¹, Fisenko A. P.², Danilova E. I.³,
Stadnikov A. A.^{1,3}, Ivanova E. V.^{1,3}, Perunova N. B.¹

¹ Biomonitoring and Molecular-Genetic Researches Scientific Laboratory of Cellular and Intracellular Symbiosis Institute, Orenburg, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Orenburg State Medical University, Russian Federation

Для определения эффективности разработанного препарата в местном лечении воспалительных заболеваний суставов с условным названием «Линисдик гидрогель» (ЛГ), содержащего линкомицина гидрохлорид, нистатин, диклофенак натрия на основе кремнийорганического глицерогидрогеля с высокой транскутанной активностью, вос-

произведена экспериментальная модель инфекционного артрита (клебсиеллезно-кандидозного) *in vivo* на крысах линии Wistar. Сравнительная характеристика проводилась с препаратом «Вольтарен Эмульгель» (ВЭ). Динамика макроскопических и морфологических изменений в суставах на фоне лечения указанными препаратами показала преимущество «ЛГ» по противовоспалительному и репаративному эффектам в сравнении с ВЭ, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших испытаний данного препарата в клинических условиях с целью использования его для эффективного местного лечения воспалительных заболеваний суставов.

Ключевые слова: местное лечение, суставы, экспериментальная модель *in vivo*, клебсиеллезно-кандидозный артрит

The study was carried out to determine the effectiveness of the developed drug for the local treatment of inflammatory joint disease with the code name «Linisdic hydrogel» (LH) containing lincomycin hydrochloride, nystatin, diclofenac natrii based on organosilicon glycerohydrogel with high transcutaneous activity, an experimental model of infectious arthritis (*Klebsiella-Candida*) was reproduced *in vivo* in Wistar rats. Comparative characterization was carried out with Voltaren Emulgel (VE). The dynamics of macroscopic and morphological changes in the joints during treatment with these drugs showed the advantage of «LH» in anti-inflammatory and reparative effects compared with VE, which indicates the need for further testing of this drug in clinical conditions in order to use it for effective local treatment of inflammatory joint diseases.

Keywords: local treatment, joints, experimental model *in vivo*, *Klebsiella-Candida* arthritis

Для цитирования: Челпаченко О. Е., Фисенко А. П., Данилова Е. И., Иванова Е. В., Перунова Н. Б. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ НА МОДЕЛИ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНО-КАНДИДОЗНОГО АРТРИТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):402-407. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17096>

For citation: Chelpachenko O. E., Fisenko A. P., Danilova E. I., Stadnikov A. A., Ivanova E. V., Perunova N. B. THE EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE DRUG EFFECTIVENESS FOR THE LOCAL TREATMENT OF THE JOINTS INFLAMMATORY DISEASES ON THE MODEL OF KLEBSIELLA-CANDIDA ARTHRITIS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):402-407. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17096> (In Russ.)

ВЭ – Вольтарен Эмульгель
ИА – инфекционный артрит
ЛГ – Линисдик-гидрогель

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция

В структуре ревматических заболеваний лидирующее положение занимают артриты, связанные с инфекцией: реактивные артриты, инфекционные артриты, способствующие необратимым нарушениям функции суставов у 50 % больных [1]. Этиопатогенетическим триггером этих заболеваний является микробный фактор – *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и другие энтеробактерии [2]. В ряде исследований развитие артритов связывают с нарушением кишечного гомеостаза человека, сопровождающимся повышением проницаемости энтероцитов, механизмом транслокации микробных компонентов в общий кровоток, формированием воспаления синовиальной оболочки суставов [3, 4]. Выявлена связь патологии суставов с дисбиозом толстого кишечника, гиперколонизацией грибов рода *Candida* [5].

