Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине (с клиническим наблюдением)

Д.О. Рожков^{✉1}, ORCID: 0000-0002-0951-5284, e-mail: rozhkov_do@mail.ru

О.Е. Зиновьева¹, ORCID: 0000-0001-5937-9463, e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

И.М. Вихлянцев^{2,3}, ORCID: 0000-0001-6063-6789, e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Г.З. Михайлова², e-mail: mihailova_g@rambler.ru

А.Д. Уланова², ORCID: 0000-0003-2041-1141, e-mail: a-okyeva@yandex.ru

С.С. Попова², e-mail: sp_fh@mail.ru

А.Н. Барин¹, ORCID: 0000-0001-7146-2024, e-mail: mmom-mc@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3

³ Пушкинский государственный естественно-научный институт; 142290, Московская область, Пушкино, проспект Науки, д. 3

Резюме

Боль в спине по совокупности социально-экономических потерь за последние 5 лет вышла на первое место среди причин нетрудоспособности, в связи с чем актуальна проблема быстрого эффективного обезболивания и реабилитации данной многочисленной группы пациентов. В большинстве случаев основными источниками боли в спине являются структуры опорно-двигательного аппарата, а причинами – их микротравматизация вследствие резких неподготовленных движений, длительного пребывания в статическом положении, тяжелого физического труда. Задачей клинко-инструментального обследования является исключение специфических причин дорсалгии. Важно также в доступной форме представить результаты обследования, в частности правильно интерпретировать данные нейровизуализационных методов исследования. Адекватное обезболивание при острой боли в спине, информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания и ранняя двигательная активизация чрезвычайно важны для профилактики перехода физиологического чувства боли в патологический процесс – хронический болевой синдром. При обращении пациента с хронической болью требуется взаимодействие специалистов разного профиля в составе мультидисциплинарной бригады. Кинезиотерапия, эрготерапия, когнитивно-поведенческая терапия – основные методы немедикаментозного лечения боли в нижней части спины. Пациенту рекомендуется поддержание привычного уровня физической активности с последующим его повышением. Необходимо обучить больного правильному выполнению движений в социальной, профессиональной, бытовой сферах, разъяснить, как избегать небезопасных движений, которые могут спровоцировать дорсалгию. В статье представлено наблюдение пациентки с хронической болью в спине. Успех в лечении был достигнут благодаря эффективному обезболиванию с помощью рационального выбора нестероидного противовоспалительного препарата (Дексалгин), локального введения местного анестетика для преодоления кинезиофобии и сочетанию когнитивно-поведенческой терапии, кинезиотерапии, эрготерапии.

Ключевые слова: острая и хроническая скелетно-мышечная боль, опорно-двигательный аппарат, миофасциальный болевой синдром, трансформация миофибриллярного фенотипа, белки саркомерного цитоскелета, нестероидные противовоспалительные препараты, кинезиотерапия, эрготерапия, когнитивно-поведенческая терапия

Для цитирования: Рожков Д.О., Зиновьева О.Е., Вихлянцев И.М., Михайлова Г.З., Уланова А.Д., Попова С.С., Барин А.Н. Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине (с клиническим наблюдением). *Медицинский совет.* 2019;(18):43-50. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-43-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of the management of a patient with a backache (with clinical observation)

Dmitriy O. Rozhkov^{✉1}, ORCID: 0000-0002-0951-5284, e-mail: rozhkov_do@mail.ru

Ol'ga E. Zinov'yeva¹, ORCID: 0000-0001-5937-9463, e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Ivan M. Vikhlyantsev^{2,3}, ORCID: 0000-0001-6063-6789, e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Gul'nara Z. Mikhaylova², e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Anna D. Ulanova², ORCID: 0000-0003-2041-1141, e-mail: a-okyeva@yandex.ru

Svetlana S. Popova², e-mail: sp_fh@mail.ru

Aleksey N. Barinov¹, ORCID: 0000-0001-7146-2024, e-mail: mmom-mc@mail.ru

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

³ Pushchino State Institute of Natural Science; 3, Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow region, 142290, Russian Federation