В настоящее время лечение артритов, связанных с инфекцией, традиционно обеспечивается терапией противовоспалительными нестероидными препаратами (НПВП), кортикостероидами и антибактериальными препаратами. Однако известно большое количество серьезных побочных эффектов при их системном и длительном использовании. Применение мазевых форм, особенно у детей, более безопасно и позволяет снизить дозу перорально принимаемых препаратов [1]. При этом следует отдавать предпочтение препаратам с высокой транскутанной активностью, к которым относятся глицераты кремния и глицерогидрогели на их основе, обеспечивающие глубокое проникновение лекарственных компонентов в ткани суставов [6]. Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы явилось определение эффективности разработанного комбинированного средства «Линисдик-гидрогель» (ЛГ), содержащего антибактериальный, антигрибковый и нестероидный противо-

воспалительный компоненты, на модели экспериментального клебсиеллезно-кандидозного артрита.

Материал и методы. Тестируемым на эффективность препаратом является разработанное нами средство для местного лечения воспалительных заболеваний суставов, получившее условное название «ЛГ» [7]. В предлагаемый состав геля включены: НПВП компонент – *диклофенак натрия*, антигрибковый – *нистатин*, антибактериальный компонент – *линкомицина гидрохлорид*. В качестве основы, обеспечивающей необходимый транскутанный эффект (проникновение во внутрисуставные ткани), использовался кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит». Оценка эффективности ЛГ проводилась в сравнении с Вольтарен Эмульгелем (ВЭ) на модели клебсиеллезно-кандидозного артрита.

Исследования выполнены на 42 крысах – взрослых самцах линии Wistar, массой 350±20 г, поставленных из питомника «Столбовая» РАМН. Сформированы 5 групп животных: 1-я группа (контрольная, n=6) – животные со сформированным артритом, которым лечение не проводилось; 2-я группа (n=10) – крысы с артритом, которым лечение ЛГ проводилось после развития симптомов артрита; 3-я группа (n=10) – крысы с артритом, пролеченные ЛГ с 1-го дня после заражения, т. е. лечение начато до развития артрита; 4-я группа (n=10) – крысы с артритом, пролеченные ВЭ после развития артрита; 5-я группа (n=6) – интактные животные без артрита (группа сравнения). Представлялось целесообразным определить эффективность ЛГ как в период манифестации артрита, так и в период инфицирования (т. е. на доманифестном этапе болезни).

В 1-й день эксперимента животным исследуемых групп вводили в суставную полость скакательного сустава правой задней конечности 0,125 мл клебсиеллезно-кандидозной взвеси под контролем

рентгеновского аппарата FireCR+ в клинике МИП «Научно-производственный центр «Инновационная ветеринария» (г. Оренбург).

Для получения бактериально-грибковой взвеси (1:1) использовали музейные штаммы *Klebsiella pneumoniae* ICIS-278 и *Candida albicans* из коллекции ATCC 24433. Культуры предварительно выращивали на плотной питательной среде Schaedler-agar (BBL, США) при 37 °C в течение 24–48 часов и готовили взвесь с концентрацией микроорганизмов 10⁶ КОЕ/мл. Штамм *Klebsiella pneumoniae* ICIS-278 (ГИСК № 278) выделен из испражнений пациента с дисбактериозом кишечника и обладает высокими персистентными и вирулентными характеристиками [8, 9].

Лечение проводилось на предварительно выбритую кожу в области пораженных суставов, в дозе 2–3 мг 3 раза в сутки. Для предотвращения слизывания препарата животными использовали пластиковые воротники. На 15-й день эксперимента проводилась эвтаназия животных под эфирным наркозом, суставы обрабатывали спиртом, вскрывали суставную полость стерильными скальпелем и ножницами, проводили бактериологический посев методикой секторальных посевов (по Gould) с суставной поверхности петлей на среду Эндо, 5 % кровяной агар и Бигги-агар (Nickerson Agar), HIMEDIA (Индия). Чашки инкубировали в термостате при 37 °C в течение 24–48 часов. Идентичность выделенных из суставов культур клебсиелл исходному штамму *Klebsiella pneumoniae* ICIS-278 определялась с использованием ПЦР – выявление детерминант гомологов гена *plC* мегаплазмиды культуры.

Для гистологического исследования были взяты отсепарированные скакательные суставы с максимальным сохранением топографии. Декальцинацию кусочков проводили в 25 % растворе Трилона Б с добавлением 5 мл 40 % раствора NaOH в течение 1 месяца. В дальнейшем объекты подвергали дегидратации в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин-целлоидин. Срезы толщиной 5–6 мкм, изготовленные на ротационном микротоме МПС-2, после депарафинирования окрашивали гематоксилином Майера и эозином, а также по Граму для дифференциации бактерий. Цитологический анализ проводили в условных полях зрения микроскопа OPTIKA B-350 (Италия), микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры ScoreTek DCM 500 (Италия) и программы ScopePhoto с указанной окулярной вставкой при исследовании 20 полей зрения гистологических срезов (об. 20, ок. 10).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», U-критерия Манна – Уитни, различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Развитие симптомов артрита имело место у всех 36 крыс после введения клебсиеллезно-кандидозной взвеси в полость сустава. На второй день после заражения крысы стали менее активные, малоподвижные. При движении щадили зараженную лапу, наступали на нее с осторожностью. На пальпацию суставов реагировали писком и двигательным беспокойством. Отмечалась локальная гипертермия в области пораженного сустава. На 3-й день эксперимента животные не наступали на конечность, заваливаясь на здоровый бок, вытягивая больную лапу в сторону. Средняя окружность скакательного сустава до заражения составляла: в 1-й группе – 8,2±0,3 мм, во 2-й – 8,0±0,2 мм, в 3-й – 8,3±0,2 мм, в 4-й группе – 8,1±0,3 мм. К 6-му дню после заражения окружность скакательного сустава увеличилась в 1-й группе до 20,1±0,4 мм, во

2-й – 19,1±0,9 мм, в 3-й – 15,3±0,3 мм, в 4-й группе – до 19,7±1,0 мм, отмечалось значительное снижение объема пассивных движений, что свидетельствовало о развитии артрита (табл.). Следует отметить, что в 3-й группе животные получали с первого дня моделирования артрита ЛГ, что способствовало достоверному снижению интенсивности развития воспалительного процесса в суставе, свидетельствуя о его терапевтическом эффекте. Об этом свидетельствует и более раннее купирование болевого синдрома и симптомов артрита у крыс данной группы.

Морфологические изменения в пораженных суставах проявлялись наличием серозно-фибринозного выпота в полость сустава, выраженным отеком тканевых структур суставной сумки и полнокровием синовиальной оболочки, а также полиморфно-клеточной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов и множественными васкулитами. Отмечалась выраженная дезорганизация соединительнотканых структур суставной сумки. Синовиальная оболочка была резко утолщена, отечна, гиперемирована, ворсинки гиперплазированы, покрыты фибриноидным экссудатом, пропитаны нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами и макрофагами. Воспалительные и дистрофические изменения в стенке сосудов привели к развитию васкулита, пан- и периартрита в синовиальной оболочке. Имело место выраженное разрушение суставных хрящей, формирование очагов некроза в области суставной поверхности, разрушение эпифизарной костной ткани. Формировались «узурь», фиброзные спайки, аномальные очаги хондро- и остеогенеза. Отличительной особенностью сформированного артрита является развитие мелкоочаговых гнойно-некротических процессов в гиподерме и дерме околосуставной области с формированием микроабсцессов, а также признаков остеомиелита в костных структурах диафиза. Прогрессивно текущее воспаление сопровождалось образованием на суставной поверхности грануляционной ткани в виде паннуса, разрушающего хрящ, что может привести впоследствии к развитию фиброзного анкилоза.