Abstract

Back pain in terms of socio-economic losses over the past 5 years has come to the first place among the causes of disability, and therefore the problem of rapid effective anesthesia and rehabilitation of this large group of patients is topical. In most cases, the main sources of back pain are the structures of the musculoskeletal system, and the reasons are their microtraumatization due to sudden unprepared movements, prolonged stay in a static position, heavy physical labor. The task of clinical and instrumental examination is to exclude specific causes of dorsalgia. It is also important to present the results of the survey in an accessible form, in particular to correctly interpret the data from neuroimaging research methods. Adequate anaesthesia for acute back pain, informing the patient about the favorable prognosis of the disease and early motor activation are essential to prevent the transition of the physiological feeling of pain into the pathological process - chronic pain syndrome. When dealing with chronic pain, the interaction of specialists of different profiles in the multidisciplinary team is required. Kinesiotherapy, ergotherapy, cognitive-behavioural therapy are the main methods of non-drug treatment of lower back pain. It is recommended that the patient maintains the usual level of physical activity and then increases it. It is necessary to teach the patient to correctly perform movements in the social, professional and domestic spheres, to explain how to avoid unsafe movements that can provoke dorsalgia. The article presents the observation of a patient with chronic back pain. Success in treatment has been achieved through effective anesthesia through rational selection of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Dexalgin), local administration of local anesthetics to overcome kinesophobia, and a combination of cognitive-behavioural therapy, kinesiotherapy, and ergotherapy.

Keywords: acute and chronic musculoskeletal pain, musculoskeletal apparatus, myofascial pain syndrome, myosine phenotype transformation, sarcomeric cytoskeleton proteins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, kinesiotherapy, ergotherapy, cognitive-behavioural therapy

For citation: Rozhkov D.O., Zinov'yeva O.E., Vikhlyantsev I.M., Mikhaylova G.Z., Ulanova A.D., Popova S.S., Barinov A.N. Issues of optimizing the management of patients with back pain (with clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):43-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-43-50.

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

ПРИЧИНЫ И ДИАГНОЗ ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ

Боль в спине – одна из самых частых жалоб пациентов при обращении за медицинской помощью. В течение жизни 86% людей хотя бы однократно испытывали эпизод боли в спине [1].

В 90% случаев эта боль связана с микротравматизацией структур опорно-двигательного аппарата: крестцово-подвздошного сочленения (КПС), паравerteбральных мышц, капсульно-связочного аппарата фасеточного сустава, что позволяет рассматривать ее как скелетно-мышечную или неспецифическую боль, т. к. верифицировать источник ноцицептивной импульсации без инвазивных манипуляций не представляется возможным. В 5% случаев боль в спине может быть вызвана компрессией спинномозгового корешка, грыжевым выпячиванием межпозвоночного диска или гипертрофированной капсулой фасеточного сустава. В качестве специфических причин боли в спине, распространенность которых достигает 5%, рассматриваются травмы позвоночника, воспалительные заболевания соединительной ткани с поражением фасеточных суставов и КПС, новообразования (первичные и метастатические), остеопороз, инфекционные процессы, а также отраженные боли от органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [2–4].

Следует отметить, что назначение обследования для пациентов с болью в нижней части спины должно преследовать цель исключения именно специфического поражения, определяющего врачебную тактику. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба (структурные изменения дисков, фасеточных суставов, связок и др.), выявляемые при рутинном рентгеновском исследовании, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, при отсутствии клинической

картины поражения центральной и периферической нервной системы (миелопатия, радикулопатия), не определяют направление терапии и рассматриваются как находка [5].

Боль в спине продолжительностью до 6 недель принято считать острой, 6–12 недель – подострой, свыше 12 недель – хронической. Хронизация скелетно-мышечной боли отмечается у 23% пациентов, впервые испытавших боль, а у 11% пациентов хроническая боль в спине становится причиной инвалидизации.

В тех случаях, когда длительность болевого синдрома превышает сроки физиологического восстановления тканей, для патогенетического обозначения этого процесса Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) введен термин «ноципластическая боль» [6]. Ноципластическая боль определяется как боль, возникающая в связи с измененной ноцицепцией при отсутствии четких признаков существующего или возможного повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, а также признаков заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы, способных вызвать невропатическую боль. Под измененной ноцицепцией подразумеваются дезадаптивные пластические процессы в нервной (нейропластичность) системе, мышцах (миопластичность) и психике (психопластичность) больного. Вклад каждого из вышеперечисленных компонентов в формирование ноципластической боли варьируется у разных пациентов, что обуславливает ответ на проводимую терапию.

ТЕРАПИЯ БОЛИ В СПИНЕ

В качестве важной составляющей лечебного процесса рассматриваются информирование пациента о доброка-

чественном характере заболевания, интерпретация в доступной форме цели и результатов обследования. Пациенту следует рекомендовать сохранять повседневную, привычную для него физическую активность, ограничив лишь те движения, которые спровоцировали боль или приводят к ее усилению [7]. Приверженность пациента рекомендациям врача в случае острой боли в спине, а следовательно, скорейшее восстановление определяется эффективностью обезболивающей терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к препаратам выбора для купирования болевого синдрома. Терапевтическое действие НПВП связано с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (АК), в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПП) – важнейших продуктов, реализующих воспалительный каскад и формирующих болевые ощущения. Имеются описания трех различных изоферментов ЦОГ (ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3). Противовоспалительный эффект НПВП реализуется при подавлении ЦОГ-2, одновременно происходит подавление физиологической изоформы ЦОГ-1, с чем связано развитие побочных эффектов НПВП. К нежелательным эффектам неселективных НПВП (Н-НПВП) относятся осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: НПВП-гастропатия (язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация и стриктура верхних отделов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ), диспепсия (гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии), НПВП-энтеропатия (сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии, кишечное кровотечение, непроходимость). Прием НПВП может осложнить течение артериальной гипертензии (снижение эффективности антигипертензивных препаратов), способствовать развитию острых кардиоваскулярных нарушений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском (нестабильная стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и т. п.) следует по возможности избегать назначения любых НПВП. Таким образом,

следует назначать НПВП в минимальных эффективных дозах при максимально короткой длительности приема препарата. Преимуществом селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) является относительная безопасность в отношении развития ulcerогенных осложнений. Однако при их использовании возможно развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [8].

Алгоритм назначения НПВП в клинической практике, в соответствии с современной концепцией рационального использования препаратов данной группы, представлен в *таблице 1* [9].

Перед назначением НПВП следует проанализировать имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания для стратификации рисков. Высокая анальгетическая активность, быстрое обезболивание, низкая частота побочных эффектов – требования, предъявляемые к НПВП для лечения острой неспецифической боли в спине. С этой точки зрения заслуживает внимания препарат декскетопрофен (Дексалгин®), в состав которого входит правовращающий энантиомер кетопрофена. Известно два оптических изомера (энантиомера) кетопрофена, однако его анальгетическая активность связана со свойствами только правовращающего энантиомера (декскетопрофена). Препарат Дексалгин® состоит из трометамоловой соли декскетопрофена, которая обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте, а следовательно, более быстрое наступление анальгетического эффекта [10]. Сравнение Дексалгина и кетопрофена в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показало, что Дексалгин более эффективен при острой боли в спине [11]. Мощный и быстронаступающий анальгетический эффект Дексалгина в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости – несомненное преимущество при лечении пациентов с острой болью в спине. Возможности назначения инъекционной и пероральной формы выпуска препарата позволяют использовать его в условиях стационара и амбулаторно.

Анальгетический эффект НПВП, в случаях выраженного миофасциального болевого синдрома, может быть дополнен миорелаксантами центрального действия.

● **Таблица 1.** Алгоритм назначения НПВП, 2018 г. [9]

● **Table 1.** Algorithm for appointing NSAIDs, 2018 [9]

		ССС-риск		
		Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
ЖКТ-риск	Низкий	Любой НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг)	По возможности избегать назначения системно любых НПВП**
	Умеренный	н-НПВП + ИПН, с-НПВП	Целекоксиб* или напроксен* + ИПН***	
	Высокий ЖКТ – риск	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПН***	Целекоксиб + ИПН***	

* Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сут, напроксена – 500 мг/сут. ** Возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. Препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен. *** Для длительной профилактики НПВП-гастропатии у больных с коморбидными заболеваниями, получающих различные фармакологические средства, целесообразно использовать ИПН с минимальным риском лекарственных взаимодействий, такой как пантопразол. Для профилактики развития НПВП-энтеропатии может быть использован ребамипид по 100 мг 3 раза в день курсами по 2 мес.

Иглорефлексотерапия, массаж, постизометрическая релаксация используются как дополнительные методы лечения болевого синдрома, их эффективность не доказана в контролируемых исследованиях.

Информированность пациента, рациональное и эффективное лечение острой неспецифической боли в спине снижают вероятность хронизации болевого синдрома. Вместе с тем следует обращать внимание на выявление факторов риска хронизации боли: длительные вертикальные статические нагрузки, гиподинамия, однообразная физическая активность, избыточный вес, стресс, депрессия, тревога. Важно понимать, что при активном вовлечении пациента в процесс реабилитации, объяснении ему причинно-следственных связей возникновения и хронизации боли большинство неблагоприятных факторов поддаются коррекции. Безусловно, это длительный процесс, требующий от врача профессионализма, знаний в области психологии и психотерапии [12].

Лечение хронического скелетно-мышечного болевого синдрома требует комплексного мультидисциплинарного подхода. Ведущая роль отводится когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ), кинезиотерапии, эрготерапии в сочетании с другими немедикаментозными методами коррекции.