Следует особенно подчеркнуть, что процессы дезорганизации соединительнотканых структур затрагивали и околосуставные области (кожа). При этом наиболее яркими морфологическими признаками были полиморфно-клеточные инфильтраты, включающие в свой состав фибриноидно-некротические элементы, а также макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, плазмциты, клетки фибробластического дифферона.

Отмечено сокращение сроков купирования болевого синдрома и симптомов артрита у животных, получавших лечение ЛГ, в сравнении с группой животных, пролеченных ВЭ. При использовании в качестве лечебного средства ЛГ получен эффект, гистологически проявляющийся новообразованной хрящевой тканью суставных поверхностей (рис. 1), что свидетельствует о купировании артрита. Ликвидировались процессы воспаления в околосуставных тканях и красном костном мозге диафизов кости.

Следует отметить, что в условиях раннего начала лечебных мероприятий (с 1-го дня заражения животных), на стадии ранних патологических изменений суставов был достигнут более выраженный положительный результат по их купированию. Восстанавливалась структура сосудов микроциркуляции и гистологическая организация соединительной ткани суставной сумки, отмечены явления репаративной регенерации синовиоцитов и суставной поверхности за счет пролиферации хондробластов.

Таблица

Сравнительная характеристика макроскопических и гистологических изменений суставов крыс с клебсиеллезно-кандидозным артритом на фоне лечения Линисдик-гидрогелем (ЛГ) и Вольтарен Эмульгелем (ВЭ)

Критерии	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=10)	3-я группа (n=10)	4-я группа (n=10)
Срок начала лечения от момента заражения суставов, сут	Лечение не проводилось	6-е сутки ЛГ	1-е сутки ЛГ	6-е сутки ВЭ
Окружность пораженного сустава на 3-е сутки лечения артрита, мм (M±m)	23,1±0,4 * ³	17,1±0,9* ³	15,3±0,3* ^{1,2,4}	19,7±1,0* ³
Купирование болевого синдрома от начала лечения, сут	Сохранялся до окончания эксперимента	3–4-е сутки	2-е сутки	4–5-е сутки
Сроки купирования симптомов артрита от начала лечения, сут	Сохранялся до окончания эксперимента	5–6-е сутки	3–4-е сутки	6–8-е сутки
Гистологические изменения структуры кожи и синовиальной оболочки сустава		Явления репаративной регенерации синовиоцитов и суставной поверхности за счет пролиферации хондробластов	Купирование процесса дезорганизации соединительнотканых структур околосуставной области (кожи). Нормализовалась структура сосудов микроциркуляции, улучшалась гистологическая организация соединительной ткани суставной сумки	На фоне восстановления структуры кожи сохранялась полиморфно-клеточная инфильтрация синовиальной оболочки суставных поверхностей, отек ворсин синовиальной оболочки
Гистологические изменения структуры хрящевой и костной ткани суставов		Отмечается новообразованная хрящевая ткань, выстилающая суставные поверхности. Ликвидировались процессы воспаления в околосуставных тканях и красном костном мозге диафизов кости	Отсутствие деструктивных изменений структуры хрящевой и костной ткани суставов	Появились очаги новообразованной хрящевой ткани, сохранялись фиброзные спайки, единичные аномальные очаги хондро- и остеогенеза

Примечание: * – достоверность различий между группами животных при $p < 0,05$; цифровые значения рядом со звездочкой обозначают номер группы, показатель которой достоверно отличается от данного показателя.