При рецидивирующем течении хронической боли в спине для купирования обострений показано назначение НПВП в сочетании с антидепрессантами и миорелаксантами центрального действия. Максимальная продолжительность приема НПВП, в соответствии с Европейскими рекомендациями лечения хронической неспецифической боли в спине, не должна превышать 3 мес. [13]. Хорошая переносимость, благоприятный профиль безопасности, возможность использования в сочетании с адъювантными анальгетиками позволяют рекомендовать препарат Дексалгин® в комплексной терапии хронической неспецифической боли в спине. Контролируемые исследования показали, что к эффективным адъювантным анальгетикам относятся трициклические, норадренергические и серотонинергические антидепрессанты [14].

Пациенты с хронической дорсалгией в большинстве случаев имеют ошибочные представления о прогнозе заболевания, нередко воспринимая его как неизлечимое. Не получив должной интерпретации результатов проведенных инструментальных исследований, больные боятся прогрессирования выявленных нарушений, необоснованно ограничивая физическую активность. Связь боли с определенными движениями приводит к ошибочному представлению об опасности движений в целом, формируя кинезиофобию, что способствует формированию патологического болевого стереотипа – дезадаптивной нейропластической перестройке систем ЦНС, обеспечивающих регуляцию движений. Цель КПТ – выяснить представления пациента о заболевании, выявить дезадаптивные мысли о течении и прогнозе заболевания, научить адекватно оценивать свои ощущения, преодолеть страх движений при возможных последующих обострениях. Задача врача – сформировать у пациента активную стратегию преодоления боли. При совместном применении

навыков КПТ, кинезиотерапии, эрготерапии удастся достигнуть наилучших результатов в лечении хронической неспецифической боли в спине [15]. Фактически эти нефармакологические методы лечения могут применяться в ведении пациентов с любой локализацией ноципластической боли, но особенно эффективны при ноципластической боли в спине, которой и является хроническая неспецифическая дорсалгия.

Кинезиотерапия включает обучение пациента правильным движениям в профессиональной, социальной и бытовой сферах. Пациент должен научиться избегать движений, провоцирующих и усиливающих боль, сохраняя при этом привычный образ жизни с минимальными ограничениями. Рекомендую тот или другой вид физической активности, следует ориентироваться на индивидуальные предпочтения больного, предшествующий опыт, что позволит сформировать привычку регулярно заниматься лечебной гимнастикой, делать упражнения на рабочем месте, много ходить [16, 17].

Нарушение эргономичности рабочего места пациента в сочетании с длительной гиподинамией в течение рабочего дня, резкие неподготовленные движения приводят к постоянной микротравматизации мышечной ткани, во-первых, из-за постуральной перегрузки, во-вторых, из-за эксцентрических сокращений нетренированных мышц. Исходя из вышеперечисленных фактов, при лечении неспецифической боли в спине необходима терапия, направленная на восстановление и поддержание структуры и функции скелетных мышц, синергичности их сокращений и расслаблений [16, 18]. Комплексы упражнений и программы активной реабилитации, основанные на морфоструктурных особенностях пораженных мышц, позволят увеличить эффективность кинезиотерапии.

В качестве примера представляем следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Т. 53 лет обратилась с жалобами на боль в нижней части спины интенсивностью до 6–7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Боль усиливалась при нахождении в вертикальном положении, а также при ходьбе (в течение 20–30 минут). Эпизодическая боль в поясничном отделе позвоночника беспокоит пациентку в течение 10 лет. Ранее боль возникала после физической нагрузки на садовом участке, для купирования боли пациентка использовала мази с НПВП. На фоне местной терапии болевой синдром регрессировал в течение 3–5 дней. В течение двух лет боли стали ежедневными интенсивностью около 4 баллов по ВАШ, эпизодически усиливаясь до 6–7 баллов. В течение последних месяцев в связи с увеличением времени нахождения за персональным компьютером отметила нарастание интенсивности боли до 5 баллов к концу рабочего дня. По рекомендации массажиста стала 2–3 раза в неделю посещать тренажерный зал, где после подъема штанги боль резко усилилась до 8 баллов, появилась иррадиация боли в ногу до уровня коленного сустава по задней поверхности бедра, отдых в

положении лежа значительно облегчал боль. Врачом по месту жительства был поставлен диагноз «Остеохондроз поясничного отдела позвоночника», назначен Диклофенак 3,0 мл внутримышечно в течение 5 дней, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, рекомендовано исключение всех видов физической активности. На фоне проводимой терапии отмечались уменьшение интенсивности боли до 6–7 баллов, увеличение объема движений. По результатам МРТ выявлены выраженные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, парамедианная грыжа диска L₃-L₄ размером 5 мм с тенденцией к секвестрации. Врачом-рентгенологом рекомендовано хирургическое лечение, в связи с чем пациентка обратилась за консультацией в Клинику нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова к нейрохирургу, который в связи с отсутствием показаний для оперативного лечения направил на консультацию к неврологу. При обследовании не найдены симптомы поражения центральной и периферической нервной системы. Нейроортопедический статус: груднопоясничный правосторонний сколиоз, паравerteбральные мышцы напряжены и болезненны при пальпации, в мышце, выпрямляющей позвоночник, слева определяется резко болезненный тяж с узнаваемым пациентом паттерном боли. Тест Шобера отрицательный, однако пациентка отмечает, что возвращение в исходное положение из наклона вперед приводит к усилению боли. Разгибание и наклон вправо ограничены из-за боли. При проведении пробы Пьедаля выявлен феномен опережения левого КПС, проба Патрика положительна для левого КПС, тест Бонне – Бобровниковой отрицательный. Пальпация проекции левого КПС в положении пациента лежа на животе резко болезненна, боль иррадирует по задней поверхности бедра до уровня коленного сустава. На основании результатов обследования сформулирован клинический диагноз «Хроническая люмбаго-ишиалгия скелетно-мышечного генеза на фоне дисфункции левого крестцово-подвздошного сустава, миофасциального болевого синдрома мышцы, выпрямляющей позвоночник». Назначена терапия Дексалгином 25 мг по одной таблетке 3 раза день (1 таблетка каждые 8 часов).

Тестирование при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявило клинически выраженную тревогу при отсутствии депрессии. Пациентка опасалась, что для ее возраста позвоночник слишком сильно деформирован; заключение МРТ о тенденции к секвестрации грыжи межпозвоночного диска сформировало у нее устойчивое представление о возможности повреждения спинного мозга или спинномозговых корешков, требующего оперативного вмешательства, и риска инвалидизации – таким образом, был выявлен дезадаптивный психопластический процесс, формировавший кинезиофобию как ядро ноципластической боли в спине. Образовательная программа для пациентки включила разъяснение механизма развившейся скелетно-мышечной боли, причины хронизации болевого синдрома, отсутствие показаний для оперативного лечения. Даны рекомендации по сохранению физической активности и необходи-

мости избегать только движения, которые приводят к усилению боли, например использование подставки под левую ногу при чистке зубов (длительное нахождение в позе с наклоном вперед приводило к усилению болевого синдрома). Также пациентке рекомендовано каждые 30–40 минут во время работы вставать и ходить, делать легкую разминку. Обсуждены приемы улучшения эргономики рабочего места (избегать длительной работы с ноутбуком, предпочитая ему работу на стационарном компьютере, отрегулировать высоту расположения монитора, использовать кресло с анатомической поддержкой, подлокотники и др.). С пациенткой проведен сеанс лечебной физкультуры (кинезиотерапии), на котором подобраны упражнения, разъяснена необходимая амплитуда и сила воздействия для коррекции миопластических механизмов формирования ноципластической боли в спине.

Спустя 3 дня на фоне приема Дексалгина интенсивность болевого синдрома уменьшилась до 4 баллов по ВАШ. Пациентка смогла увеличить двигательную активность, не отмечая при этом усиления боли. Однако сохранялись опасения в отношении усиления боли в спине (дезадаптивная психопластичность), в связи с чем пациентка воздерживалась от выполнения рекомендованного комплекса упражнений лечебной гимнастики.

Для верификации ведущего патогенетического ноцицептивного триггера под рентгеновским контролем в левое КПС введено 2,0 мл 0,5%-ного Прокаина. Пациентка отметила регресс иррадирующей боли и локальной болезненности в области левого КПС на 40 минут, однако тянущая боль в поясничном отделе позвоночника сохранялась. Для исключения возможного плацебо-эффекта на следующий день повторно в область левого КПС введено 2,0 мл 0,75%-ного Ропивакаина. Дважды достигнутый регресс болевого синдрома соответствовал продолжительности действия анестетика, что значительно снижает вероятность плацебо-эффекта.

Учитывая сохраняющуюся тупую разлитую боль в поясничной области, воспроизводимо усиливающуюся при пальпации мышцы, выпрямляющей позвоночник, для верификации миофасциального болевого синдрома (МФБС) проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов в зоне триггера. По данным УЗИ подтверждено наличие миофасциального триггера. С целью выявления структурных изменений в скелетной мышце было исследовано состояние основного сократительного белка (миозина) и белков саркомерного цитоскелета (титина и небулина) мышечного волокна. Для этого после подписания информированного согласия выполнена биопсия миофасциального триггера, верифицированного с помощью УЗИ.