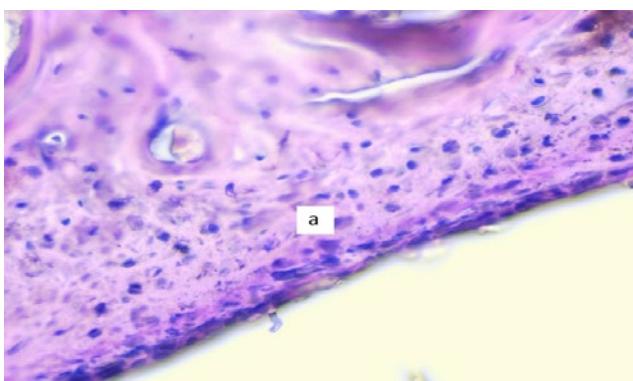


Рис. 1. Суставные поверхности, выстланные новообразованной хрящевой тканью – а (после лечения Линисдик-гидрогелем). Окраска: гематоксилин Майера и эозин, ув. об. 20, ок. 10

В то же время у животных, получавших лечение ВЭ, сохранялись воспалительные изменения в виде отека тканевых структур суставной сумки и полнокровия синовиальной оболочки с отеком ворсин, полиморфно-клеточной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов; набухание интимы артериол и венул, локальное фибриноидное набухание и некроз сосу-

дистой стенки, что соответствует развитию васкулита в области суставов и фибриноидного набухания суставной сумки, разрастания грануляций с резорбцией хряща (рис. 2).

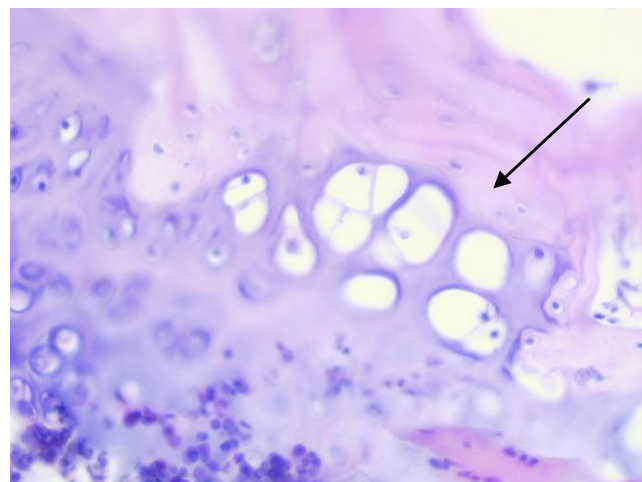


Рис. 2. Пузырчатые хондроциты (указано стрелкой) в области суставного хряща (после лечения Вольтарен Эмульгелем). Окраска и увеличение те же

Бактериологическое исследование суставной поверхности пораженных суставов крыс выявило наличие культуры *Klebsiella pneumoniae* у всех 6 животных 1-й группы (со сформированным артритом, без лечения); у 3 крыс из 10 во 2-й группе (пролеченные ЛГ после развития артрита); у 1 из 10 крыс в 3-й группе (пролеченные ЛГ сразу после инфицирования суставов); у 8 из 10 животных в 4-й группе (пролеченные ВЭ после развития артрита). Во второй группе крыс, пролеченных ЛГ после развития артрита, в сравнении с четвертой группой, пролеченных ВЭ, частота выделения клебсиелл достоверно ниже: $30,0 \pm 14,5\%$ против $80,0 \pm 12,6\%$ ($p < 0,05$). Аналогичная картина прослеживается при сравнении частоты выделения клебсиелл у животных третьей (пролеченные ЛГ сразу после инфицирования суставов) и четвертой группы (пролеченные ВЭ после развития артрита): $10,0 \pm 9,5\%$ против $80,0 \pm 12,6\%$ ($p < 0,05$). В то же время не выявлено достоверных различий между высеваемостью клебсиелл у животных второй и третьей групп: $30,0 \pm 14,5\%$ против $10,0 \pm 9,5\%$ ($p > 0,05$). Следовательно, ЛГ оказывает выраженный антибактериальный эффект в отношении *Klebsiella pneumoniae*.