При морфологическом исследовании биоптата мышечной ткани не выявлено признаков деструкции и воспалительной инфильтрации. Иммуногистохимическое типирование мышечных волокон выявило трансформацию миозинового фенотипа в сторону увеличения доли мышечных волокон, содержащих «быстрые» тяжелые цепи миозина (ТЦМ) II типа (рис. 1, табл. 2). При этом иммунофлуоресцентный анализ показал достоверное уменьшение раз-

● **Таблица 2.** Иммуногистохимическое типирование изоформ миозина в мышце

● **Table 2.** Immunohistochemical typing of myosin isoforms in muscle

	ТЦМ I		ТЦМ II	
	Контроль	Боль в спине	Контроль	Боль в спине
Доля, %	67	42	33	58
ППС, μm^2	3 412 $\pm$ 46	2 744 $\pm$ 79	3 163 $\pm$ 37	1 571 $\pm$ 72*
Вариабельность, %	10,6	29,7	11,5	38,3

Примечание. ТЦМ I и II – волокна, содержащие тяжелые цепи миозина «медленного» или «быстрого» типа соответственно; ППС – площадь поперечного сечения волокна. Вариабельность рассчитывали как отношение стандартного отклонения к среднему значению площади поперечного сечения. Значимость различий проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. * Площадь поперечного сечения в мышце пациентки, выпрямляющей позвоночник, достоверно отличается от аналогичных значений в контроле, $p < 0,05$.

мера волокон, содержащих «медленные» ТЦМ II типа (табл. 2). Результаты ДСН-гель-электрофореза (рис. 2) выявили снижение содержания титина (T1) и небулина – гигантских белков саркомерного цитоскелета, участвующих в поддержании высокоупорядоченной саркомерной структуры и сократительной способности мышцы. При этом снижение содержания T1 сопровождалось увеличением содержания T2-фрагментов – продуктов деградации T1 вследствие повышенного протеолиза этого белка (рис. 2).

В целом результаты морфологического и морфометрического исследований свидетельствуют о структурно-функциональной перестройке мышцы, вовлеченной в патологический процесс, – дезадаптивной миопластичности при ноципластической боли в спине. Выявленные изменения зависят от уровня физической активности и имеют потенциально обратимый характер [18, 19]. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации режима кинезиотерапии – создания условий для формирования адаптивной миопластичности.

На фоне терапии Дексалгином 25 мг 3 р/сут в течение 5 дней отмечались уменьшение выраженности болевого синдрома до 1–2 баллов по ВАШ, увеличение объема активных движений. Проводимые сеансы КПТ и кинезиотерапии, в сочетании с адекватной анальгезией, позволили преодолеть кинезиофобию. Достигнутый результат позволил ограничить терапию НПВП пятью днями. Кинезиотерапия включала обучение правильному выполнению движений в профессиональной и бытовой сферах, навыкам избегания неподготовленных движений, обсуждение выбора и техники выполняемых упражнений, обучение приемам скандинавской ходьбы. Благодаря системному подходу возросла приверженность к лечебным упражнениям, регрессировал страх в отношении прогрессирования выявленных при МРТ изменений позвоночника и возможной инвалидизации. Через 14 дней лечения (5 дней приема Дексалгина, сеансы лечебной гимнастики и КПТ) отмечен регресс болевого синдрома в покое, при длительной статической нагрузке интенсивность боли не превышает 1–2 баллов, пациентка ежедневно выполняет комплекс лечебных упражнений. Оптимизация эргономики рабочего места позволила уменьшить болевой синдром и увеличить продуктивность работы.

К особенностям данного клинического случая относится сочетание двух патогенетических механизмов формирования хронической скелетно-мышечной (ноципластической) боли в спине: дезадаптивной психоластичности и миопластического процесса в мышце, выпрямляющей позвоночник. Вероятно участие в формировании болевого синдрома у данной пациентки также дезадаптивного нейрорастительного компонента, присутствующего в любом хроническом болевом синдроме в виде

● **Рисунок 1.** Фотографии поперечных срезов мышцы, обработанных по методике иммуногистохимического двойного мечения. Масштаб 100 мкм

● **Figure 1.** Photographs of transverse muscle sections processed using the immunohistochemical double-tagging technique. Scale 100 μm

Яркоокрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим тяжелые цепи миозина «медленного» типа (ТЦМ I). Неяркоокрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим тяжелые цепи миозина «быстрого» типа (ТЦМ II). А. Контроль: доля ТЦМ I составляет 67%. Б. Пациентка: доля ТЦМ I составляет 42%. Окрашивание проведено с использованием антител на ТЦМ I (M8421-2ML, Sigma, USA) и вторичных антител, конъюгированных с AlexaFluor 488 (Invitrogen, USA). Для выявления ТЦМ II использовали антитела (M4276-2ML, Sigma, USA). В этом случае яркоокрашенными были волокна, содержащие ТЦМ II (данные не приведены).