По данным ПЦР-анализа, *Klebsiella pneumoniae*, выделенные с суставной поверхности, были идентичны исходному штамму клебсиеллы. При этом необходимо отметить, что грибы рода *Candida* не высевались из пораженных суставов крыс, что можно объяснить либо эффективностью нистатина, входящего в состав ЛГ, либо отсутствием возможности для сохранения жизнедеятельности грибов в условиях воспалительного процесса в суставах. Это важно, поскольку на других моделях показано потенцирование *Candida albicans* и *Klebsiella pneumoniae* воспалительных явлений, в частности воспаления энтероцитов на модели клебсиеллезного сепсиса [10].

Заключение. Показана более высокая эффективность местного лечения суставов препаратом ЛГ на модели клебсиеллезно-кандидозного артрита, отличающейся патоморфологическими признаками, характерными для острого, подострого и хронического течения артрита [11].

Полученные в результате проведенного исследования данные могут служить обоснованием к рекомендации ЛГ в качестве терапевтического препарата для топического лечения воспалительных заболеваний суставов. Данные рекомендации являются перспективными для дальнейшего изучения ЛГ, в том числе на клиническом этапе.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета Оренбургского государственного медицинского университета (№ 151 от 19.10.2016).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Белов Б. С., Балабанова Р. М. Реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7-8):63-70. [Belov B. S., Balabanova R. M. Reactive Arthritis: Modern Aspects of Diagnosis and Treatment. *Antibiotiki i Himioterapiya. – Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):63-70. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-63-70>
2. Alušík Š. Reactive, infectious, or postinfectious arthritis? *Vnitr. Lek*. 2022;68(7):449-453.
<https://doi.org/10.36290/vnl.2022.094>
3. Zhong D., Wu C., Zeng X., Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin. Rheumatol*. 2018;37(1):25-34.
<https://doi.org/10.1007/s10067-017-3821-4>
4. Manasson J., Shen N., Garcia Ferrer H. R., Ubeda C., Iraheta I. [et al.]. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):242-254.
<https://doi.org/10.1002/art.4035>
5. Bukharin O. V., Perunova N. B. The role of microbiota in the regulation of homeostasis in the human body during infection. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol*. 2020;97(5):458-466.
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
6. Ларченко Е. Ю., Хонина Т. Г., Шадрин Е. В., Пестов А. В., Чупахин О. Н. [и др.]. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана. *Известия Академии Наук*. 2014;5:1225-1231. [Larchenko E. Yu., Khonina T. G., Shadrina E. V., Pestov A. V., Chupakhin O. N. [et al.]. Pharmacologically active hydrogels based on silicon glycerolates and chitosan. *Izvestiya Akademii Nauk. – Proceedings of the Academy of Sciences*. 2014;5:1225-1231. (In Russ.)].
7. Бухарин О. В., Перунова Н. Б., Иванова Е. В., Данилова Е. И., Челпаченко О. Е. [и др.]. Средство для лечения воспалительных заболеваний суставов. Патент РФ № 2707278, 2019. Бюл. № 33. [Bukharin O. V., Perunova N. B., Ivanova E. V., Danilova E. I., Chelpachenko O. E. [et al.]. A remedy for the treatment of inflammatory joint diseases. RF patent № 2707278, 2019. Bull. № 33. (In Russ.)].
8. Andryuschenko S. V., Zdvizhkova I. A., Perunova N. B., Bukharin O. V. Draft Genome Sequence of *Klebsiella pneumoniae* Strain ICIS-278_PBV, Isolated from the Feces of a Healthy 59-Year-Old Man from Orenburg, Russia. *Genome Announc*. 2018;6(27):e00576-18.
<https://doi.org/10.1128/genomeA.00576-18>
9. Захарова Ю. В. Взаимодействие грибов рода *Candida* с условно патогенными бактериями при ВИЧ-инфекции. *Успехи медицинской микологии*. 2016;15:286. [Zakharova Yu. V. Interaction of *Candida* fungi with conditionally-pathogenic bacteria in HIV infection. *Successes of medical mycology*. 2016;15:286. (In Russ.)].
10. Panpetch W., Phuengmaung P., Hiengrach P., Issara-Amphorn J., Cheibchalard T. [et al.]. *Candida* Worsens *Klebsiella pneumoniae* Induced-Sepsis in a Mouse Model with Low Dose Dextran Sulfate Solution through Gut Dysbiosis and Enhanced Inflammation. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(13):7050. <https://doi.org/10.3390/ijms23137050>
11. García-Arias M., Balsa A., Mola E. M. Septic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2011;25(3):407-421.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.001>

Поступила 30.06.2020

Сведения об авторах:

Челпаченко Ольга Ефимовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований; тел.: 89228046040; e-mail: oech57@gmail.com

Фисенко Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, директор; тел.: 84991343083; e-mail: director@nczd.ru

Данилова Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; тел.: 89619122766; e-mail: danilowa@list.ru

Стадников Александр Абрамович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии; тел.: 8912867914; e-mail: k_histology@orgma.ru

Иванова Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований; тел.: 89619291872; e-mail: walerewna13@gmail.com

Перунова Наталья Борисовна; доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая лабораторией; тел.: 89225553080; e-mail: perunovanb@gmail.com

© Коллектив авторов, 2022

УДК 615:547.466.3:616.379-008.64-056.52

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17097>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С ГАМК-ЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НА МАССУ ТЕЛА, ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОСТЬ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У МЫШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

И. Н. Тюренков^{1, 2}, Д. В. Куркин², Д. А. Бакулин², М. А. Дубровина¹,
Е. Е. Абросимова¹, Н. С. Ковалев¹, В. И. Петров²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным
производством, Волгоград, Российская Федерация

THE EFFECT OF THE DRUGS WITH GABA-ERGIC EFFECT ON BODY WEIGHT, GLUCOSE TOLERANCE AND INSULIN RESISTANCE IN OBESE MICE

Tyurenkov I. N.^{1, 2}, Kurkin D. V.², Bakulin D. A.², Dubrovina M. A.¹,
Abrosimova E. E.¹, Kovalev N. S.¹, Petrov V. I.²

¹ Volgograd State Medical University, Russian Federation

² Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd,
Russian Federation

Приведены результаты оценки влияния ГАМК и её производных на метаболическое состояние мышей, которых содержали в условиях высококалорийной диеты в течение 6 месяцев. Было установлено, что пероральное введение аминалона в течение 4 недель снижало массу тела и улучшало скорость утилизации глюкозы. Полученные результаты дают основание для поиска и разработки лекарственных средств для коррекции нарушений углеводного обмена на основе агонистов ГАМК-А и ГАМК-Б рецепторов.

Ключевые слова: ожирение, диабет, высококалорийная диета, ГАМК

The article presents the results of assessing the effect of GABA and its derivatives on the metabolic state of mice kept on a high-calorie diet for 6 months. It was found that oral administration of aminoron for 4 weeks reduced body weight and improved the glucose utilization rate. The results obtained provide a basis for the search and development of drugs for the correction of carbohydrate metabolism disorders based on agonists of GABA-A and GABA-B receptors.

Keywords: obesity, diabetes, high-calorie diet, GABA

Для цитирования: Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Дубровина М. А., Абросимова Е. Е., Ковалев Н. С., Петров В. И. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С ГАМК-ЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НА МАССУ ТЕЛА, ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОСТЬ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У МЫШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):407-410. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17097>

For citation: Tyurenkov I. N., Kurkin D. V., Bakulin D. A., Dubrovina M. A., Abrosimova E. E., Kovalev N. S., Petrov V. I. THE EFFECT OF THE DRUGS WITH GABA-ERGIC EFFECT ON BODY WEIGHT, GLUCOSE TOLERANCE AND INSULIN RESISTANCE IN OBESE MICE. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):407-410. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17097> (In Russ.)

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ИТТ – инсулиновый тест толерантности

ПТТГ – пероральный тест на толерантность к глюкозе
СД – сахарный диабет
G20 – «Большая двадцатка»