● **Рисунок 2.** Снижение содержания интактного титина-1 (T1) и небулина в мышце, выпрямляющей позвоночник пациентки

● **Figure 2.** Reduction of intact titin-1 (T1) and nebulin in the spinal cord muscle of a patient

1 – контроль; 2 – пациентка. Содержание титина и небулина оценивалось по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина (ТЦМ). T2 – протеолитические фрагменты изоформ интактного T1. ДСН-гель-электрофорез проведен в 2,3%-ном полиакриламидном геле, укрепленном агарозой по методу [21].

измененной ноцицепции [6], однако способов его активизации в настоящее время у нас нет. В качестве источников ноцицептивных импульсаций рассматривались левое КПС и миофасциальная триггерная точка в мышце, выпрямляющей позвоночник. С целью купирования болевого синдрома использован комплексный подход, включавший кинезиотерапию, КПТ, рациональное обезболивание с использованием Дексалгина, лечебно-диагностические инъекции местных анестетиков, позволившие преодолеть кинезиофобию, увеличить приверженность пациентки проводимому лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение скелетно-мышечной боли в спине, особенно хронической, требует от специалистов знаний в таких областях, как неврология, реабилитология, кинезиология, психотерапия, патоморфология. Важно понимать физиологию и патофизиологию боли, знать биомеханические особенности движений в различных отделах позвоноч-

ника, психологические особенности восприятия боли и ее когнитивной оценки. Развитие и углубление фундаментальных знаний о механизмах мышечного сокращения как важнейшей составляющей активного движения, их интеграции с клинической практикой позволяют разрабатывать более эффективные методы профилактики и лечения скелетно-мышечных болевых синдромов. Применение препаратов из группы НПВП с благоприятным профилем безопасности, таких как Дексалгин, способствует быстрому купированию болевого синдрома, повышая доверие пациента к лечению (комплаенс). Сочетанное применение КПТ и кинезиотерапии в случаях хронической неспецифической (ноципластической) боли в спине позволяет значительно улучшить функциональное состояние больного, как физическое, так и психологическое, сократить количество дней нетрудоспособности [20].

Поступила / Received 03.10.2019
Отрецензирована / Review 22.10.2019
Принята в печать / Accepted 27.10.2019

Список литературы

- Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012;379(9814):482-91. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(1):19-22. doi: 10.14412/2074-2711-2009-17.
- Morton L., M. de Bruin, Krajewska M., Whibley D., Macfarlane G.J. Beliefs about back pain and pain management behaviours, and their associations in the general population: A systematic review. *Eur J Pain*. 2019;23(1):15-30. doi: 10.1002/ejp.1285.
- Casser H.-R., Seddigh S., Rauschmann M. Acute Lumbar Back Pain Investigation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):223-234. doi: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Дубинина Т.В., Елисеев М.С. Боль в нижней части спины: распространенность, причины, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):22-26. doi: 10.14412/2074-2711-2011-129.
- Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643.
- van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169-191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
- Shanzana K., Karen L.A., Jaye P.F.C.-D. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4262. doi: 10.3390/ijms20174262.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Коленин С.С., Лила А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;(56):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Neale P.A., Branch A., Khan S.J., Leusch F.D.L. Evaluating the enantiospecific differences of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using an ecotoxicity bioassay test battery. *Sci Total Environ*. 2019;(694):133659. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133659.
- Beltran J., Martin-Mola E., Figuero M. et al. Comparison of Dexametoprolfen Trometamol and Ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharm*. 1998;(38):74-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9882085>.
- Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(51-52):883-890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
- Rossignol M., Arsénault B., Dionne C. et al. An interdisciplinary guideline development process: the Clinic on Low-back pain in Interdisciplinary Practice (CLIP) low-back pain guidelines. *Implement Sci*. 2007;(2):36. doi: 10.1186/1748-5908-2-36.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине и ее лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(2):29-36. doi: 10.14412/2074-2711-2009-35.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32.
- Hayden J.A., van Tulder M.W., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(3):CD000335. doi: 10.1002/14651858.CD000335.pub2.
- Gordon R., Bloxham S. A Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Non-Specific Chronic Low Back Pain. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(2):22. doi: 10.3390/healthcare4020022.
- Goubert D., Van Oosterwijck J., Mira Meeus M., Danneels L. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-Specific Low Back Pain. *Pain Physician*. 2016;19(7):E985-E1000. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzAwNWw3D%3D&journal=99>.
- Mazis N., Papachristou D.J., Zouboulis P. The effect of different physical activity levels on muscle fiber size and type distribution of lumbar multifidus. A biopsy study on low back pain patient groups and healthy control subjects. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(4):459-467. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2009N04A0459>.
- Баринков А.Н., Рожков Д.О. Диагностика и лечение ноципластической скелетно-мышечной боли. *Медицинский алфавит*. 2018;3(27):33-40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36546545>.
- Vikhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*. 2017;9(3):189-199. doi: 10.1007/s12551-017-0266-6.

References

- Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012;379(9814):482-91. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
- Parfenov V.A. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):19-22. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2009-17.
- Morton L., M. de Bruin, Krajewska M., Whibley D., Macfarlane G.J. Beliefs about back pain and pain management behaviours, and their associations in the general population: A systematic review. *Eur J Pain*. 2019;23(1):15-30. doi: 10.1002/ejp.1285.
- Casser H.-R., Seddigh S., Rauschmann M. Acute Lumbar Back Pain Investigation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):223-234. doi: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Dubinina T.V., Eliseev M.S., Dubinina T.V., Eliseyev M.S. Low back pain: prevalence, causes,

- diagnosis, treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):22-26. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-129.
6. Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643.
 7. van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
 8. Shanzana K., Karen L.A., Jaye P.F.C.-D. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4262. doi: 10.3390/ijms20174262.
 9. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., Alekseeva L.I., Abuzarova G.R., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Kopenkin S.S., Lila A.M., Lapina T.L., Novikova D.S., Popkova T.V., Rebrov A.P., Skorobogatikh K.V., Chichasova N.V. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
 10. Neale P.A., Branch A., Khan S.J., Leusch F.D.L. Evaluating the enantiospecific differences of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using an ecotoxicity bioassay test battery. *Sci Total Environ*. 2019;694:133659. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133659.
 11. Beltran J., Martin-Mola E., Figuero M. et al. Comparison of Dexametoprolfen Trometamol and Ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharm*. 1998;38(7):74–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9882085>.
 12. Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(51-52):883–890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
 13. Rossignol M., Arsenault B., Dionne C. et al. An interdisciplinary guideline development process: the Clinic on Low-back pain in Interdisciplinary Practice (CLIP) low-back pain guidelines. *Implement Sci*. 2007;2(2):36. doi: 10.1186/1748-5908-2-36.
 14. Podchufarova E.V. Back pain and its treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):29-36. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2009-35.
 15. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):25-32. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-32.
 16. Hayden J.A., van Tulder M.W., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;3(3):CD000335. doi: 10.1002/14651858.CD000335.pub2.
 17. Gordon R., Bloxham S. A Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Non-Specific Chronic Low Back Pain. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(2):22. doi: 10.3390/healthcare4020022.
 18. Goubert D., Van Oosterwijck J., Mira Meeus M., Danneels L. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-Specific Low Back Pain. *Pain Physician*. 2016;19(7):E985-E1000. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzAwNw%3D%3D&journal=99>.
 19. Mazis N., Papachristou D.J., Zouboulis P. The effect of different physical activity levels on muscle fiber size and type distribution of lumbar multifidus. A biopsy study on low back pain patient groups and healthy control subjects. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(4):459-467. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2009N04A0459>.
 20. Barinov A.N., Rozhkov D.O. Diagnostics and treatment of nociplastic musculoskeletal pain. *Meditinsky Alfavit = Medical Alphabet*. 2018;3(27):33-40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36546545>.
 21. Vikhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*. 2017;9(3):189-199. doi: 10.1007/s12551-017-0266-6.

Информация об авторах:

Рожков Дмитрий Олегович, заведующий 1-м неврологическим отделением, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Зиновьева Ольга Евгеньевна, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Вихлянцева Иван Милентьевич, д. биол. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пушкинский государственный естественно-научный институт»; 142290, Московская область, Пушкино, проспект Науки, д. 3; e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Михайлова Гульнара Зульфатовна, к. биол. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Уланова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: a-okuneva@yandex.ru

Попова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: sp_fh@mail.ru

Баринев Алексей Николаевич, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Information about the authors:

Dmitriy O. Rozhkov, the head of the 1st neurological department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russia

Ol'ga E. Zinov'yeva, Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia

Ivan M. Vikhlyantsev, Dr. of Sci. (Bio), Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pushchino State Institute of Natural Sciences»; 3, Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Gul'nara Z. Mikhaylova, Cand. of Sci. (Bio), Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Anna D. Ulanova, junior researcher, Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: a-okuneva@yandex.ru

Svetlana S. Popova, junior researcher, Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: sp_fh@mail.ru

Aleksey N. Barinov, associate professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia