## ACTPAXAHCKИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

# АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

#### Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

TOM 16 No 3

ACTPAXAHb - 2021

Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований

## ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

#### Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 16 No 3

ASTRAKHAN – 2021

## **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНА**Л 2021 Том 16 № 3

#### Редакционная коллегия

#### Председатель

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

#### Заместители председателя

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань) М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

#### Главный редактор

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

#### Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва) С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва) Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь) В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа) А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

К. ВЫ ЕЦКИИ – MD, MM, профессор (Венгрия) Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКАРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань) М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

н.но. капитопова – доктор медицинских наук, профессор (малаизия Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург) В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук, профессор (петрахан.)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва) Д.Л. ТЕПЛЫЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Москва)

В. ЮРИШИЧ - MD, PhD, профессор (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

#### Ответственный секретарь - О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60575 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций 20.01.2015

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2021 Caйт http://www.astmedj.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем. Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте http://elibrary.ru

#### ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL 2021 Volume 16 No 3

#### **Editorial Board**

#### Chairman

O.A. BASHKINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

#### Vice Chairman

KH.M. GALIMZYANOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan) M.A. SAMOTRUEVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

#### **Editor-in-Chief**

O.V. RUBALSKY - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

#### **Members of Editorial Board**

V.A. ALESHKIN - Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow) S.S. AFANAS'EV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow) D.V. BAZHENOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver) V.SH. VAGAPOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A. VERECZKEY - MD, MA, Professor (Hungary)

E.A. VOROPAEVA - Doctor of Biological Sciences (Moscow) I.L. DAVYDKIN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

N.A. DAYKHES - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.A. DZHUMAGAZIEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L.V. DIKAREVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO - Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine) S.A. ZURNADZHAN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

N.V. KOSTENKO - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.YA. LEDYAEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

U. MARTIN - PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER - MD, MS, Professor (Luxembourg) V.N. NIKOLENKO - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.M. NIKULINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

I.N. POLUNIN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan) O.S. POLUNINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. POPOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.KH. SAYFULLIN - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L. STOJANOVICH - MD, PhD, Professor (Serbia)

E.N. STREL'TSOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.L. TEPLY - Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN - Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

I.N. TYURENKOV - Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA - Doctor of Medical Sciences (Moscow)

V. JURISIC - MD, PhD, Professor (Serbia)

N.D. YUSHCHUK - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

#### Executive Editor - O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Media registration certificate PI № FS77-60575 dated 20.01.2015

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2021

Site http://www.astmedj.ru

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site http://elibrary.ru

#### СОДЕРЖАНИЕ

<b>НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ</b> О.И. Гуменюк, А.Н. Максикова, Д.А. Мишанина, Н.А. Протопопова, Ю.В. Черненков, Р.Д. Мустафин, В.В. Кутуков, М.Я. Ледяев	
Факторы риска развития опухолей молочной железы	
и яичников у девочек-подростков.	6
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
А.А. Баландин, В.А. Баландин, Л.М. Железнов, И.А. Баландина	
Морфологические проявления нейродегенеративных изменений в коре головного мозга	
и мозжечка человека в старческом возрасте с использованием	
глиального кислого фибриллярного белка и нейронспецифической енолазы	14
А.О. Овчинникова, С.В. Михальченко, А.В. Жестков, А.В. Лямин	
Анализ микробиоты влагалища ВИЧ-инфицированных женщин	
в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки	23
О.В. Петрова, О.И. Мурыгина, Д.М. Никулина,	
С.А. Шашин, А.Л. Полухина, Л.Г. Малахова, Д.Г. Тарасов	
Значение определения чувствительности	2.4
тромбоцитов в клинической практике	34
О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, Е.А. Попов,	
<b>Д.М. Никулина, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов</b> Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией	41
Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией	<del>4</del> 1
А.В. Поокопии, Е.Е. круглов, Ю.В. Мякишеви, А.В. Сегооини, Д.Н. Ломакин, А.А. Редкозубов, И.Н. Гаврилов	
Клинические, лабораторные и эпидемиологические собенности течения	
геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов	
из организованных коллективов на территории Среднего Поволжья	47
А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева,	
Н.Ф. Мясоедов, О.А. Башкина, М.А. Самотруева	
Влияние глипролинов на сывороточный уровень нейротрофического	
фактора мозга (BDNF) в условиях «социального» стресса	57
наблюдение из практики	
Л.Г. Тарасова, О.Н. Чабанова	
Случай туберкулеза у ВИЧ-инфицированного ребенка	6.1
и отсутствие приверженности к лечению у матери с ВИЧ-инфекцией	04
Некролог о Халиле Мингалиевиче Галимзянове	70
HDADIAA OGODMARING OTATRIX	70
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	/2

#### **CONTENTS**

SCIENTIFIC REVIEWS	
O.I. Gumenyuk, A.N. Maksikova, D.A. Mishanina, N.A. Protopopova,	
Yu.V. Chernenkov, R.D. Mustafin, V.V. Kutukov, M.Ya. Ledyaev	
Risk factors of breast tumor and ovarian tumor in adolescent girls.	6
ORIGINAL INVESTIGATIONS	
A.A. Balandin, V.A. Balandin, L.M. Zheleznov, I. A. Balandina	
Morphological manifestations of neurodegenerative changes in the human cerebral cortex	
and cerebellum in old age using glial acid fibrillar protein and neuron-specific enolase	14
A.O. Ovchinnikova, S.V. Mikhal'chenko, A.V. Zhestkov, A.V. Lyamin	
Analysis of vaginal microbiota of HIV-infected women according	
to the presence or absence of pregravid preparation.	23
O.V. Petrova, O.I. Murygina, D.M. Nikulina, S.A. Shashin,	
A.L. Polukhina, L.G. Malakhova, D.G. Tarasov	2.4
The value of determining the sensitivity of platelets in clinical practice.	34
O.V. Petrova, D.K. Tverdokhlebova, E.A. Popov,	
<i>D.M. Nikulina, S.A. Shashin, D.G. Tarasov</i> Relationship of blood type and rhesus factor with a new coronavirus infection	41
A.V. Podkopay, E.E. Kruglov, Yu.V. Myakisheva, A.V. Segodina,	41
D.N. Lomakin, A.A. Redkozubov, I.N. Gavrilov	
Clinical, laboratory and epidemiological features of hemorrhagic fever	
with renal syndrome in pacients from organized collectives in the Middle Volga region	47
A.L. Yasenyavskaya, A.A. Tsibizova, L.A. Andreeva,	т/
N.F. Myasoedov, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva	
The effect of glyprolines on serum level of brain neurotrophic factor (BDNF)	
under conditions of "social" stress.	57
OBSERVATION FROM PRACTICE	
L.G. Tarasova, O.N. Chabanova	
Case of tuberculosis in HIV-infected child and lack of adherence	
to treatment in a mother with HIV infection	64
Obituary about Khalil Mingalievich Galimzyanov	70
ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES	72

Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 6–13. Astrakhan Medical Journal. 2021. Vol. 16, no. 3. P. 6–13.

#### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 618.11:618.19]-006-035.2-053.6-055.25(045)

doi: 10.17021/2021.16.3.6.13

#### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ молочной железы и яичников у девочек-подростков

\*Ольга Игоревна Гуменюк<sup>1</sup>, Алина Николаевна Максикова<sup>2</sup>, Дарья Александровна Мишанина<sup>3</sup>, Надежда Алексеевна Протопопова<sup>4</sup>, Юрий Валентинович Черненков<sup>5</sup>, Роберт Дамерович Мустафин<sup>6</sup>, Владимир Владимирович Кутуков<sup>7</sup>, Михаил Яковлевич Ледяев<sup>8</sup>

1, 2, 3, 4, 5 Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

6,7 Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>8</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

¹saroshum@mail.ru

<sup>2</sup>lina40197@yandex.ru

<sup>3</sup>mishanina.d@gmail.com

<sup>4</sup>protopopowanad@yandex.ru

<sup>5</sup>chernenkov64@mail.ru

<sup>6, 7</sup>post@astgmu.ru

<sup>8</sup>kafdetbol@gmail.com

Аннотация. Обобщены сведения из научной литературы о факторах риска развития опухолей яичников и молочной железы у девочек подросткового возраста. К основным факторам риска возникновения опухолей яичников относят воздействие тератогенов и гормональные нарушения, а опухолей молочных желез - гинекологические и эндокринные заболевания, наследственную предрасположенность. Кроме того, вероятность формирования опухолей репродуктивной системы у девочекподростков определяется образом их жизни и состоянием окружающей среды.

Ключевые слова: девочки-подростки, репродуктивная система, опухоли яичника, опухоли молочной железы.

Для цитирования: Гуменюк О. И., Максикова А. Н., Мишанина Д. А., Протопопова Н. А., Черненков Ю. В., Мустафин Р. Д., Кутуков В. В., Ледяев М. Я. Факторы риска развития опухолей молочной железы и яичников у девочек-подростков // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. C. 6–13

#### SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

#### RISK FACTORS OF BREAST TUMOR AND OVARIAN TUMOR IN ADOLESCENT GIRLS

Ol'ga I. Gumenyuk<sup>1</sup>, Alina N. Maksikova<sup>2</sup>,

Dar'ya A. Mishanina<sup>3</sup>, Nadezhda A. Protopopova<sup>4</sup>,

Yuriy V. Chernenkov<sup>5</sup>, Robert D. Mustafin<sup>6</sup>, Vladimir V. Kutukov<sup>7</sup>, Mikhail Ya. Ledyaev<sup>8</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>6,7</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>8</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

\* © Гуменюк О.И., Максикова А.Н., Мишанина Д.А., Протопопова Н.А.,

Черненков Ю.В., Мустафин Р.Д., Кутуков В.В., Ледяев М.Я., 2021

<sup>1</sup>saroshum@mail.ru <sup>2</sup>lina40197@yandex.ru <sup>3</sup>mishanina.d@gmail.com <sup>4</sup>protopopowanad@yandex.ru <sup>5</sup>chernenkov64@mail.ru <sup>6,7</sup>post@astgmu.ru <sup>8</sup>kafdetbol@gmail.com

**Abstract.** Information from the scientific literature on risk factors for ovarian and breast tumours in adolescent girls is summarized. The main risk factors for ovarian tumours include exposure to teratogens and hormonal disorders, and mammary glands include gynecological and endocrine diseases, a hereditary predisposition. In addition, the likelihood of the formation of reproductive tumours in adolescent girls is determined by their lifestyle and environmental conditions.

**Keywords:** adolescent girls, reproductive system, ovarian tumours, breast tumours.

*For citation:* Gumenyuk O. I., Maksikova A. N., Mishanina D. A., Protopopova N. A., Chernenkov Yu. V., Mustafin R. D., Kutukov V. V., Ledyaev M. Ya. Risk factors of breast tumor and ovarian tumor in adolescent girls. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 6–13 (In Russ.).

Согласно классификации, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2003 г., среди опухолей и опухолевидных образований яичников, наиболее часто встречающихся в детском возрасте, выделяют следующие:

- 1) опухолевидные процессы: параовариальные кисты; функциональные кисты яичников (фолликулярная киста, киста желтого тела); эндометриоидные кисты яичников;
  - 2) герминогенные опухоли яичников: тератомы (зрелые и незрелые); дисгерминомы;
  - 3) истинные эпителиальные опухоли: серозные цистаденомы; муцинозные цистаденомы;
  - 4) гонадобластомы;
  - 5) опухоли стромы полового тяжа;
  - 6) липидоклеточные опухоли [1, 2, 3].

В структуре доброкачественных заболеваний молочных желез выделяют патологические состояния: ювенильную фиброаденому, кисты, фиброзно-кистозную мастопатию, филлоидную цистосаркому (доброкачественную), гемангиомы, гамартомы, опухоли, обусловленные травмой молочной железы, внутрипротоковые папилломы, эктазии протоков. Среди доброкачественных опухолей молочных желез в подростковом возрасте встречается фиброаденома, частота диагностики которой по данным различных авторов составляет от 4 до 63 % [4, 5, 6]. В собственном исследовании фиброаденома была диагностирована в 0,2 % случаев [7].

Злокачественные опухоли молочных желез (рак, саркома) в детском и подростковом возрасте встречаются сравнительно редко. Примерно за столетний период (с 1888 по 1977 гг.) в мире было диагностировано 74 случая карциномы молочных желез у девочек-подростков [8].

В связи с широким внедрением перинатальной ультразвуковой диагностики появилась возможность выявлять опухоли репродуктивных органов у плодов и новорожденных [9, 10]. Развитие кист яичников у плодов ассоциировано с высоким содержанием хорионического гонадотропина при гестозах у матери. В некоторых случаях кисты могут достигать значительных размеров, осложняя течение родов. К факторам риска развития опухолей репродуктивной системы у плодов и новорожденных девочек также относятся: гинекологические и акушерские заболевания матерей (кисты и истинные опухоли яичников), воздействие тератогенов (физические, химические, биологические) [9, 10, 11, 12].

У девочек опухоли яичников весьма часто возникают в период полового созревания, когда усиливается выработка гонадотропного гормона, оказывающего стимулирующее действие на функцию яичников, которые еще не достигли своей зрелости [11].

Среди доброкачественных опухолей яичников у девочек встречаются ретенционные образования: фолликулярные кисты, кисты желтого тела, эндометриоидные кисты. Ретенционные кисты диагностируются в подростковом возрасте с частотой от 40 до 70 %, к факторам риска их развития относят различные нарушения гормональной регуляции [11, 13, 14, 15, 16, 17]. Помимо нейрогуморальных нарушений фактором риска развития опухолевого процесса яичников могут стать хронические воспалительные заболевания яичников. Так, Н.Н. Шевченко с соавторами отмечает, что в 33 % случаев опухолевидные образования возникали на фоне хронической герпетической инфекции,

в 76 % – на фоне инфекций, вызванных микоплазмой, хламидией, трихомонадой, в 35 % – выявлена микст-инфекция [17].

Герминогенные опухоли из первичных зародышевых клеток, обладающих политопностью у девочек-подростков, диагностируются в 21–60 % и в половине случаев бывают злокачественными [11]. Пик заболеваемости герминогенными опухолями яичников приходится на старт пубертата, когда происходит интенсивный рост организма [16].

Опухоли яичников являются частой причиной состояния «острого живота» у девочек подрост-кового возраста и основанием для госпитализаций в хирургический стационар. По данным лапароскопических исследований наиболее часто, до 40 % случаев, встречаются параовариальные кисты [10, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Истинные опухоли, кистомы, диагностируются гораздо реже – в 13,6 % случаев [13, 14, 15, 18].

Группу риска по развитию опухолей яичников формируют дети и подростки, перенесшие операционные вмешательства на брюшной полости и области малого таза в период, предшествующий менархе, что существенно влияет на работу нейроэндокринной системы. В результате нарушений нейроэндокринной регуляции в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники» в работе женских половых органов происходит сбой, проявляющийся в дисфункции менструального цикла, которая является одним из факторов риска развития опухолей матки и яичников [11, 22].

Кроме того, существуют и социально-бытовые факторы развития опухолей яичников: влияние окружающей среды (экологические факторы), курение, нерациональное питание с преобладанием продуктов fast-food, переработанного красного мяса, длительное пребывание в состоянии стресса [22].

Заболевания молочных желез диагностируются с раннего возраста, их частота увеличивается в пубертатном периоде, в котором преобладают доброкачественные заболевания подобного рода [25].

Факторы, определяющие состояние окружающей среды и образ жизни, являются наиболее существенными экзогенными факторами риска развития злокачественных заболеваний молочных желез. Речь идет о качестве атмосферного воздуха, питьевой воды, структуре и качестве питания, условиях труда и обучения, быта и отдыха, уровне психосоциального стресса, а также овредных привычках (курение, алкоголизм и т.д.).

К эндогенным факторам риска возникновения злокачественных заболеваний молочных желез относятся: соматические, гинекологические, эндокринные и психические заболевания, травмы, особенно молочных желез, наследственность [23].

При изучении причин возникновения патологического процесса в молочных железах многие авторы обнаруживают их связь с гинекологическими заболеваниями (гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз и др.), при которых весьма часто возникает гиперэстрогения [21, 26, 27]. Кроме того, некоторые исследователи ассоциируют развитие заболеваний молочных желез, особенно дисгормональных дисплазий (мастопатий), с патологией печени, желчевыводящих путей [19].

Ряд авторов выявил взаимосвязь заболеваний молочных желез и щитовидной железы [7, 28]. Риск развития маммологической патологии увеличивает гиперинсулиемия, часто сопутствующая ожирению, гиперпролактинемия [29, 30].

Особую группу риска по формированию патологии молочных желез составляют девочки подросткового возраста с ранним наступлением менархе (в 11 лет и ранее), особенно на фоне ожирения [23].

Сегодня доказано, что длительный стресс и другие экзогенные факторы, например, ионизирующее излучение, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, наркомания), избыточное потребление животных жиров и легкоусвояемых углеводов, вносят значительный вклад в развитие заболеваний молочной железы, в частности, злокачественных новообразований [31, 32].

Рак молочной железы является самой распространенной патологией у лиц женского пола старше 20 лет. По данным различных авторов, в 10–30 % случаев рака молочной железы имеется связь с наследственными факторами. Наиболее хорошо изученными являются гены BRCA1 и BRCA2, мутации которых в 30 % случаев приводят к развитию этого заболевания [23, 31]. Исследователи указывают на наличие корреляции между развитием рака молочной железы и такими синдромами, как синдром Линча (наследственный рак толстой кишки без полипоза), синдром Ли-Фраумени (повышенный риск определенных типов рака), болезнь Коуден (формирование доброкачественных опухолей внутренних органов), ювенильный паппиломатоз [33].

К факторам риска развития рака относят дисплазию молочных желез, причем этот риск значительно возрастает при пролиферативных формах (особенно с атипией) дисплазий. Доказано, что пролиферативная активность эпителия молочной железы варьирует в зависимости от степени дифференцировки долек. Так, высокий уровень пролиферативной активности наблюдается в недифференциро-

ванных дольках 1 типа в молочных железах молодых нерожавших женщин. В клетках, составляющих дольки 1 типа, скорость клеточной пролиферации выше в 3 раза, чем в дольках 2 типа и в 10 раз выше, чем в дольках 3 типа [20, 34].

В последнее годы появились исследования, доказывающие, что пирсинг сосков является фактором риска как инфекционного мастита, так и злокачественных заболеваний молочных желез, в том числе рака [35, 36, 37].

Длительное время считалось, что ткань молочной железы стерильна, но работы последних лет доказали, что орган имеет свой специфический микробиом. В ткани здоровых молочных желез в различные периоды жизни женщины обнаруживаются протеобактерии, фирмикуты и другие микроорганизмы. В пораженной злокачественным процессом железе количество этих бактерий резко снижается. Нарушение микробиома молочной железы, как и кишечника, отмечается при нерациональной антибиотикотерапии, значительном употреблении животного жира и простых углеводов [38].

Сегодня доказано, что онкогенные штаммы вируса папилломы человека могут быть причиной развития рака не только шейки матки, но и молочной железы [39]. Для снижения риска возникновения онкологических заболеваний репродуктивных органов во многих странах мира в Национальный календарь профилактических прививок вводится обязательная вакцинация от вируса папилломы человека девочек и мальчиков в 11–12-летнем возрасте. Доказана экономическая и социальномедицинская эффективность вакцинаций против вируса папилломы человека детей, вступивших в пубертат [24, 40]. В Российской Федерации данная вакцинация входит только в региональные календари прививок или проводится на коммерческой основе.

Таким образом, к наиболее изученным причинам развития опухолей репродуктивных органов у девочек подросткового возраста относятся эндогенные (наследственная предрасположенность и дисфункция эндокринных органов) и экзогенные (вредные привычки, нерациональное питание, воздействие ионизирующего излучения, стресс, микроорганизмы) факторы риска. Большинство описанных факторов управляемы. Все вышесказанное обусловливает необходимость повсеместного внедрения в учебный и досуговый процесс обучения детей и подростков основ здорового образа жизни, регулярного профилактического осмотра репродуктивной системы, рационального подхода к антибиотикотерапии, внесения в Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против вируса папилломы человека.

#### Список источников

- 1. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Богданова Е. А., Колтунов И. Е., Смаль Т. А., Шутков А. Ю. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков // Проблемы репродукции. 2016. № 2. С. 73–77.
- 2. Адамян Л. В., Богданова Е. А., Сибирская Е. В., Колтунов И. Е. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. Т. 69, № 4. С. 8–26.
- 3. Уварова Е. В., Немченко О. И. Опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков // Гинекология. 2007. Т. 9, № 5. С. 4-15.
- 4. Травина М. Л., Ресненко А. Б. Доброкачественное увеличение молочных желез у детей // Consilium medicum. Педиатрия. 2011. № 2. С. 45–47.
- 5. Травина М. Л., Попов А. Г., Попов С. А., Куликова Е. В. Клиническая классификация заболеваний и состояний молочных желез у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 4. С. 385–390.
- 6. Травина М. Л., Поляева Т. Ю. Подростковая маммология // Consilium Medicum. Педиатрия. 2010. № 4. С. 68–73.
- 7. Гуменюк О. И., Черненков Ю. В., Эйберман А. С., Кунина А. В., Кунина С. В. Состояние молочных желез у девочек-подростков г. Саратова и области // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 898–901.
- 8. Ashikdri H., Jun M. Y., Farrow J. H. Breast carcinoma in children and adolescents // Clin. Bull. 1977. no. 7. P. 55–62.
- 9. Демидов В. Н., Машинец Н. В. Осложненное течение кист яичника у плода и их ультразвуковая диагностика // Акушерство и гинекология. 2012. № 8-2. С. 85–89.
- 10. Марухно Н. И., Шапкин В. В., Черныш А. Н., Голиченко Т. Н., Вилисова Л. В. Кисты яичников у новорожденных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. № 3. С. 85–88.
- 11. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Колтунов И. Е., Шарков С. М., Шуткова А. Ю., Тарбая Н. О. Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в практике детского гинеколога // Детская хирургия. 2016. Т. 20, № 6. С. 320–322.
- 12. Чундокова М. А., Коколина В. Ф., Голоденко Н. В., Залихин Д. В., Левитская М. В., Мокрушина О. Г., Кашко О. В. Диагностика и лечение опухолевидных образований яичников у новорожденных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 1. С. 70–72.

- 13. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Яцык С. П., Гераськина С. Г. Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения // Педиатрическая фармакология. 2014. № 4. С. 23–28.
- 14. Адамян Л. В., Поддубный И. В., Глыбина Т. М., Федорова Е. В. Лапароскопия при кистах яичника и брюшной полости у девочек. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 104 с.
- 15. Сибирская Е. В., Адамян Л. В., Яцык С. П., Гераськина С. Г. Абдоминальный болевой синдром у девочек при опухолях и опухолевидных образованиях придатков матки // Российский педиатрический журнал. 2015. № 3. С. 54–59.
  - 16. Тюляндин С. А. Герминогенные опухоли яичников. Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 1. С. 52–61.
- 17. Шевченко Н. Н., Ульянова И. Л., Зайцева Н. А. Выбор тактики лечения девочек и девушек-подростков при опухолях и опухолевидных образований яичников с целью сохранения репродуктивной функции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2004. № 3. С. 39–42.
- 18. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Короткова С. А. Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований придатков матки у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 2. С. 18–19.
- 19. Демидов С. М., Лисовская Т. В., Сарапульцев П. А., Крохина К. Б., Тихомирова О. В. Характеристика морфологических изменений в печени и гормонального статуса у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. № 3. С. 89–95.
- 20. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Письмо Минздрава РФ от 7.11.2018 г. № 15-4/10/2-7235. URL: http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath\_398.pdf.
- 21. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / под ред. Радзинского В. Е.. М.: StatusPraesens, 2017. 345 с.
- 22. Мень Т. Х., Поляков В. Г., Алиев М. Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // Онкопедиатрия. 2014. № 31. С. 7–12.
- 23. Рожкова Н. И., Боженко В. К., Каприн А. Д. Маммология. Национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 496 с.
- 24. Рудакова А. В., Харит С. М., Лялина Л. В., Лисянская А. С., Проценко С. А., Михеева И. В., Усков А. Н., Лобзин Ю. В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочекподростков в Российской Федерации // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 6. С. 494–500.
- 25. Травина М. Л., Винярская И. В., Попов А. Г. Распространенность болезней молочной железы у девочек г. Москвы // Российский педиатрический журнал. 2016. Т. 16, № 5. С.298–302.
- 26. Сергиенко М. Ю. Дисгормональные заболевания молочных желез в период становления репродуктивной системы и комбинированные оральные контрацептивы // Таврический медико-биологический вестник. 2011. Т. 14, № 3. С. 225–228.
- 27. Сухарева Е. А., Пономарева Л. А. Характеристика заболеваний молочных желез у девушек-подростков, обратившихся в маммологический кабинет поликлиники // Опухоли женской репродуктивной системы. 2013. № 1-2. С. 40–44.
- 28. Юнусов А. А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин // Международный эндокринологический журнал. 2014. № 8 (64). С. 100–106.
- 29. Высоцкая И. В., Дэпюи Т. И., Летягин В. П. Влияние повышения уровня пролактина на развитие гиперпластических процессов молочных желез и возможности их медикаментозной коррекции // Эндокринология. 2016. № 3. С. 29–36.
- 30. Picon-Ruiz M., Morata-Tarifa C., Valle-Goffin J. J., Friedman E. R., Slingerland J. M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 95, no. 67. P. 378–397.
  - 31. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2013. № 916. С. 626–627.
- 32. Широкова И., Прожерина Ю. Рак молочной железы: взгляд экспертов // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016. № 10. С. 53-58.
- 33. Черствой Е. Д., Кравцов А. В., Фурманчук А. В. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. Классификация, морфология, гистогенез, молекулярная биология. Минск : Асар, 2002. 400 с.
- 34. Russo J., Hu Y. F., Silva I. D., Russo I. H. Cancer risk related to mammary gland structure and development // Microsc. Res. Tech. 2001. Vol. 52, no. 2. P. 204.
- 35. Kapsimalakou S., Grande-Nagel I., Simon M. Breast abscess following piercing: A case report and review of the literature // Archives of Gynecology. 2010. Vol. 282, no. 6. P. 623–626.
- 36. Lewis C. G., Wells M. K., Jennings W. C. Mycobacterium fortuitum breast infection following nipple piercing, mimicking carcinoma // Breast J. 2004. Vol. 10, no. 4. P. 363–365.
- 37. Trupiano J. K., Sebak B. A., Goldfarb J., Levy L. R., Hall G. S., Procop G. W. Mastitis due to Mycobacterium abscessus after body piercing // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 33. P. 131–134.
- 38. Fernandez M. F., Reina-Perez I., Astorga J. M., Rodriguez-Carrillo A., Plaza-Diaz J., Fontana L. Breast cancer and Its Relationship with the Microbiota // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018. Vol. 15, no. 8. 1747.
- 39. Khodabandehlow N., Mostafaei S., Etemadi A., Ghasemi A., Payandeh M., Hadifar S., Norooznezhad A. H., Kazemnejad A., Moghoofei M. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins // BMC Cancer. 2019. Vol. 19 (1). Article number: 61.

40. Баранов А. А., Плакида А. В., Намазова-Баранова Л. С., Семенов М. А., Илюшина О. В., Гурецкий Е. В., Федосеенко М. В., Рудакова А. В. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России // Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 2. С. 101–110.

#### References

- 1. Adamyan L. V., Sibirskaya E. V., Bogdanova E. A., Koltunov I. E., Smal' T. A., Shutkov A. Yu. Benign tumors and tumor-like formations of the ovaries in children and adolescents. Problemy reproduktsii = Reproduction problems. 2016; (2): 73–77. (In Russ.).
- 2. Adamyan L. V., Bogdanova E. A., Sibirskaya E. V., Koltunov I. E. Clinical picture and diagnosis of benign tumors and tumor-like formations of the ovaries in girls. Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Reproductive health of children and adolescents. 2016; 69 (4): 8–26. (In Russ.).
- 3. Uvarova E. V., Nemchenko O. I. Tumors and tumor-like formations of the ovaries in children and adolescents. Ginekologiya = Gynecology. 2007; 9 (5): 4–15. (In Russ.).
- 4. Travina M. L., Resnenko A. B. Benign enlargement of mammary glands in children. Consilium medicum. Pediatriya = Consiliummedicum. Pediatrics. 2011; (2): 45–47. (In Russ.).
- 5. Travina M. L., Popov A. G., Popov S. A., Kulikova E. V. Clinical classification of diseases and conditions of the mammary glands in children and adolescents. Voprosy sovremennoy pediatrii = Questions of modern pediatrics. 2016; 15 (4): 385–390. (In Russ.).
- 6. Travina M. L., Polyaeva T. Yu. Adolescent Mammology. Consilium Medicum. Pediatriya = Consilium Medicum. Pediatrics. 2010; (4): 68–73. (In Russ.).
- 7. Gumenyuk O. I., Chernenkov Yu. V., Eyberman A. S., Kunina A. V., Kunina S. V. The condition of the mammary glands in adolescent girls in the city of Saratov and the region. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7 (4): 898–901. (In Russ.).
  - 8. Ashikdri H., Jun M. Y., Farrow J. H. Breast carcinoma in children and adolescents. Clin. Bull. 1977; (7): 55–62.
- 9. Demidov V. N., Mashinets N. V. Complicated course of fetal ovarian cysts and their ultrasound diagnosis. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2012; (8-2): 85–89. (In Russ.).
- 10. Marukhno N. I., Shapkin V. V., Chernysh A. N., Golichenko T. N., Vilisova L. V. Ovarian cysts in newborns. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal. 2005; (3): 85–88. (In Russ.).
- 11. Adamyan L. V., Sibirskaya E. V., Koltunov I. E., Sharkov S. M., Shutkova A. Yu., Tarbaya N. O. Tumors and tumor-like formations of the uterus in the practice of a pediatric gynecologist. Detskaya khirurgiya = Children's surgery. 2016; 20 (6): 320–322. (In Russ.).
- 12. Chundokova M. A., Kokolina V. F., Golodenko N. V., Zalikhin D. V., Levitskaya M. V., Mokrushina O. G., Kashko O. V. Diagnosis and treatment of tumor-like formations of the ovaries in newborns. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky. 2009; 87 (1): 70–72. (In Russ.).
- 13. Adamyan L. V., Sibirskaya E. V., Yatsyk S. P., Geras'kina S. G. Abdominal pain in girls associated with gynecological pathology: errors in diagnosis and treatment. Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology. 2014; (4): 23–28. (In Russ.).
- 14. Adamyan L. V., Poddubnyy I. V., Glybina T. M., Fedorova E. V. Laparoscopy for ovarian and abdominal cysts in girls. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 104 p. (In Russ.).
- 15. Sibirskaya E. V., Adamyan L. V., Yatsyk S. P., Geras'kina S. G. Abdominal pain syndrome in girls with tumors and tumor-like formations of the uterine appendages. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal. 2015; (3): 54–59. (In Russ.).
- 16. Tyulyandin S. A. Germ cell tumors of the ovaries. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology. 2006; 7 (1): 52–61. (In Russ.).
- 17. Shevchenko N. N., Ul'yanova I. L., Zaytseva N. A. The choice of treatment tactics for girls and adolescent girls with tumors and tumor-like formations of the ovaries in order to maintain reproductive function. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal. 2004; (3): 39–42. (In Russ.).
- 18. Adamyan L. V., Sibirskaya E. V., Korotkova S. A. Diagnosis and treatment of tumors and tumor formations of the uterus in girls. Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Reproductive health of children and adolescents, 2016; (2): 18–19. (In Russ.).
- 19. Demidov S. M., Lisovskaya T. V., Sarapul'tsev P. A., Krokhina K. B., Tikhomirova O. V. Characterization of morphological changes in the liver and hormonal status in patients with dishormonal breast diseases. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2006; (3): 89–95. (In Russ.).
- 20. Benign breast dysplasia. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 7.11.2018 no. 15-4/10/2-7235. URL: http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath 398.pdf.
- 21. Radzinskiy V. E., ed. Breast medicine and gynecological diseases. Moscow: StatusPraesens; 2017. 345 p. (In Russ.).
- 22. Men' T. Kh., Polyakov V. G., Aliev M. D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. On-kopediatriya = Oncopediatrics. 2014; (31): 7–12. (In Russ.).
- 23. Rozhkova N. I., Bozhenko V. K., Kaprin A. D. Mammalogy.National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 496 p. (In Russ.).

- 24. Rudakova A. V., Kharit S. M., Lyalina L. V., Lisyanskaya A. S., Protsenko S. A., Mikheeva I. V., Uskov A. N., Lobzin Yu. V. Pharmacoeconomic aspects of vaccination against papillomavirus infection of adolescent girls in the Russian Federation. Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology. 2017; 14 (6): 494–500. (In Russ.).
- 25. Travina M. L., Vinyarskaya I. V., Popov A. G. The prevalence of breast diseases in girls in Moscow. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian pediatric magazine. 2016; 16 (5): 298–302. (In Russ.).
- 26. Sergienko M. Yu. Dyshormonal diseases of the mammary glands during the formation of the reproductive system and combined oral contraceptives. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin. 2011; 14 (3): 225–228. (In Russ.).
- 27. Sukhareva E. A., Ponomareva L. A. Description of breast diseases of adolescent girls applied to breast office polyclinics. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the reproductive system. 2013; (1-2): 40–44. (In Russ.).
- 28. Yunusov A. A. Thyroid homoeostasis and reproductive hormonal disorders in women. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal = International Endocrinology Journal. 2014; (8 (64)): 100–106. (In Russ.).
- 29. Vysotskaya I. V., Depyui T. I., Letyagin V. P. The effect of increased prolactin levels on the development of hyperplastic processes of the mammary glands and the possibility of their medical correction. Endokrinologiya = Endocrinology. 2016; (3): 29–36. (In Russ.).
- 30. Picon-Ruiz M., Morata-Tarifa C., Valle-Goffin J. J., Friedman E. R., Slingerland J. M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. CA Cancer J. Clin. 2017; 95 (67): 378–397.
- 31. Byulleten' Vsemirnoy organizatsii zdravookhraneniya [Bulletin of the World Health Organization], 2013; (916): 626–627. (In Russ.).
- 32. Shirokova I., Prozherina Yu. Mammary gland cancer: expert view. Remedium. Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhniki = Remedium. 2016; (10): 53–58. (In Russ.).
- 33. Cherstvoy E. D., Kravtsov A. V., Furmanchuk A. V. Tumors and tumor-like processes in children. Classification, morphology, histogenesis, molecular biology. Minsk: Asar; 2002. 400 p. (In Russ.).
- 34. Russo J., Hu Y. F., Silva I. D., Russo I. H. Cancer risk related to mammary gland structure and development. Microsc. Res. Tech. 2001; 52 (2): 204.
- 35. Kapsimalakou S., Grande-Nagel I., Simon M. Breast abscess following piercing: A case report and review of the literature. Archives of Gynecology. 2010; 282 (6): 623–626.
- 36. Lewis C. G., Wells M. K., Jennings W. C. Mycobacterium fortuitum breast infection following nipple piercing, mimicking carcinoma. Breast J. 2004; 10 (4): 363–365.
- 37. Trupiano J. K., Sebek B. A, Goldfarb J., Levy L. R., Hall G. S., Procop G. W. Mastitis due to mycobacterium abscessus after body piercing. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 131–134.
- 38. Fernandez M. F., Reina-Perez I., Astorga J. M., Rodriguez-Carrillo A., Plaza-Diaz J., Fontana L. Breast cancer and Its Relationship with the Microbiota. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15 (8): 1747.
- 39. Khodabandehlow N., Mostafaei S., Etemadi A., Ghasemi A., Payandeh M., Hadifar S., Norooznezhad A. H., Kazemnejad A., Moghoofei M. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. BMC Cancer. 2019; 19 (1), Article number: 61.
- 40. Baranov A. A., Plakida A. V., Namazova-Baranova L. S., Semenov M. A., Ilyushina O. V., Guretskiy E. V., Fedoseenko M. V., Rudakova A. V. Analysis of the economic and socio-demographic burden of HPV-associated diseases and the cost-effectiveness of vaccination against HPV in Russia. Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology. 2019; 16 (2): 101–110. (In Russ.).

#### Информация об авторах

- *О.И. Гуменюк*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия.
- **А.Н. Максикова**, студентка, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия.
- **Д.А. Мишанина**, студентка, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия.
- *Н.А. Протопопова*, студентка, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия.
- **Ю.В. Черненков**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия.
- **Р.Д.** Мустафин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **В.В. Кутуков**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- *М.Я. Ледяев*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

#### Information about the authors

- *O.I. Gumenyuk*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.
  - A.N. Maksikova, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.
  - **D.A.** *Mishanina*, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.
  - N.A. Protopopova, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.
- *Yu.V. Chernenkov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.
- *R.D. Mustafin*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *V.V. Kutukov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
  - M. Ya. Ledyaev, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 28.04.2021; одобрена после рецензирования 06.09.2021; принята к публикации 22.09.2021.

The article was submitted 28.04.2021; approved after reviewing 06.09.2021; accepted for publication 22.09.2021.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья УДК 616.831.711-053.88/9-091.8 doi: 10.17021/2021.16.3.14.22

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛИАЛЬНОГО КИСЛОГО ФИБРИЛЛЯРНОГО БЕЛКА И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ

 $^{*}$ Анатолий Александрович Баландин $^{1}$ , Владимир Александрович Баландин $^{2}$ ,

**Лев Михайлович Железнов<sup>3</sup>, Ирина Анатольевна Баландина<sup>4</sup>** <sup>1, 2, 4</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия <sup>3</sup>Кировский Государственный медицинский университет, Киров, Россия

¹balandinnauka@mail.ru

<sup>2</sup>balandin.ru@mail.ru

<sup>3</sup>lzm-a@mail.ru

<sup>4</sup>balandina ia@mail.ru

Аннотация. Работа основана на результатах гистологического и иммуногистохимического исследований, выполненных на секционном материале 87 трупов (41 мужчина и 46 женщин). Весь изученный материал был разделен на две группы: 39 умерших молодого возраста (20 мужчин и 19 женщин, погибших в возрасте 23–27 лет) и 48 умерших старческого возраста (23 мужчины и 25 женщин, скончавшихся в возрасте 70-76 лет). Проведен сравнительный анализ морфологических характеристик тканей коры головного мозга и мозжечка. При иммуногистохимическом исследовании образцов использовали панель антител к глиальному фибриллярному кислому белку и нейронспецифической енолазе. Установлено, что с возрастом появляются нейродегенеративные изменения в исследованных тканях мозга: трансформация формы нейронов и укорочение их отростков, появление клеток-теней. В коре головного мозга, как и мозжечка, с возрастом отмечается разрастание иммунопозитивной к глиальному фибриллярному кислому белку астроглии. Количество иммунопозитивных к нейронспецифической енолазе нейронов в молодом и старческом возрасте в коре головного мозга не имеет статистически значимого различия. В коре мозжечка выявлено уменьшение числа иммунопозитивных к белку нейронспецифической енолазы тел клеток Пуркинье (р < 0,01). Таким образом, установленная закономерность возрастной изменчивости цитоархитектоники коры головного мозга и мозжечка представляет интерес для диагностической и лечебной работы, а данная морфологическая картина в старческом возрасте может служить эквивалентом нормы.

*Ключевые слова:* глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), нейронспецифическая енолаза (NSE), кора головного мозга, кора мозжечка, астроглия, иммуногистохимия, клетки Пуркинье.

**Для цитирования:** Баландин А. А., Баландин В. А., Железнов Л. М., Баландина И. А. Морфологические проявления нейродегенеративных изменений в коре головного мозга и мозжечка человека в старческом возрасте с использованием глиального кислого фибриллярного белка и нейронспецифической енолазы // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 14–22.

14

<sup>\* ©</sup> Баландин А.А., Баландин В.А., Железнов Л.М., Баландина И.А., 2021

Original article

## MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF NEURODEGENERATIVE CHANGES IN THE HUMAN CEREBRAL CORTEX AND CEREBELLUM IN OLD AGE USING GLIAL ACID FIBRILLAR PROTEIN AND NEURON-SPECIFIC ENOLASE

Anatoliy A. Balandin<sup>1</sup>, Vladimir A. Balandin<sup>2</sup>, Lev M. Zheleznov<sup>3</sup>, Irina A. Balandina<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 4</sup>Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia

<sup>1</sup>balandinnauka@mail.ru

<sup>2</sup>balandin.ru@mail.ru

³lzm-a@mail.ru

<sup>4</sup>balandina\_ia@mail.ru

Abstract. The work is based on the results of histological and immunohistochemical studies performed on the sectional material of 87 corpses (41 men and 46 women). All the material studied was divided into two groups: 39 young deaths (20 men and 19 women who died at the age of 23-27 years) and 48 older deaths (23 men and 25 women who died at the age of 70-76 years). A comparative analysis of morphological characteristics of cerebral cortex and cerebellum tissues was carried out. In an immunohistochemical analysis of the samples, a panel of antibodies to glial fibrillar acid protein and neuron-specific enolase was used. It was established that with age neurodegenerative changes appear in the studied brain tissues: the transformation of the shape of neurons and shortening of their processes, the appearance of shadow cells. In the cerebral cortex, like the cerebellum, the growth of astroglia immunopositive to glial fibrillar acid protein is noted with age. The number of immunopositive NSE neurons at young and old age in the cerebral cortex has no statistically significant difference. A decrease in the number of Purkinje cell bodies immunopositive to the NSE protein (p < 0.01) was detected in the cerebellar cortex. Thus, the established pattern of age-related variability of cytoarchitectonics of the cortex of the large brain and cerebellum is of interest for diagnostic and therapeutic work, and this morphological picture in old age can serve as the equivalent of the norm.

*Keywords:* glial fibrillar acid protein (GFAP) and neuron-specific enolase (NSE), cerebral cortex, cerebellar cortex, astroglia, immunohistochemistry, Purkinje cells.

*For citation:* Balandin A. A., Balandin V. A., Zheleznov L. M., Balandina I. A. Morphological manifestations of neurodegenerative changes in the human cerebral cortex and cerebellum in old age using glial acid fibrillar protein and neuron-specific enolase. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 14–22. (In Russ.).

**Введение.** Информация о закономерностях процессов старения большого мозга многие десятилетия вызывает живой интерес у ученых и врачей различных специальностей, чьей задачей является поиск путей активации адаптивно-компенсаторных возможностей организма. В ходе таких исследований установлено, что в основе старения нервной системы лежат нейродегенеративные изменения, проявляющиеся в уменьшении числа тел нейронов и разрастании макроглии [1, 2].

Для понимания морфогенеза с целью развития методологических подходов к лечению и профилактике двигательных и когнитивных расстройств, которые, как показывает медицинская практика, неслучайно сопровождают друг друга, принципиальное значение имеет изучение морфологических особенностей коры головного мозга и мозжечка человека в старческом возрасте [3]. Исследование параметров структур мозга, их работы и процессов взаимодействия является одной из важных проблем современной нейронауки [4].

Во множестве работ, посвященных вопросам профилактики и лечения различных заболеваний, отмечено диагностическое значение нейроспецифических белков: глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и нейронспецифической енолазы (NSE) как маркеров процессов острых поражений при патологии в мозговом веществе [5, 6, 7, 8]. При этом следует заметить, что изменение их экспрессии в тканях мозга в возрастном аспекте изучено крайне скудно.

**Цель:** оценить морфологические проявления нейродегенеративных изменений в коре головного мозга и мозжечка человека в старческом возрасте с использованием глиального фибриллярного кислого белка и нейронспецифической енолазы.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в танатологическом отделении ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» в период 2018—2019 гг. с опорой на результаты гистологического и иммуногистохимического исследований коры головного мозга и мозжечка. Изучали аутопсийный материал коры головного мозга и мозжечка 87 человек (41 мужчина и 46 женщин). Исследуемый материал разделили на две группы: в 1 группу были включены 39 умерших молодого возраста (20 мужчин и 19 женщин, погибших в возрасте 23—27 лет), во 2 группу − 48 умерших старческого возраста (23 мужчины и 25 женщин, скончавшихся в возрасте 70—76 лет). На проведение исследования было получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (№ 10 от 22.11.2017 г.).

Погибших включали в исследование на основании следующих критериев: причина смерти – травмы или ранения груди и/или живота (отсутствие при этом каких-либо механических повреждений головы); анамнестические данные погибших, исключающие патологию центральной и периферической нервной системы, а также наркотическую и алкогольную зависимость; давность смерти, не превышающая 24—36 ч; хранение трупов до исследования в одинаковых условиях при температуре +2°C; отсутствие макроскопических признаков патологии ткани большого мозга, выявляемых при заборе материала.

Для исследования были взяты фрагменты ткани в наиболее «стратегически важных участках» большого мозга: центральных частях предцентральной извилины и нижней полулунной дольке мозжечка. Данный выбор продиктован тем, что в предцентральной извилине берет свое начало пирамидный путь, ответственный за произвольные движения [9, 10]. Нижняя полулунная долька мозжечка участвует в контроле как двигательных, так и когнитивных функций [11, 12].

Аутопсийный материал фиксировали в 10 % растворе формалина, забуференного по Лилли (pH =7,2), в течение 24 ч. Материал промывали в проточной воде в течение 30 мин, а затем подвергали обезвоживанию и заливке в парафин по схеме: спирт 60 % - 2 ч, спирт 70 % - 2 ч, спирт 96 % - 2 ч, спирт + ксилол (1:1) - 2 ч, ксилол + парафин (1:1) - 2 ч, парафин (первичная заливка)  $56 \degree C - 2$  ч, парафин (повторная заливка)  $56 \degree C - 1$  ч. После заливки кусочков в парафиновые блоки на ротационном микротоме изготавливали гистологические срезы толщиной 4–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, методом Ниссля (по Снесареву), по Ван Гизону.

При иммуногистохимическом исследовании образцов использовали панели антител к GFAP и NSE. Использовали концентрированные первичные моноклональные антитела к протеинам GFAP и NSE («LabVision», США), рабочее разведение 1:100, систему визуализации KP50L («Diagnostic Bio Systems», США). Парафиновые срезы наклеивали на предметные стекла с адгезивным полилизиновым покрытием («Thermo Scientific», «Menzel-Glaser Polysine® Slides»  $25 \times 75 \times 1,0$  mm, «Gerhard Menzel, GmbH», Германия).

Для восстановления антигенных детерминант после формалиновой фиксации депарафинизированные срезы подвергали нагреванию: срезы помещали в 0,01 М цитратный буфер (рН=6,0) и кипятили в течение 20-30 мин, затем – в трис-буфер (рН=7,5) на 5 мин, обрабатывали 0,3 % раствором пероксида водорода (пероксидазный блок), после чего проводили инкубацию с первичными антителами в течение 10-30 мин во влажной камере. Перед использованием концентрированные антитела разводили растворителем антител («Primary Antibody Diluent», «Diagnostic Bio Systems», США) в титре 1:100 согласно инструкции фирмы-производителя антител. При иммуногистохимических исследованиях использовали позитивные контроли, рекомендованные фирмой-производителем. Затем срезы трехкратно промывали в трис-буфере, после чего подвергали экспозиции со вторичными антителами (мышиные и кроличьи биотинилированные антитела, «Diagnostic Bio Systems», США) в течение 10 мин, промывали в трис-буфере, обрабатывали конъюгированным с пероксидазой стрептавидином в течение 10 мин и подвергали окрашиванию DAB+ (3,3'-диаминобензидин, «Diagnostic Bio Systems», США) в течение 1–2 мин, не допуская появления фонового окрашивания. Промывали в 2–3 порциях дистиллированной воды в течение 10-15 мин и докрашивали гематоксилином Майера. Срезы заключали в канадский бальзам. При просмотре препаратов на светооптическом уровне антигенпозитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания цитоплазмы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического приложения AtteStat 64. Вычисляли средние арифметические величины (М) и их стандартные ошибки (m) для каждой группы. В связи с нормальным распределением данных при проведении дисперсионного анализа был использован t-критерий Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Исследование показало наличие у лиц старческого возраста признаков дегенеративных изменений нейронов в ткани как коры головного мозга, так и мозжечка. В коре головного мозга до 30 % тел нейронов имеют нечеткие контуры, утолщенные и

укороченные отростки. Ядра таких клеток имеют бледное, иногда неравномерное окрашивание. Как правило, такие ядра находятся в состоянии кариорексиса и занимают эксцентрическое положение. Визуализируются участки разрежения нервной ткани. В подавляющем большинстве полей зрения встречаются клетки-тени: нейроны с бедно-окрашенной цитоплазмой, деформированными контурами мембранной цитоплазмы и ядром без ядрышка. В коре мозжечка лиц старческого возраста нейродегенеративные изменения при гистологическом исследовании особенно ярко просматриваются в клетках Пуркинье. В этом возрасте чаще встречаются клетки неправильной формы, с короткими, уходящими в молекулярный слой отростками. В некоторых таких клетках отростки отсутствовали вообще. Ядра в клетках Пуркинье, как правило, не визуализируются и также имеют эксцентрическое положение в цитоплазме нейрона. В исследованиях, проведенных ранее, учеными выявлены схожие морфологические изменения в глубоких структурах головного мозга при старении [13].

Значительные изменения с возрастом происходят не только в нейронах, но и в глиальных клетках коры головного мозга и мозжечка. У лиц старческого возраста иммуногистохимическое исследование с использованием антител к GFAP показало выраженное разрастание астроглии. Полученные данные укладываются в общую картину возрастной нейродегенерации, свидетельствующую о количественном изменении соотношения нейрон/астроцит в пользу глии, в других изучаемых ранее участках головного мозга [14, 15]. Также можно отметить тот факт, что в коре головного мозга визуализируются преимущественно перистые астроциты – клетки с крупными телами и хорошо ветвящимися отростками. При этом в коре мозжечка выявлены радиальные астроциты, тела которых слабо просматриваются, отростки почти не ветвятся и уходят далеко в молекулярный слой коры. В сравнении с этим у лиц молодого возраста отростки астроцитов выглядят значительно тоньше в диаметре и проникают в менее глубокие отделы молекулярного слоя коры (рис. 1—4).

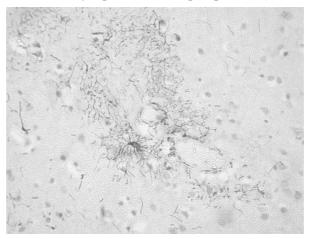


Рис. 1. Фрагмент ткани предцентральной извилины у мужчины 28 лет, экспрессия GFAP в единичных астроцитах и их немногочисленных отростках (увеличение × 200)

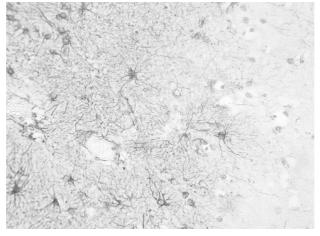


Рис. 2. Фрагмент ткани предцентральной извилины у мужчины 76 лет, экспрессия GFAP в телах астроцитах и их многочисленных отростках (возрастной астроцитоз) (увеличение × 200)

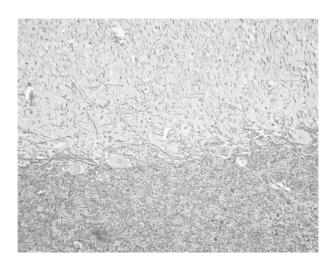


Рис. 3. Фрагмент ткани нижней полулунной дольки у женщины 26 лет, отростки GFAP-позитивной астроглии в молекулярном слое (увеличение  $\times$  80)

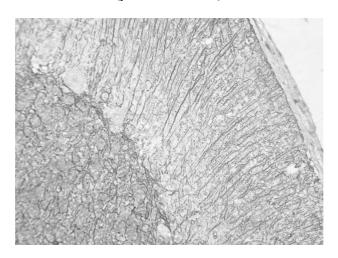


Рис. 4. Фрагмент ткани полулунной дольки у женщины 77 лет, разрастание GFAP-позитивной астроглии в обоих слоях коры (увеличение × 80)

Астроциты взаимодействуют с аксонами и дендритами нейрональных клеток, будучи идеальными кураторами и регулировщиками как синаптической активности нейронов, так и функционирования гематоэнцефалического барьера, а их эндотелиальная функция напрямую влияет на работу сосудистых эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла. Такая тесная связь между астроцитами и нейронами является важнейшим условием, необходимым для поддержания гомеостаза мозга не только при его нормальной работе, но и при различных патологических процессах. Их трансформация и разрастание свидетельствуют о нарушении гематоэнцефалического барьера и попытках запуска компенсаторных ресурсов ткани [14, 16, 17].

При иммуногистохимическом исследовании с использованием NSE были получены следующие результаты. В коре головного мозга между образцами лиц молодого и старческого возраста в наблюдаемой картине статистически значимых различий не выявлено. В молодом возрасте количество иммунопозитивных клеток составило  $89,40 \pm 1,94$  %, в старческом возрасте  $-87,21 \pm 2,03$  % (t=0,78; p>0,05). Отмечаются слабо и умеренно выраженная экспрессия NSE в телах нейронов коры головного мозга. В коре мозжечка, напротив, отмечается выраженная динамика снижения экспрессии NSE с возрастом. Так, в молодом возрасте в большинстве тел клеток Пуркинье обнаружена экспрессия этого белка  $-79,30 \pm 1,21$  %, в то время как в старческом возрасте количество иммунопозитивных к NSE клеток Пуркинье заметно меньше  $-67,70 \pm 1,41$  % (t=6,24; p<0,01) (рис. 5-7).

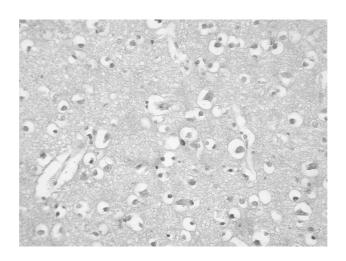


Рис. 5. Фрагмент ткани предцентральной извилины у женщины 68 лет, NSE (увеличение × 100)

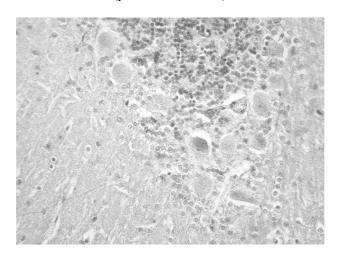


Рис. 6. Фрагмент ткани полулунной дольки у мужчины 30 лет, иммунопозитивные к NSE тела клеток Пуркинье (увеличение  $\times$  100)

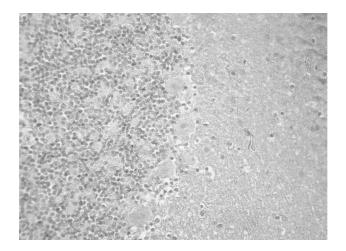


Рис. 7. Фрагмент ткани полулунной дольки у мужчины 74 лет, иммунонегативные к NSE тела клеток Пуркинье (увеличение  $\times$  100)

Так как NSE является важным белком при дегенеративных и регенеративных процессах нервной системы, а также обладает нейротрофическими свойствами, необходимыми для выживания

клеток центральной нервной системы, снижение концентрации этого маркера с возрастом объясняет тот факт, что пациенты старческого возраста более предрасположены к хроническим воспалительным процессам, протекающим в нервной ткани, а их компенсаторные ресурсы значительно слабее при повреждениях мозга по сравнению с лицами молодого возраста [18, 19, 20].

**Заключение.** Исследование показало, что использование методов иммуногистохимии возможно для определения изменений цитоархитектоники коры головного мозга и мозжечка в старческом возрасте, оно расширяет научное представление о возрастных особенностях центральной нервной системы.

К старческому возрасту отмечается трансформация GFAP-позитивных астроцитов, приводящая к увеличению их клеточного пула в коре как головного мозга, так и мозжечка. В коре головного мозга количество иммунопозитивных к нейронспецифической енолазе нейронов в молодом и старческом возрасте не имеет статистически значимого различия. В коре мозжечка количество иммунопозитивных к нейронспецифической енолазе клеток Пуркинье от молодого к старческому возрасту уменьшается (р < 0,01).

#### Список источников

- 1. Гудков А. Б., Демин А. В. Особенности постурального баланса у мужчин пожилого и старческого возраста с синдромом страха падения // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25, № 1. С. 166–170.
- 2. Иржанова А. А., Супрун Н. Г. Проблемы социальной адаптации пожилых людей в посттрудовой период // Гуманитарные научные исследования. 2015. Т. 52, № 12. С. 219–222.
- 3. Архипова О. В. Обучение как условие успешной адаптации пожилых людей в стационарных условиях // Актуальные проблемы психологического знания. 2011. Т. 19, № 2. С. 99–105.
- 4. Ефимова О. И., Балабан П. М., Хайтович Ф. Е. Новые подходы к молекулярному картированию мозга: трехмерная циклическая иммуногистохимия и оптическое просветление // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. Т. 68, № 6. С. 747–758. doi:10.1134/S0044467718060059.
- 5. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries // Neuroscience Letters. 2014. no. 565. P. 7–13. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.055.
- 6. Chaves M. L., Camozzato A. L., Ferreira E. D., Piazenski I., Kochhann R., Dall'Igna O., Mazzini G. S., Souza D. O., Portela L. V. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients // Journal Neuroinflammation. 2010. no. 7. article number: 6. doi: 10.1186/1742-2094-7-6.
- 7. Hajduková L., Sobek O., Prchalová D., Bílková Z., Koudelková M., Lukášková J., Matuchová I. Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid A Normative Study // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. 379071. doi: 10.1155/2015/379071.
- 8. Schindler C. R., Lustenberger T., Woschek M., Störmann P., Henrich D., Radermacher P., Marzi I. Severe Traumatic Brain Injury (TBI) Modulates the Kinetic Profile of the Inflammatory Response of Markers for Neuronal Damage // Journal of Clinical Medicine. 2020. Vol. 9, no. 6. P. 1667. doi: 10.3390/jcm9061667.
- 9. Бернштейн, Н. А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2011. Т. 90, № 6. С. 4–10.
- 10. Королев А. А. Функциональная анатомия нисходящих двигательных систем в норме и при формировании спастического пареза // Фундаментальные исследования. 2013. № 3-1. С. 92–96.
- 11. Mariën P., Borgatti R. Language and the cerebellum // Handbook of Clinical Neurology. 2018. no. 154. P. 181–202. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4.
- 12. Schmahmann J. D. The cerebellum and cognition // Neuroscience Letters. 2019. no. 688. P. 62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005.
- 13. Сальков В. Н., Худоерков Р. М., Воронков Д. Н., Иванов М. В. Морфометрические изменения нейроглии в черном веществе головного мозга человека при старении и болезни Паркинсона // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. Т. 24, № 4. С. 26–30.
- 14. Павлов А. В., Пронин Н. А., Сучков Д. И., Тараканов П. В. Иммуногистохимическая характеристика возрастных изменений астроцитов в медиальных ядрах сосцевидных тел гипоталамуса человека // Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 4. С. 417–424. doi:10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.
- 15. Румянцева Т. А., Пожилов Д. А., Варенцов В. Е., Москаленко А. В. Возрастные особенности экспрессии GFAP и DCX в обонятельных луковицах и ростральном миграционном потоке у крыс // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7, № 2. С. 69–75.
- 16. Mederos S., González-Arias C., Perea G. Astrocyte–Neuron Networks: A Multilane Highway of Signaling for Homeostatic Brain Function // Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2018. no. 10. P. 45. doi: 10.3389/fnsyn.2018.00045.
- 17. Singh S., Joshi N. Astrocytes: inexplicable cells in neurodegeneration // International Journal of Neuroscience. 2017. Vol. 127, no. 3. P. 204–209. doi: 10.3109/00207454.2016.1173692.
- 18. Зенков Н. К., Меньшикова Е. Б., Шкурупий В. А. Старение и воспаление // Успехи современной биологии. 2010. Т. 130, № 1. С. 20–37.
- 19. Alvis B. D., Hughes C. G. Physiology Considerations in Geriatric Patients //Anesthesiology Clinics of North America. 2015. Vol. 33, no. 3. C. 447–456. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.003.

20. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N. L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection // Brain Sciences. 2018. Vol. 8, no. 2. P. 33. doi: 10.3390/brainsci8020033.

#### References

- 1. Gudkov A. B., Demin A. V. Features of postural balance in elderly and senile men with fear of falling syndrome. Uspekhi gerontologii = Advances in gerontology. 2012; 25 (1): 166–170. (In Russ.).
- 2. Irzhanova A. A., Suprun N. G. The problem of social adaptation of elderly people in postremoval period. Gumanitarnye nauchnye issledovaniya = Humanitarian research. 2015; 52 (12): 219–222. (In Russ.).
- 3. Arhipova O. V. Training as a condition for successful adaptation of elderly people in stationary conditions. Aktual'nye problemy psikhologicheskogo znaniya = Actual problems of psychological knowledge. 2011; 19 (2): 99–105. (In Russ.).
- 4. Efimova O. I., Balaban P. M., Khaytovich F. E. New approaches to molecular imaging of the brain: 3D cyclic immunohistochemistry and optical clearing. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = Neuroscience and Behavioral Physiology. 2018; 68 (6): 747–758. doi:10.1134/S0044467718060059. (In Russ.).
- 5. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries. Neuroscience Letters. 2014; 565: 7–13. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.055.
- 6. Chaves M. L., Camozzato A. L., Ferreira E. D., Piazenski I., Kochhann R., Dall'Igna O., Mazzini G. S., Souza D. O., Portela L. V. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. Journal Neuroinflammation. 2010; 7: article number: 6. doi:10.1186/1742-2094-7-6.
- 7. Hajduková L., Sobek O., Prchalová D., Bílková Z., Koudelková M., Lukášková J., Matuchová I. Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid A Normative Study. BioMed research international. 2015; 2015: 379071. doi: 10.1155/2015/379071.
- 8. Schindler C. R., Lustenberger T., Woschek M., Störmann P., Henrich D, Radermacher P, Marzi I. Severe Traumatic Brain Injury (TBI) Modulates the Kinetic Profile of the Inflammatory Response of Markers for Neuronal Damage. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (6): 1667. doi: 10.3390/jcm9061667.
- 9. Bernshteyn N. A. Essays on the physiology of movement and the physiology of activity. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina = Physical therapy and sports medicine. 2011; 90 (6): 4–10. (In Russ.).
- 10. Korolev A. A. Functional anatomy of the descending motor systems in normal and in the formation of spastic paresis. Fundamental'nye issledovaniya = Basic research. 2013; (3-1): 92–96. (In Russ.).
- 11. Mariën P, Borgatti R. Language and the cerebellum. Handbook of Clinical Neurology. 2018; 154: 181–202. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4.
- 12. Schmahmann J. D. The cerebellum and cognition. Neuroscience Letters. 2019; 688: 62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005.
- 13. Sal'kov V. N., Khudoerkov R. M., Voronkov D. N., Ivanov M. V. Morphometric changes of neuroglia in the black matter of the human brain during aging and Parkinson's disease. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and experimental morphology. 2017; 24 (4): 26–30. (In Russ.).
- 14. Pavlov A. V., Pronin N. A., Suchkov D. I., Tarakanov P. V. Immunohistochemical characteristics of age-related changes in astrocytes in the medial nuclei of the mastoid bodies of the human hypothalamus. Zhurnal medikobiologicheskikh issledovaniy = Journal of medical and biological research. 2018; 6 (4): 417–424. doi:10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.417. (In Russ.).
- 15. Rumyantseva T. A., Pozhilov D. A., Varentsov V. E., Moskalenko A. V. Age-related features of GFAP and DCX expression in olfactory bulbs and rostral migration flow in rats. Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7 (2): 69–75. (In Russ.).
- 16. Mederos S., González-Arias C., Perea G. Astrocyte–Neuron Networks: A Multilane Highway of Signaling for Homeostatic Brain Function. Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2018; 10: 45. doi: 10.3389/fnsyn.2018.00045.
- 17. Singh S., Joshi N. Astrocytes: inexplicable cells in neurodegeneration. International Journal of Neuroscience. 2017; 127 (3): 204–209. doi: 10.3109/00207454.2016.1173692.
- 18. Zenkov N. K., Men'shikova E. B., Shkurupiy V. A. Aging and inflammation. Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in modern biology. 2010; 130 (1): 20–37. (In Russ.).
- 19. Alvis B. D, Hughes C. G. Physiology Considerations in Geriatric Patients. Anesthesiology Clinics of North America. 2015; 33 (3): 447–456. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.003.
- 20. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N. L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. Brain Sciences. 2018; 8 (2): 33. doi: 10.3390/brainsci8020033.

#### Информация об авторах

**А.А. Баландин**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия.

- **В.А. Баландин**, методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия.
- *Л.М. Железнов*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека, Кировский Государственный медицинский университет, Киров, Россия.
- **И.А. Баландина**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия.

#### Information about the authors

- *A.A. Balandin*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.
- *V.A. Balandin*, Methodologist of the Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.
- *L.M. Zheleznov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.
- *I.A. Balandina*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 29.01.2021; одобрена после рецензирования 14.09.2021; принята к публикации 01.10.2021.

The article was submitted 29.01.2021; approved after reviewing 14.09.2021; accepted for publication 01.10.2021.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья УДК 618.15-008.8-076:616.98:578.828НІV doi: 10.17021/2021.16.3.23.33

#### АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

 $^*$ Александра Олеговна Овчинникова $^1$ , Светлана Васильевна Михальченко $^2$ , **Александр Викторович Жестков<sup>3</sup>, Артем Викторович Лямин<sup>4</sup>** 1, 2, 3, 4 Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>1</sup>aleksaov@bk.ru

<sup>2</sup>curkan.sv@mail.ru

<sup>3</sup>a.v.zhestkov@samsmu.ru

<sup>4</sup>a.v.lyamin@samsmu.ru

Цель микробиоты Аннотация. исследования: изучить состав ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от отсутствия или наличия прегравидарной подготовки с партнером и без него. Материалы и методы. В когортное исследование было включено 90 женщин репродуктивного возраста с 3 и 4А стадией ВИЧ-инфекции без жалоб и симптомов воспаления. Обследуемые были разделены на три группы по 30 человек: 1 группа – женщины без прегравидарной подготовки, 2 группа – женщины с прегравидарной подготовкой без партнера, 3 группа – женщины с прегравидарной подготовкой, включавшей в себя антиретровирусную терапию, совместно с партнером. Выполнен посев влагалищной жидкости на искусственные питательные среды, произведена идентификация всех выделенных микроорганизмов с использованием MALDI-ToF массспектрометрии на приборе «Microflex LT» («Bruker Corporation», США), осуществлена статистическая обработка результатов. Для сравнения групп были применены критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и индекс Симпсона. Результаты. Установлено, что у женщин без прегравидарной подготовки общая бактериальная масса лактобацилл достоверно ниже, чем у женщин с подобной подготовкой с партнером (p = 0.004) и без него (p = 0.007), достоверно ниже суммарное количество лактобацилл (р = 0,005); достоверно больше бактериальная масса стафилококков и стрептококков (p = 0.009); достоверно выше суммарное количество высеянных микроорганизмов (p = 0.004) на фоне увеличенной вирусной нагрузки (р = 0,001). У женщин с прегравидарной подготовкой имеются тенденции к преобладанию в микробиоте Lactobacillus gasseri (р = 0,058), Lactobacillus salivarius (p = 0.076), в группе без прегравидарной подготовки – Lactobacillus jensenii (p = 0.059). Индекс биоразнообразия выше в группах без прегравидарной подготовки и с прегравидарной подготовкой совместно с партнером. Заключение. Отсутствие прегравидарной подготовки у ВИЧ-инфицированных женщин обусловливает наличие высокого микробного разнообразия, низкую общую бактериальную массу, небольшую суммарную численность видов лактобацилл, а также возникновение тенденции к преобладанию Lactobacillus jensenii и увеличению анаэробной флоры микробиоты влагалища.

Ключевые слова: микробиота влагалища, ВИЧ-инфекция, прегравидарная подготовка, лактобактерии, бактериальный вагиноз, вирусная нагрузка, иммунный статус, антиретровирусная терапия.

**Для цитирования:** Овчинникова А. О., Михальченко С. В., Жестков А. В., Лямин А. В., Анализ микробиоты влагалища вич-инфицированных женщин в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 23–33.

23

<sup>\* ©</sup> Овчинникова А.О., Михальченко С.В., Жестков А.В., Лямин А.В., 2021

Original article

## ANALYSIS OF VAGINAL MICROBIOTA OF HIV-INFECTED WOMEN ACCORDING TO THE PRESENCE OR ABSENCE OF PREGRAVID PREPARATION

Aleksandra O. Ovchinnikova<sup>1</sup>, Svetlana V. Mikhal'chenko<sup>2</sup>, Aleksandr V. Zhestkov<sup>3</sup>, Artem V. Lyamin<sup>4</sup>
1, 2, 3, 4 Samara State Medical University, Samara, Russia

¹aleksaov@bk.ru

<sup>2</sup>curkan.sv@mail.ru

<sup>3</sup>a.v.zhestkov@samsmu.ru

<sup>4</sup>a.v.lyamin@samsmu.ru

Abstract. The aim of the study was to assess the vaginal microbiota of HIV women depending on the absence or presence of pregravid preparation with and without a partner. Materials and methods. This cohort study involved 90 women reproductive of new age with stage 3 and 4A HIV infection without complaints and symptoms of inflammation. Women were divided into 3 groups of 30 people in the group: the first group – women, without pregravid preparation, the second group – women, with pregravid preparation without a partner, the third group - women, pregravid preparation together with a partner, training also included antiretroviral therapy. Vaginal fluid was seeded on artificial nutrient media, all isolated microorganisms were identified using MALDI-ToF mass spectrometry on a "Microflex LT" ("Bruker Corporation", USA), and the results were statistically processed. Forcomparisons of groups used the Kruskal-Wallis, Mann-Whitney criteria and the Simpson index. Results. When analyzing 90 vaginal separable samples, it was found that in women without pregravid preparation, the total bacterial weight of lactobacilli is significantly lower than in women with preparation with and without men (p = 0.004) (p = 0.007), the total number of lactobacilli is significantly lower (p = 0.005); significantly greater bacterial mass of staphylococci and streptococci (p = 0.009); significantly higher total number of seeded microorganisms (p = 0.004) against the background of increased viral load (p = 0.001); in women with pregravid preparation, there are trends towards predominance in the microbiota Lactobacillus gasseri (p = 0,058), Lactobacillus salivarius (p = 0.076), in the group without pregravid preparation – Lactobacillus jensenii (p = 0.059); the biodiversity index is higher in groups without pregravid preparation and with pregravid preparation together with a man. Conclusion. Thus, the lack of pregravid preparation in HIV-infected women is associated with high microbial diversity, low total bacterial mass and low total number of lactobacilli species and a tendency to dominate Lactobacillus jensenii, an increase in anaerobic flora.

*Keywords:* vaginal microbiota; HIV infection; pregravid preparation; lactobacteria; bacterial vaginosis; viral load; immune status; antiretroviral therapy.

*For citation:* Ovchinnikova A. O., Mikhal'chenko S. V., Zhestkov A. V., Lyamin A. V. Analysis of vaginal microbiota of HIV-infected women according to the presence or absence of pregravid preparation. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 23–33. (In Russ.).

Введение. Успешный исход беременности предполагает ее запланированность и реализацию акушером-гинекологом специальных диагностических и лечебных мероприятий. Для ВИЧ-инфицированных пар цель подобной подготовки состоит в минимизации рисков, связанных с беременностью и рождением ребенка, а также с опасностью передачи ВИЧ-инфекции плоду. Одним из немаловажных этапов подготовки к беременности является оценка состояния микробиоты влагалища с последующим возможным выявлением дисбиозов и вагинитов и их лечением. Бактериальный вагиноз (БВ) увеличивает риск неблагоприятных исходов родов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. ВИЧ-инфекция связана со сдвигами во влагалищной микробиоте в сторону доминирования анаэробов, что может привести к возникновению БВ и в последующем спровоцировать неблагоприятный исход беременности [9, 10, 11, 12, 13]. БВ способствует персистированию ВИЧ во влагалищной жидкости, что замыкает порочный патологический круг. Видовой состав лактобацилл и их способность к продукции перекиси водорода также обусловливают возникновение дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища [11, 14, 15, 16]. Существуют данные о том, что БВ снижает постэкспозиционную профилактику тенофовиром [15, 16]. Антиретровирусная терапия (АРТ), снижая вирусную нагрузку в крови,

уменьшает ее и во влагалищной жидкости, тем самым благоприятно влияя на микробиоту влагалища, способствуя доминированию лактобациллярной флоры [11, 13].

**Цель исследования:** изучить состав микробиоты влагалища ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от отсутствия или наличия прегравидарной подготовки с партнером и без него.

**Материалы и методы исследования.** *Общий дизайн*. В когортное исследование, осуществленное с сентября 2019 г. по февраль 2020 г., было включено 90 женщин репродуктивного возраста с 3 и 4А стадией ВИЧ-инфекции без жалоб и симптомов воспаления. Обследуемые были разделены на три группы по 30 человек: 1 группа — женщины без прегравидарной подготовки, 2 группа — женщины с прегравидарной подготовкой без партнера, 3 группа — женщины с прегравидарной подготовкой, включавшей в себя антиретровирусную терапию, совместно с партнером.

Критерии включения в исследование: ВИЧ-инфицированные женщины репродуктивного возраста, имеющие 3 и 4А стадию заболевания, планирующие беременность, соблюдающие и несоблюдающие правила прегравидарной подготовки; для 3 группы — наличие ВИЧ-инфицированного партнера, участвующего в прегравидарной подготовке, состоящего на учете по основному заболеванию и получающего АРТ; желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

*Критерии невключения в исследование:* ВИЧ-инфицированные женщины позднего репродуктивного возраста, непланирующие беременность, имеющие стадию заболевания 4Б и более; нежелание участвовать в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:* нежелание пациентки продолжать участие в исследовании и/или нежелание выполнять требования для его участника; выявленные в этот период заболевания, требующие назначения специального лечения; повышение стадии ВИЧ-инфекции; иные факторы, которые могли бы повлиять на результаты работы.

Объем обследования пациенток соответствовал приказу министерства здравоохранения Самарской области от 23.04.2015 г. № 640 «Об организации оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях в Самарской области». В дополнение к регламентированному обследованию была проведена консультация по прегравидарной подготовке согласно клиническим рекомендациям. Посев влагалищной жидкости выполнен на искусственные питательные среды: 5 % кровяной агар, универсальная хромогенная среда, агар для выделения лактобактерий, среда Сабуро. Чашки с посевами инкубировали в аэробных и облигатно анаэробных условиях в течение 48 ч. Анаэробные условия создавали с использованием газогенерирующих пакетов. Идентификацию всех выделенных микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ТоF масс-спектрометрии на приборе «Місгоflex LT» («Bruker Corporation», США).

Лечение основного заболевания осуществляли с учетом клинических рекомендаций, порядка и стандартов медицинской помощи совместно с врачом-инфекционистом.

Этические правила и нормы. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующим порядком и стандартами оказания медицинской помощи, другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации.

Статистическую обработку результатов посевов влагалищного отделяемого пациенток осуществляли с помощью статистического пакета «SPSS 25» («IBM», США) и Microsoft Excel («Microsoft», США). Для сравнения групп применяли критерий Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и индекс Симпсона.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе 90 мазков ВИЧ-инфицированных женщин во всех группах выявлено 40 видов микроорганизмов. В 1 группе высеяно 33 вида микроорганизмов, во 2 группе — 32 вида, в 3 группе — 25 видов. С помощью критерия Краскела-Уоллиса (Н-критерий) произведен сравнительный анализ высеянных микроорганизмов, иммунного статуса и вирусной нагрузки между группами (табл. 1).

Таблица 1 Сравнительный анализ результатов образцов мазков, иммунного статуса и вирусной нагрузки между тремя группами ВИЧ-инфицированных женщин с помощью критерия Краскела-Уоллиса

между тремя группами ВИЧ-				_	
Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	Н-крите-	Значи-
	Me[IQR]	Me[IQR]	Me[IQR]	рий	мость, р
E. coli	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,7]	5,7 [4,7; 6,0]	0,314	0,854
Prevotella bivia	4,0 [4,0; 4,0]	-	5,0 [5,0; 5,0]	0	1
Candida albicans	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,7 [4,0; 5,0]	1,14	0,562
Candida glabrata	3,0 [2,7; 4,7]	3,0 [3,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,0]	1,6	0,448
Candida lusitaniae	-	5,0 [5,0; 5,0]	-	0	1
Candida dubliniensis	-	-	6,0 [6,0; 6,0]	0	1
Staphylococcus hominis	4,0 [3,0; 4,0]	4,7 [4,0;5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	1,56	0,456
Staphylococcus epidermidis	4,7 [3,0; 5,0]	3,0 [3,0; 5,0]	4,7 [3,0; 5,7]	0,41	0,813
Staphylococcus simulans	-	3,0 [3,0; 3,0]	-	0	1
Enterococcus faecalis	4,0 [3,0; 5,0]	4,7 [3,0; 5,0]	3,7 [3,0; 5,0]	0,3	0,859
Streptococcus agalactiae	4,0 [4,0; 4,0]	5,7 [3,0; 6,0]	5,7 [3,0; 6,0]	0,068	0,966
Streptococcus salivarius	-	-	4,0 [4,0; 4,0]	0	1
Proteus mirabilis	4,0 [1,0; 5,0]	-	3,0 [3,0; 3,0]	0	1
Klebsiella pneumoniae	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [4,0; 4,0]	5,0 [5,0; 5,0]	1,25	0,533
Morganella morganii	5,0 [5,0; 5,0]		-	0	1
Brevibacterium casei	4,0 [4,0; 4,0]	3,0 [3,0;3,0]	-	0	1
Staphylococcus lugdunensis	4,0 [4,0; 4,0]	-	-	0	1
Kocuria rhizophila	3,0 [3,0; 3,0]	-	_	0	1
Staphylococcus aureus	4,0 [3,7; 5,7]	3,7 [3,0; 4,0]	-	0	1
Streptococcus anginosus	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,34	0,84
Staphylococcus haemolyticus	3,0 [2,0; 6,0]	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,7; 5,7]	0,59	0,741
Staphylococcus pasteuri	4,0 [4,0; 4,0]	2,0 [2,0; 2,0]	-	0	1
Corynebacterium amycolatum	5,7 [4,0; 6,0]	3,0 [3,0; 3,0]	5,0 [5,0; 5,0]	3,15	0,206
Gardnerella vaginalis	-	5,0 [5,0, 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	0	1
Staphylococcus warneri	4,0 [3,0; 6,0]	4,0 [4,0;4,0]	5,0 [5,0, 5,0]	0	1
Streptococcus oralis	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	_	0	1
Streptococcus vestibularis	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	_	0	1
Pantoea calida	3,0 [3,0; 3,0]	3,7 [3,0; 4,0]	_	0	1
Klebsiella oxytoca	3,7 [3,0; 4,0]			0	1
		6,0 [6,0; 6,0]	-	0	
Finegoldia magna	2,0 [2,0; 2,0]	5,0 [5,0; 5,0]	5 0 [4 7, 5 7]		1 0.20
Lactobacillus crispatus	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [4,7; 5,7]	2,45	0,29
Lactobacillus fermentum	- 20[20 20]	4,0 [3,7; 5,7]	5,0 [5,0; 5,0]	0	1 0.720
Lactobacillus rhamnosus	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]	4,7 [3,7; 5,7]	0,63	0,729
Lactobacillus gasseri	3,0 [2,7; 4,7]	4,0 [3,7; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	5,82	0,054
Lactobacillus jensenii	5,0 [4,7; 5,7]	3,7 [3,0; 4,0]	4,7 [4,0; 5,0]	5,21	0,073
Lactobacillus salivarius	4,0 [4,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,62	0,099
Lactobacillus reuteri	2,0 [2,0; 2,0]	4,7 [2,7; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	1,45	0,48
Lactobacillus mucosae	3,7 [2,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	3,7 [3,0; 4,0]	0,75	0,697
Lactobacillus iners	-	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0	1
Lactobacillus antri	5,0 [5,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	-	0	1
Бактериальная масса лактобацилл	2,0 [0; 4,3]	5,0 [3,0; 5,3]	5,0 [0; 5,3]	10,18	0,006
Бактериальная масса анаэробов	4,2 [0; 5,3]	3,0 [0; 5,0]	5,3	3,36	0,186
Общая бактериальная масса	5,1 [5,0; 6,0]	5,3 [5,0; 6,0]	5,3 [5,0; 6,0]	0,91	0,634
Бактериальная масса	4,0 [0; 5,0]	3,0 [0; 4,0]	5,1	7,47	0,02
стафилококков и стрептококков	1,0 [0, 5,0]	5,0 [0, 4,0]	٠,1	,, , , , ,	0,02
Количество СД4-лимфоцитов,	421 [230;620]	563,5 [256; 751]	604 [439;749]	3,75	0,153
клеток/мл					
Вирусная нагрузка, копий/мл	923 [0;4127]	0 [0; 50]	0 [0;50]	16,69	0,0002
Суммарное количество	$0.4 \pm 0.674$	$0.16 \pm 0.379$	$0.2 \pm 0.55$	3,77	0,153
абсолютных патогенов	0,4 ± 0,074	0,10 ± 0,379	0,4 ± 0,33	3,11	0,133
Суммарное количество грибов	$0,36 \pm 0,718$	$0,23 \pm 0,504$	$0,13 \pm 0,434$	2,1	0,349
Суммарное количество	$0.7 \pm 0.702$	1 56 + 1 250	$1,46 \pm 1,407$	7.60	0,02
лактобацилл		$1,56 \pm 1,250$	1,40 = 1,40/	7,69	0,02
Суммарное количество микробов	$2,66 \pm 1,470$	$1,63 \pm 1,188$	$1,33 \pm 1,470$	13,67	0,001

Данные таблицы говорят о достоверных различиях между группами в образцах мазков по содержанию в них *Lactobacillus gasseri*, по общей бактериальной массе лактобацилл и их суммарному количеству, общей бактериальной массе стафилококков и стрептококков, по суммарному количеству микробов и вирусной нагрузке. Кроме того, очевидны тенденции в различии количества *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus salivarius*. По этим показателям было проведено сравнение групп между собой с помощью критерия Манна-Уитни (U) (табл. 2).

Таблица 2 Сравнительный анализ результатов образцов мазков и вирусной нагрузки между тремя группами ВИЧ-инфицированных женщин с помощью критерия Манна-Уитни

	1 и 2 группы		2 и 3 группы		1 и 3 группы	
Показатель	Значение U- критерия	Значи- мость, р	Значение U- критерия	Значи- мость, р	Значение U- критерия	Значи- мость, р
Lactobacillus gasseri	-1,28	0,197	-1,71	0,088	-1,89	0,058
Lactobacillus jensenii	1,88	0,059	-1,505	0,132	1,11	0,266
Lactobacillus salivarius	1,52	0,128	-1,76	0,076	-0,18	0,857
Бактериальная масса лактобацилл	-2,86	0,004	-0,01	0,988	-2,67	0,007
Суммарное количество лактобацилл	-2,76	0,005	0,43	0,664	-1,94	0,052
Бактериальная масса стафилококков и стрептококков	1,7	0,088	1,25	0,209	2,57	0,009
Суммарное количество микробов	2,86	0,004	1,13	0,255	3,31	0
Вирусная нагрузка	3,27	0,001	0,25	0,801	3,51	0

Таким образом, в результате сравнения образцов мазков 1 и 2 групп обследуемых выявлено, что общая бактериальная масса лактобацилл у женщин 1 группы достоверно ниже (p = 0,004), чем у пациенток 2 группы, и достоверно меньше (p = 0,007), чем у женщин 3 группы,  $10^2$  КОЕ ( $10-10^{4,3}$ ) по сравнению с  $10^5$  КОЕ ( $10^3-10^{5,3}$ ) и  $10^5$  КОЕ( $10-10^{5,3}$ ), соответственно. Суммарное количество лактобацилл в мазках женщин 2 группы достоверно выше (p = 0,005), чем у женщин 1 группы, такая же ситуация сложилась у 3 группы (p = 0,0052). Бактериальная масса стафилококков и стрептококков в 1 группе достоверно ниже (p = 0,009), чем у женщин 3 группы,  $10^4$  КОЕ ( $10-10^5$ ) по сравнению с  $10^{5,1}$  КОЕ (10), соответственно. Обратная тенденция наблюдается по сравнению со 2 группой (p = 0,088). Суммарное количество микроорганизмов, высеянных из образцов влагалищных мазков женщин 1 группы, достоверно выше (p = 0,004), чем у женщин 2 группы. Вирусная нагрузка у пациенток 1 группы достоверно выше (p = 0,001), чем у женщин 2 группы, 923 копий/мл [0; 4127] по сравнению со 2 группой, где вирусная нагрузка составила ниже порога обнаружения [0; 50].

Отмечены тенденции к преобладанию *Lactobacillus gasseri* в 3 группе по сравнению со 2 (p = 0,088) и 1 (p = 0,058) группами,  $10^5$  КОЕ ( $10^4$ – $10^5$ ) по сравнению с  $10^4$  КОЕ ( $10^4$ – $10^5$ ) и  $10^3$  КОЕ ( $10^{2,7}$ – $10^{4,7}$ ), соответственно. Зафиксировано преобладание *Lactobacillus jensenii* в 1 группе по сравнению со 2 группой (p = 0,059),  $10^4$  КОЕ ( $10^{4,7}$ – $10^{5,7}$ ) по сравнению с  $10^{3,7}$  КОЕ ( $10^3$ – $10^4$ ), соответственно. Кроме того, наблюдается превалирование *Lactobacillus salivarius* в 3 группе по сравнению со 2 группой (p = 0,076),  $10^4$  КОЕ ( $10^3$ – $10^5$ ) по сравнению с  $10^3$  КОЕ ( $10^2$ – $10^3$ ), соответственно.

Далее был рассмотрен индекс бактериального видового разнообразия Симпсона в исследуемых группах, который используется для измерения разнообразия сообщества и учитывает как благосостояние, так и справедливость (табл. 3). Индекс Симпсона применяют для количественной оценки биоразнообразия среды обитания, при этом учитывая количество видов, присутствующих в среде обитания, а также численность каждого вида. Чем ближе значение индекса к 1, тем ниже разнообразие среды обитания, и чем ближе это значение приближается к 0, тем больше разнообразие среды обитания. Это касается и обратного индекса Симпсона: чем ближе обратный индекс к 1, тем больше разнообразие микробов.

Таким образом, в 1 и 3 группах индекс Симпсона и его обратный индекс по значению близки, а по сравнению со 2 группой пациенток разнообразие микробов в этих группах выше (табл. 3).

Индекс разнообразия Симпсона в исследуемых группах

Индекс	1 группа	2 группа	3 группа
Индекс Симпсона	0,103862006	0,304645000	0,113469000
Обратный индекс Симпсона	0,896137994	0,695355000	0,886531000

Таким образом, установлено, что у ВИЧ-инфицированных женщин без прегравидарной подготовки снижено количество лактобациллярной флоры во влагалище и увеличена бактериальная массастафилоккоков и стрептококков. Кроме того, отмечается высокое биоразнообразие на фоне высокой вирусной нагрузки. Видимо, причиной указанных дисбиотических нарушений является отсутствиеприверженности к АРТ у женщин без прегравидарной подготовки по сравнению с пациентками с прегравидарной подготовкой, которые предпочитают быть готовыми к предстоящей беременности и родам.

По данным когортного исследования С.S. Short [12] и J.T. Price [11], у беременных женщин в Замбии среднее относительное количество Gardnerella vaginalis было ВИЧ-инфицированных (медиана 0,46 ± 0,29) по сравнению с неинфицированными участниками (медиана  $0.35 \pm 0.33$ ; сумма рангов p = 0.01). ВИЧ-инфицированные женщины без APT имели более высокое относительное количество Gardnerella vaginalis по сравнению с неинфицированными женщинами (коэффициент 0.16, 95 % ДИ 0.06, 0.27, скорректированный p = 0.01). ВИЧ-инфицированные женщины на АРТ до беременности (коэффициент 0,06, 95 % ДИ 0,02, 0,10, скорректированный p = 0.02) и без APT (коэффициент 0.06, 95 % ДИ 0.01, 0.11, скорректированный p = 0.04) имели более высокую относительную численность Atopobium vaginae по сравнению с ВИЧ-неинфицированными женщинами. Напротив, относительное изобилие ключевых видов Lactobacillus были ниже среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными участниками. Относительное количество Lactobacillus crispatus было ниже среди обеих групп ВИЧ-инфицированных участников с АРТ (коэффициент -0.20, 95 % ДИ -0.29, -0.11, скорректированный р < 0.001) и без APT (коэффициент -0.17, 95 % ДИ -0,27, -0,07, скорректированный p = 0,008). ВИЧ-инфицированные женщины без АРТ имели более низкое относительное количество Lactobacillus iners (коэффициент-0.15, 95 % ЛИ -0.25, -0.06, скорректированный р = 0,008) по сравнению с неинфицированными женщинами. Относительное изобилие других бактериальных таксонов было схоже между группами воздействия.

Были определены 5 основных кластерных состояний микробного вагинального сообщества, в которых доминировали: Lactobacillus crispatus (цервикотип 1 (тип вагинальных микробных сообществ); n = 34/256, взвешено 17 %), Lactobacillus iners (цервикотип 3; n = 77/256, взвешено 32 %), Gardnerella vaginalis (цервикотип 4-I; n = 97/256, 37 %), Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae (цервикотип 4-II, n = 18/256, 5 %) и смешанные анаэробы (цервикотип 4-III, n = 25/256, 9 %). Наблюдалась существенная распространенность Gardnerella vaginalis в образцах в пределах Lactobacillus iners-доминантного цервикотипа 3: среднее относительное количество Lactobacillus iners по образцам, кластеризованным в цервикотипе 3, составляло  $0.81 \text{ (SD} \pm 0.19)$ ; вторым по распространенности видом стал  $Gardnerella\ vaginalis\ (0,11\pm0,14)$ . Индексы разнообразия Шеннона значительно варьировали в зависимости от цервикотипа. Микробиота в цервикотипе 1, в которой преобладает Lactobacillus crispatus, имел самое низкое разнообразие, а в цервикотипах 3, 4-I, 4-II и 4-III каждый продемонстрировал более высокое разнообразие. Микробное разнообразие также варьировало в зависимости от серостатуса ВИЧ и воздействия АРТ: разнообразие отмечалось ниже у ВИЧ-неинфицированных участников (0,66 ± 0,47) по сравнению с инфицированными участниками с APT  $(0.78 \pm 0.47, p = 0.04)$  и без APT  $(1.07 \pm 0.49, p < 0.001)$ . Строгие анаэробно-доминирующие цервикотипы (то есть 4-І, 4-ІІ и 4-ІІІ) были более распространены среди ВИЧ-инфицированных участников, в том числе оба с предконцептивным воздействием АРТ (в среднем 63 %, AOR 3,11; р = 0,003) и без APT (в среднем 85 %, AOR 7,59; p < 0,001), по сравнению с ВИЧ-неинфицированными участниками (в среднем 45 %). Частота цервикотипа 3 была одинаковой у ВИЧ-неинфицированных (в среднем 63 %) и ВИЧ-инфицированных участников без предварительного воздействия АРТ (в среднем 67 %), но значительно выше с предварительным воздействием APT (в среднем 89 %, AOR 6,44; p = 0,04). Воздействие АРТ на микробиоту влагалища в исследованиях C.S. Short [12] и J.T. Price [11] изучено не до конца. Результаты были ограничены относительно небольшим количеством участников, не было проведено прямое сравнение по воздействию АРТ, отсутствовала возможность сравнения подгрупп женщин, начавших АРТ не так давно или в период беременности, с теми пациентками, которые не имели дородового воздействия АРТ.

По данным М. G. Тогсіа [16], распространенность цервикотипа 4 в микробиоте влагалища африканских женщин влияет на восприимчивость к ВИЧ-инфекции. Так, имевшие цервикотип 4 пациентки в 4 раза чаще заражались ВИЧ по сравнению с женщинами с цервикотипом 1, где преобладает Lactobacillus crispatus. Были предложены следующие молекулярные механизмы: снижение концентраций D-лактата и уменьшение захвата вирионов. Фактически D-лактат, основной метаболический продукт многочисленных видов Lactobacillus, включая Lactobacillus crispatus, создает ловушку для вирионов путем создания водородных мостиков между поверхностными белками ВИЧ и карбоксильными группами муцинов. Микробы цервикотипа 4 продуцируют ферменты, разрушающие слизь, включая сиалидазу, α-фукозидазу,α- и β-галактозидазы, N-ацетилглюкозаминидазы, глицин и аргинин аминопептидазы.

По данным Е. Shipitsyna [15], высокая общая нагрузка *Gardnerella vaginalis* предсказывает аномальную микробиоту влагалища, характерную для БВ, лучше, чем высокое количество гена сиалидазы-альфа. У штаммов *Gardnerella vaginalis clade* 4, по данным исследования, отсутствует ген сиалидазы-альфы, однако он сильно связан с микробиотой при БВ.

Антигенпрезентирующие клетки, активированные бактериальными продуктами, в частности липополисахаридами, продуцируют цитокины и хемокины, которые увеличивают вербовку активированных CD4+ лимфоцитов. Механизмы, лежащие в основе повышенной восприимчивости к ВИЧ, вероятно, заключаются в способности бактериальных таксонов вызывать сильное воспаление в шейке матки с повышением концентрации IL-17, IL-23 и IL-1β и высокой вербовкой клеток CCR5 + CD4 Т-лимфоцитов, первичных мишеней ВИЧ-инфекции. Эти клетки также проявляют активированный фенотип (HLA-DR + CD38 +), таким образом, обладая высокой разрешающей способностью для репликации вирусов. Большое количество активированных гамма-дельта CD4 Т-лимфоцитов было также обнаружено у женщин с вагинальной микробиотой, в которой не было преобладания видов *Lactobacillus*. Таким образом, отдельные микробные сообщества тесно связаны с активацией иммунитета и ВИЧ-инфекцией.

Кроме того, представленная ситуация свидетельствует о том, что стратегии предотвращения ВИЧ-инфекции, помимо вакцинации, может включать в себя стабильную колонизацию микробиоты влагалища неопасными бактериальными таксонами для ограничения воспаления и рекрутирования Т-лимфоцитов. Поскольку вагинальный дисбиоз может подорвать эффективность местно вводимых противовирусных препаратов, необходимы изменения в микробиоте влагалища для повышения эффективность этих лекарств. В исследованиях Е.Ф. Кира доказана эффективность лечения БВ молочной кислотой в монотерапии, в литературе существуют данные и об эффективности лечения пробиотиками [17, 18].

Полученные результаты позволяют предположить, что у женщин без прегравидарной подготовки микробиота влагалища представляет собой мезоценоз. Это и снижение уровня лактобацилл, и суммарное уменьшение количества лактобацилл, и преобладание *Lactobacillus jensenii*, и превалирование кокковой флоры — стафилококков и стрептококков.

В нескольких исследованиях подчеркивались расовые и этнические различия в микробиоте влагалища у здоровых женщин. В целом женщины европейского и азиатского происхождения чаще имеют микробиоту, в которой доминируют Lactobacillus, в отличие от женщин африканского или испанского происхождения [10]. В обзоре L. Bayigga [10], посвященном разнообразию микробиоты влагалища в странах Африки и его влиянию на передачу и профилактику ВИЧ, отражены исследования по последовательностям 4 вариабельных областей 16S рРНК в бактериальном гене. Были изучены четыре типа микробного вагинального сообщества (цервикотипа). Цервикотип 1 был Lactobacillus *crispatus*-доминирующим с низким разнообразием и обнаружен у 10 % женщин. Цервикотип 2 был Lactobacillus iners-доминирующим и был обнаружен у 32 % женщин. В совокупности цервикотип 3 (п = 68) и цервикотип 4 (n = 70) составляли остальную часть бактериальной микробиоты шейки матки, причем цервикотип 3 являлся Gardnerella vaginalis-доминирующим, а цервикотип 4, состоял из полимикробных сообществ с преобладанием строго анаэробных видов порядка Gardnerella, Atopobium, Mobiluncus, Megasphaera, Prevotella, Streptococcus, Mycoplasma, Ureaplasma, Dialister, Bacteroides и т.д. Результаты исследования показали, что женщины с цервикотипом 4 имели в 4 раза более высокий риск инфицирования ВИЧ, чем женщины с преобладанием в микробиоте Lactobacillus crispatus, цервикотип 1. Кроме того, женщины с разнообразной анаэробо-доминируемой микробиотой имели в 17 раз увеличенное число активированнных CD4+ Т-лимфоцитов в эндоцервиксе, которые являются основными целевыми клетками для ВИЧ-инфекции, и повышенную секрецию хемокинов макрофагов и воспалительного белка-1бета (MIP-1b) и MIP-1a, которые притягивают C-C хемокиновый рецептор

5 (CCR5) –экспресируемый клетками. ВИЧ-инфекция устанавливается посредством репликации вирусов в клетки CCR5+ CD4+ Т-лимфоцитов в слизистой оболочке. Эти данные подразумевают, что анаэробо-доминируемая микробиота повышает риск инфицирования ВИЧ за счет повышенной активации и внедрения ВИЧ в клетки-мишени. Таким образом, влагалищная микробиота с преобладанием Lactobacillus crispatus и Lactobacillus iners связана с более низкими уровнями воспаления, в отличие от микробиоты с преобладанием анаэробов, которая, кроме того, связана с инфицированием ВИЧ и с последующим повышенным риском передачи ВИЧ от матери к ребенку.

В исследовании R. Doyle [19] отражена проблема состояния микробиоты влагалища после родов. Преобладающие виды – полимикробные сообщества с преобладанием строгих анаэробов (цервикотип 4) и Lactobacillus iners-доминирующий цервикотип ассоциированы с повышенной частотой воспалительных состояний и неблагоприятных исходов родов. Однако в исследовании R.S. McClelland [20], напротив, более высокая относительная численность Lactobacillus iners (OR 0,54, 95 % ДИ 0,36–0,80) была связана со значительно более низкими шансами приобретения ВИЧ-инфекции. Также с помощью количественной ПЦР выявлены микроорганизмы, которые ассоциированы с риском заражения ВИЧ-инфекции: Mycoplasma hominis (AOR 2,71 95 % CI 1,13–6,49), Eggerthella species Type 1 (AOR 2,50, 95 % CI 1,07–5,85), Leptotrichia / Sneathia (AOR 2,47, 95 % CI 0,98–6,22), Gemella asaccharolytica (AOR 2,45, 95 % CI 1,04–5,78), и Parvimonas species Type 2 (AOR 2,43, 95 % CI 1,03–5,70). По сравнению с женщинами с нормальной микробиотой влагалища пациентки с промежуточной микробиотой (AOR 2,50, 95 % ДИ 1,15–5,40) и БВ (AOR 2,10, 95 % ДИ 1,14–3,88) имели повышенный риск приобретения ВИЧ (совместный тест р = 0,018).

В представленном исследовании индекс биоразнообразия Симпсона был выше и близок по значению в 1 и 3 группе ВИЧ-инфицированных женщин в отличие от 2 группы пациенток, в которой биоразнообразие было невысоким. Сложившаяся ситуация обусловлена тем фактом, что в 3 группу вошли лишь конкордантные пары, практикующие секс без презерватива, в отличие от 2 группы, где чаще имелись дискордантные пары. Кроме того, критерием включения мужчин в исследование не являлось посещение врача-уролога и обследование урогенитального тракта у мужчин. Поэтому подтверждений благоприятного влияния прегравидарной подготовки мужчины на микробиоценоз влагалища женщины не найдено.

Заключение. Данное исследование характеризует микробиоту влагалища когорты ВИЧ-инфицированных женщин перед беременностью, демонстрируя связь между микробиомом влагалища, материнской ВИЧ-инфекцией и наличием или отсутствием прегравидарной подготовки. Отсутствие прегравидарной подготовки у ВИЧ-инфицированных женщин обусловливает высокое микробное разнообразие, низкую общую бактериальную массу, низкое суммарное количество численности видов лактобацилл, тенденцию к преобладанию Lactobacillus jensenii и увеличению анаэробной флоры микробиоты влагалища. Прегравидарная подготовка совместно с партнером не оказывает благоприятного воздействия на микробиоценоз влагалища женщины, в то же время это положение требует дальнейшей проработки. Следует выяснить, могут ли наблюдаемые различия объяснить механизм неблагоприятных исходов родов у ВИЧ-инфицированных женщин и прегравидарной антиретровирусной терапии на микробиоту влагалища.

#### Список источников

- 1. Будиловская О. В., Крысанова А. А., Шипицына Е. В., Переверзева Н. А., Воробьева Н. Е., Герасимова Е. Н., Григорьев А. Н., Савичева А. М. Диагностика вагинальных инфекций с учетом профилей лактобациллярной микрофлоры и локального иммунного ответа слизистой влагалища // Молекулярная медицина. 2020. № 3. С. 56–64. doi: 10.29296/24999490-2020-03-07.
- 2. Будиловская О. В., Крысанова А. А., Спасибова Е. В., Переверзева Н. А., Воробьева Н. Е., Цыпурдеева Н. Д., Григорьев А. Н., Савичева А. М. Дифференциальная экспрессия генов местного иммунного ответа во влагалище: значение для диагностики вагинальных инфекций // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 11. С. 588–592.
- 3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / под ред. Прилепской В. Н., Кира Е. Ф., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 56 с.
- 4. Савичева А. М., Шалепо К. В., Спасибова Е. В., Будиловская О. В., Крысанова А. А., Хуснутдинова Т. А., Шипицына Е. В. Микробиота урогенитального тракта женщин: значение в репродукции // Проблемы медицинской микологии. 2020. Т. 22, № 3. С. 123.
- 5. Синякова А. А., Шипицына Е. В., Будиловская О. В., Болотских В. М., Савичева А. М. Клиникоанамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 2. С. 59–70. doi: 10.17816/JOWD68259-70.

- 6. Ходжаева З. С., Гусейнова Г. Э., Муравьева В. В., Донников А. Е., Мишина Н. Д., Припутневич Т. В. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек // Акушерство и гинекология. 2019. no. 12. С. 66–74. doi: 10.18565/aig.2019.12.66-74.
- 7. Mls J., Stráník J., Kacerovský M. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy // Ceska Gynekol. 2019. Vol. 84, no. 6. P. 463–467.
- 8. Veščičík P., Kacerovská I. Musilová, Stráník J., Štěpán M., Kacerovský M. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbita in pregnancy // Ceska Gynekol. 2020. Vol. 85, no. 1. P. 67–70.
- 9. Abdool Karim S. S., Passmore J. S., Baxter C. The Microbiome and HIV Prevention Strategies in Women // Journal of the International AIDS Society. 2019. Vol. 13, no. 1. P. 81–87. doi: org/10.1002/jia2.25300.
- 10. Bayigga L., Kateete D. P., Anderson D. J., Sekikubo M., Nakanjako D. Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 220, no. 2. P. 155–166. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.014.
- 11. Price J. T., Vwalika B., Hobbs M., Nelson J. A. E., Stringer E. M., Zou F., Rittenhouse K. J., Azcarate-Peril A., Kasaro M. P., Stringer J. S. A. Highly diverse anaerobe-predominant vaginal microbiota among HIV-infected pregnant women in Zambia // PLoS One. 2019. Vol. 14, no. 10. e0223128. doi:10.1371/journal.pone.0223128.
- 12. Short C. S., Brown R., Quinlan R. A., Shattock R. J., Bennett P. R., Taylor G., MacIntyre D. A. The vaginal microbiome in pregnancy differs by HIV status, ART exposure, and class // Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018). Boston, MA. no. 269 (P-B7).
- 13. Srinivasan S., Richardson B. A., Wallis J., Fiedler T. L., Dezzutiet C. S., Chirenje Z. M., Livant E. W., Fredricks D. N., Hillier S. L., Marrazzo J. Vaginal microbiota and HIV acquisition risk among African women // Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018). Boston, MA. no. 268 (P-B7).
- 14. Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020. Vol. 39, no. 7. P. 1221–1230. doi: 10.1007/s10096-020-03831-w.
- 15. Shipitsyna E., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Guschin A., Unemo M. Quantitation of all four Gardnerella vaginalis clades detects abnormal vaginal microbiota characteristic of bacterial vaginosis more accurately than putative G. vaginalis sialidase a gene count // Molecular Diagnosis and Therapy. 2019. Vol. 23, no. 1. P. 139–147. doi: 10.1007/s40291-019-00382-5.
- 16. Torcia, M. G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, no. 2. P. 266. doi: 10.3390/ijms20020266.
- 17. Кира Е. Ф., Коршакова Н. Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 96–101. doi: 10.18565/aig.2018.5.96-101.
- 18. Кира Е. Ф., Коршакова Н. Ю., Семенова К. Е. Эффективность вагинальных суппозиториев с молочной кислотой в монотерапии бактериального вагиноза // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. 2018. Т. 8, № 6. С. 771–778.
- 19. Doyle R., Gondwe A., Fan Y. M., Maleta K., Ashorn P., Klein N., Harris K. A. Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominate postpartum women in rural Malawi // Appl. Environ. Microbiol. 2018. Vol. 84, no. 6. e02150-17. doi: 10.1128/AEM.02150-17.
- 20. McClelland R. S., Lingappa J. R., Srinivasan S., Kinuthia J., John-Stewart G. C., Jaoko W., Richardson B. A., Yuhas K., Fiedler T. L., Mandaliya K. N., Munch M. M., Mugo N. R., Cohen C. R., Baeten J. M., Celum C., Overbaugh J., Fredricks D. N. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study // Lancet Infect. Dis. 2018. Vol. 18, no. 5. P. 554–564.

#### References

- 1. Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Shipicyna E. V., Pereverzeva N. A., Vorob'eva N. E., Gerasimova E. N., Grigor'ev A. N., Savicheva A. M. Diagnostics of vaginal infections taking into account the profiles of lactobacillus microflora and the local immune response of the vaginal mucosa. Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine. 2020; (3): 56–64. doi: 10.29296/24999490-2020-03-07. (In Russ.).
- 2. Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Spasibova E. V., Pereverzeva N. A., Vorob'eva N. E., Tsypurdeeva N. D., Grigor'ev A. N., Savicheva A. M. Differential expression of local immune response genes in the vagina: significance for the diagnosis of vaginal infections. Byulleten' eksperimental'noy biologi i imeditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019; 168 (11): 588–592. (In Russ.).
- 3. Prilepskaya V. N., Kira E. F., eds. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the female genital tract. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 56 p. (In Russ.).
- 4. Savicheva A. M., Shalepo K. V., Spasibova E. V., Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Khusnutdinova T. A., Shipicyna E. V. Microbiota of the urogenital tract of women: significance in reproduction. Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of medical mycology. 2020; 22 (3): 123. (In Russ.).

- 5. Sinyakova A. A., Shipitsyna E. V., Budilovskaya O. V., Bolotskih V. M., Savicheva A. M. Clinical-anamnestic and microbiological predictors of pregnancy failure. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68 (2): 59–70. doi: 10.17816/JOWD68259-70. (In Russ.).
- 6. Khodzhaeva Z. S., Guseynova G. E., Murav'eva V. V., Donnikov A. E., Mishina N. D., Priputnevich T. V. Characterization of vaginal microbiota in pregnant women with early premature fetal rupture. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2019; (12): 66–74. doi: 10.18565/aig.2019.12.66-74. (In Russ.).
- 7. Mls J., Stráník J., Kacerovský M. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy. Ceska Gynekol. 2019; 84 (6): 463–467.
- 8. Veščičík P., Kacerovská Musilová I., Stráník J., Štěpán M., Kacerovský M. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbita in pregnancy. Ceska Gynekol. 2020; 85 (1): 67–70.
- 9. Abdool Karim S. S., Passmore J. S., Baxter C. The Microbiome and HIV Prevention Strategies in Women. Journal of the International AIDS Society. 2019; 13 (1): 81–87. doi: org/10.1002/jia2.25300.
- 10. Bayigga L., Kateete D. P., Anderson D. J., Sekikubo M., Nakanjako D. Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220 (2): 155–166. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.014.
- 11. Price J. T., Vwalika B., Hobbs M., Nelson J. A. E., Stringer E. M., Zou F., Rittenhouse K. J., Azcarate-Peril A., Kasaro M. P., Stringer J. S. A. Highly diverse anaerobe-predominant vaginal microbiota among HIV-infected pregnant women in Zambia. PLoS One. 2019; 14 (10): e0223128. doi:10.1371/journal.pone.0223128.
- 12. Short C. S., Brown R., Quinlan R. A., Shattock R. J., Bennett P. R., Taylor G., MacIntyre D. A. The vaginal microbiome in pregnancy differs by HIV status, ART exposure, and class. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018). Boston, MA; no. 269 (P-B7).
- 13. Srinivasan S., Richardson B. A., Wallis J., Fiedler T. L., Dezzutiet C. S., Chirenje Z. M., Livant E. W., Fredricks D. N., Hillier S. L., Marrazzo J. Vaginal microbiota and HIV acquisition risk among African women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (4–7 March 2018). Boston, MA; no. 268 (P-B7).
- 14. Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020; 39 (7): 1221–1230. doi: 10.1007/s10096-020-03831-w.
- 15. Shipitsyna E., Krysanova A., Shalepo K., Savicheva A., Guschin A., Unemo M. Quantitation of all four Gardnerella vaginalis clades detects abnormal vaginal microbiota characteristic of bacterial vaginosis more accurately than putative G. vaginalis sialidase a gene count. Molecular Diagnosis and Therapy. 2019; 23 (1): 139–147. doi: 10.1007/s40291-019-00382-5.
- 16. Torcia M. G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20 (2): 266. doi: 10.3390/ijms20020266.
- 17. Kira E. F., Korshakova N. Yu. Open randomized placebo-controlled study of efficacy and safety of bacterial vaginosis monotherapy with vaginal use of lactic acid. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2018; (5): 96–101. doi: 10.18565/aig.2018.5.96-101. (In Russ.).
- 18. Kira E. F., Korshakova N. Yu., Semenova K. E. Efficacy of vaginal suppositories with lactic acid in bacterial vaginosis monotherapy. Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa: mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal = Reproductive health. Eastern Europe: International Scientific and Practical Journal. 2018; 8 (6): 771–778. (In Russ.).
- 19. Doyle R., Gondwe A., Fan Y. M, Maleta K., Ashorn P., Klein N., Harris K. A. Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominate post-partum women in rural Malawi. Appl. Environ. Microbiol. 2018; 84 (6): e02150-17. doi: 10.1128/AEM.02150-17.
- 20. McClelland R. S., Lingappa J. R., Srinivasan S., Kinuthia J., John-Stewart G. C., Jaoko W., Richardson B. A., Yuhas K., Fiedler T. L., Mandaliya K. N., Munch M. M., Mugo N. R., Cohen C. R., Baeten J. M., Celum C., Overbaugh J., Fredricks D. N. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. Lancet Infect. Dis. 2018; 18 (5): 554–564.

#### Информация об авторах

- **А.О. Овчинникова**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.
- *С.В. Михальченко*, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.
- **А.В. Жестков**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.
- **А.В. Лямин**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

#### Information about the authors

- A.O. Ovchinnikova, Assistant, Samara State Medical University, Samara, Russia.
- *S.V. Mikhal'chenko*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.
- A.V. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.
- *A.V. Lyamin*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 22.03.2021; одобрена после рецензирования 19.08.2021; принята к публикации 27.09.2021.

The article was submitted 22.03.2021; approved after reviewing 19.08.2021; accepted for publication 27.09.2021.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья УДК 616.126-002-07-08-089 doi: 10.17021/2021.16.3.34.40

#### ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

\*Ольга Владимировна Петрова<sup>1</sup>, Ольга Игоревна Мурыгина<sup>2</sup>, Дина Максимовна Никулина<sup>3</sup>, Сергей Александрович Шашин<sup>4</sup>, Анна Львовна Полухина<sup>5</sup>, Любовь Георгиевна Малахова<sup>6</sup>, Дмитрий Георгиевич Тарасов<sup>7</sup>

**Дмитрий Георгиевич Тарасов**<sup>7</sup>
<sup>1, 2, 7</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

<sup>3, 4</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

5,6Поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Астрахань, Россия

¹students\_asma@mail.ru

<sup>2, 7</sup>fcssh@astra-cardio.ru

<sup>3</sup>nikulinadina@yandex.ru

<sup>4</sup>shashin sergey@mail.ru

<sup>5, 6</sup>innoagma@gmail.com

Аннотация. Изучена частота развития «клинической» и «лабораторной» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота 75/100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки) у больных ишемической болезнью сердца после плановой транслюминальной баллонной ангиопластики с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой. Исследование устойчивости тромбоцитов проводили в нативной крови через 30 мин после забора крови с помощью агрегатограммы, на которой оценивали площадь под агрегационной кривой (ACU). Пробоподготовка не потребовалась. Результаты ретроспективного анализа частоты развития «лабораторной» и «клинической» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии показали, что «лабораторная» устойчивость у пациентов с ишемической болезнью сердца составила 25,32 %. У 1/3 таких больных была выявлена и «клиническая» устойчивость, сопровождавшаяся ишемическими событиями. Предрасполагающими факторами устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии являются сахарный диабет 2 типа и ожирение. Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена плановая транслюминальная баллонная ангиопластика с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой, имеющим избыточный вес и сахарный диабет 2 типа, следует определять чувствительность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии для снижения риска развития послеоперационных осложнений.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, коронарное вмешательство, транслюминальная баллонная ангиопластика, антитромбоцитарная терапия, чувствительность.

Для цитирования: Петрова О. В., Мурыгина О. И., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Значение определения чувствительности тромбоцитов в клинической практике // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 34—40.

34

<sup>\* ©</sup> Петрова О.В., Мурыгина О.И., Никулина Д.М., Шашин С.А., Полухина А.Л., Малахова Л.Г., Тарасов Д.Г., 2021

Original article

### THE VALUE OF DETERMINING THE SENSITIVITY OF PLATELETS IN CLINICAL PRACTICE

Olga V. Petrova<sup>1</sup>, Olga I. Murygina<sup>2</sup>, Dina M. Nikulina<sup>3</sup>, Sergey A. Shashin<sup>4</sup>, Anna L. Polukhina<sup>5</sup>, Lyubov' G. Malakhova<sup>6</sup>, Dmitriy G. Tarasov<sup>7</sup>

<sup>1, 2, 7</sup>Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

<sup>3, 4</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>5,6</sup>Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, Astrakhan, Russia

¹students\_asma@mail.ru

<sup>2, 7</sup>fcssh@astra-cardio.ru

<sup>3</sup>nikulinadina@yandex.ru

<sup>4</sup>shashin sergey@mail.ru

<sup>5, 6</sup>innoagma@gmail.com

Abstract. The frequency of development of "clinical" and "laboratory" resistance to the components of double antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid 75/100 mg / day and clopidogrel 75 mg / day) in patients with coronary heart disease after planned transluminal balloon angioplasty with percutaneous transluminal coronary angioplasty was studied. The study of platelet stability was carried out in native blood 30 min after blood sampling using an aggregatogram, on which the area under the aggregation curve (ACU) was estimated. Sample preparation was not required. The results of a retrospective analysis of the incidence of "laboratory" and "clinical" resistance to the components of dual antiplatelet therapy showed that "laboratory" resistance in patients with coronary heart disease was 25,32 %. In 1/3 of these patients, "clinical" resistance was also revealed, accompanied by ischemic events. The predisposing factors of resistance to the components of dual antiplatelet therapy are: diabetes mellitus 2 type and obesity. Thus, in patients with with ischemic heart disease who underwent elective transluminal balloon angioplasty with percutaneous transluminal coronary angioplasty, who are overweight and diabetes mellitus 2 type, sensitivity to the components of dual antiplatelet therapy should be determined to reduce the risk of postoperative complications.

*Keywords:* coronary heart disease, coronary intervention, transluminal balloon angioplasty, antiplatelet therapy, sensitivity.

*For citation:* Petrova O. V., Murygina O. I., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G. The value of determining the sensitivity of platelets in clinical practice. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 34–40. (In Russ.).

**Введение.** К хирургическим методам лечения ишемической болезни сердца (ИБС) относятся коронарное шунтирование и транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБА) с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧТКА), последняя является малоинвизивным хирургическим методом лечения ИБС. Несмотря на малую инвазивность этого метода лечения ИБС, риск развития тромботических осложнений в виде рестеноза и острой окклюзии коронарных артерий достаточно высок.

Для профилактики развития тромботических осложнений после ТЛБА с ЧТКА используют антитромбоцитарные препараты, которые ингибируют агрегационную функцию (активность) тромбоцитов [1, 2]. Однако при недостаточном подавлении агрегационной функции (активности) тромбоцитов может развиться тромбоз и рестеноз коронарных артерий, что является причиной повторных сердечнососудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта). При чрезмерном подавлении агрегационной функции (активности) тромбоцитов возможен высокий риск развития геморрагических осложнений [3, 4, 5].

Определение риска развития тромботических и геморрагических осложнений у пациентов при использовании антитромбоцитарной терапии осуществляется с помощью биохимических реакций, основанных на активации тромбоцитов индукторами с образованием тромбоцитарных комплексов. Время, за которое происходит образование комплексов, позволяет оценить чувствительность тромбоцитов к антитромбоцитарным препаратам [5, 6, 7].

В литературе имеются противоречивые данные о значимости определения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарным препаратам. Считается, что клиницист может принять решение

о выборе антитромбоцитарного препарата, дозе и режиме приема независимо от результатов исследования чувствительности [8, 9, 10]. В то же время ряд авторов рекомендует ее исследовать для определения риска развития тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, принимающих данную терапию. Причина противоречий во мнениях кроется в том, что чувствительность к антитромбоцитарным препаратам изучена в разных группах пациентов, с разной сопутствующей патологией (эндокринной, почечной и др.) [11, 12, 13, 14, 15].

**Цель:** изучить чувствительность тромбоцитов к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца после плановой транслюминальной баллонной ангиопластики с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой.

**Материалы и методы исследования.** В основу исследования был положен ретроспективный анализ историй болезни 79 мужчин с ИБС после перенесенной плановой ТЛБА, которую провели на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань).

Критерии включения в исследование – показания к плановой ТЛБА и ЧТКА.

Критерий исключения из исследования: острый коронарный синдром, почечная и печеночная патология, индивидуальная непереносимость антитромбоцитарных препаратов, заболевания желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения и анемия.

У всех пациентов при поступлении в стационар была диагностирована стабильная стенокардия. Средний возраст пациентов составил  $53.7 \pm 7.4$  года. В структуре сопутствующей патологии наблюдали артериальную гипертензию у 59 (74,7 %) пациентов, сахарный диабет 2 типа у 21 (26,6 %) человека, ожирение у 16 (20,3 %) больных.

Пациентам была выполнена плановая селективная коронарография и плановая ТЛБА и ЧТКА.

Для профилактики тромботических осложнений, согласно стандартам оказания помощи кардиохирургическим больным перед коронарографией, ТЛБА и ЧТКА, больные получали перорально нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) (препарат «Тромбо АСС», «Г.Л. Фарма», Гмбх, Германия) 300 мг и клопидогреля (Плавикс, «Санофи», Франция) 300/600 мг. Интраоперационно использовали нефракционированный гепарин (препарат «Гепарин-натрий Браун», «В. Вгаип Melsungen АС» Германия) 70 Ед/кг внутривенно болюсно. Пациенты после ТЛБА и ЧТКА получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ): АСК 75/100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки.

Взятие крови для исследования осуществляли в вакуумную систему с 3,2 % цитратом натрия («Sarstedt», Германия). Пробоподготовка биологического материала не потребовалась. Чувствительность тромбоцитов определяли через 48 часов антитромбоцитарной терапии с помощью импедансной агрегометрии на анализаторе «Multiplate» («Verum Diagnostica GmbH», Германия). Определение «лабораторной устойчивости» осуществляли с помощью сравнения полученных значений с целевым диапазоном, который при данном методе составил от 16 до 46 AUC (area under the aggregation curve, площадь под агрегационной кривой, AUC) [3]. Результаты интерпретировали следующим образом: значение менее 46 ACU – тромбоциты чувствительны к антитромбоцитарным препаратам, значение более 46 ACU – тромбоциты не чувствительны к ним.

«Клиническую устойчивость» определяли на основании случаев регистрации сердечнососудистых событий.

Полученные данные, были обработаны в программе «Statistica 12.0» («StatSoft Inc.», США). При сравнении качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Достоверными считали различия при р < 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В литературе описаны случаи устойчивости к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС [1, 2, 16, 17]. Различают «клиническую» и «лабораторную» виды устойчивости: первая характеризуется тем, что у пациента на фоне приема ДАТ наблюдается сердечно-сосудистое событие, вторую отличает высокая чувствительность (более 46 AUC) на фоне приема ДАТ [17, 18].

С целью определения взаимосвязи между указанными видами на первом этапе оценивали частоту развития «лабораторной» устойчивости у больных ИБС после ТБЛА и ЧТКА на фоне ДАТ.

По чувствительности к ДАТ пациентов разделили на две группы:

1 группа (n = 59) – чувствительные к компонентам ДАТ, случаев «клинической» устойчивости не выявлено.

2 группа (n = 20) — нечувствительные к компонентам ДАТ, что составило 25,31 %. У 7 (35 %) пациентов этой группы, имеющих «лабораторную» устойчивость, была верифицирована «клиническая» устойчивость, которая сопровождалась рестенозом ранее имплантированного стента, что потребовало дополнительного вмешательства на сосудах.

Результаты данного исследования свидетельствуют о частоте диагностики «клинической» устойчивости, составившей 8,86 % от общего количества пациентов, что согласуется со сведениями других авторов [1, 2, 5, 6]. По данным литературы, причинами ее возникновения являются: нарушение метаболизма клопидогреля в печени за счет носительства низкофункционального гена, а также сахарный диабет, возраст, почечная и сердечная недостаточность, применение лекарственных препаратов, которые снижают эффект клопидогреля; нарушение режима приема антитромбоцитарных препаратов [17, 18]. Стоит отметить, что в представленной работе не было цели оценить значение генетического фактора в развитии устойчивости к клопидогрелю.

С учетом несомненного значения соматической патологии в развитии резистентности к препаратам ДАТ на втором этапе исследования была предпринята попытка оценить значение каждого из них (табл.). В связи с этим пациентов 2 группы поделили на две подгруппы: 2A (n = 13) -«клинической» и «лабораторной» устойчивости к ДАТ не выявлено; 2b (n = 7) -«клиническая» и «лабораторная» устойчивость установлена.

Таблица Сравнительная характеристика факторов устойчивости к ДАТ в исследуемых группах больных ИБС

Фактор	2A группа (n = 13)	2Б группа (n = 7)
Возраст, лет	$55,80 \pm 6,70$	$58,80 \pm 7,10$
Мужчины	13 (65,00 %)	7 (35,00 %)*
Артериальная гипертензия	8 (61,54 %)	5 (71,43 %)
Сахарный диабет 2 типа	4 (30,76 %)	5 (71,43 %)*
Ожирение	5 (53,85 %)	5 (71,43 %)*

Примечание: \* – достоверность различий, p < 0.05

При анализе данных, представленных в таблице 1, выясняется, что возраст не является фактором устойчивости к ДАТ, так как средний возраст пациентов в исследуемых группах был практически одинаковым (статистически значимых различий не выявлено).

Наряду с этим артериальная гипертензия не является предрасполагающим фактором развития устойчивости к ДАТ, так как достоверных различий между группами не выявлено. В то же время сахарный диабет 2 типа и ожирение являются предрасполагающими факторами развития устойчивости к ДАТ, так как были выявлены статистически достоверные различия в исследуемых группах (табл. 1). Полученные данные подтверждены работами других авторов [5, 6, 8, 9].

**Заключение.** На сегодняшний день в литературе имеются противоречивые данные о значении «лабораторной» устойчивости к двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца при транслюминальной баллонной ангиопластике и чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластике.

Ряд авторов полагает, что нет необходимости лабораторно исследовать чувствительность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии, лечение антитромбоцитарными препаратами необходимо проводить на основании клинических данных пациентов. В то же время другие ученые предлагают проводить лабораторное исследование чувствительности тромбоцитов к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца в следующих случаях: пациентам, перенесшим тромбоз стента; с множественными стентированиями; с поражением ствола коронарной артерии; с проблемами приверженности к лечению [7, 9, 10].

Результаты ретроспективного анализа изучения частоты развития «клинической» и «лабораторной» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца после плановой транслюминальной баллонной ангиопластики и чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики позволили выявить следующие:

- 1. Частота «лабораторной» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии составила 25,31 %.
- $2.~~\mathrm{Y}~7~(35~\%)$  пациентов  $2~\mathrm{группы}$ , имеющих «лабораторную» устойчивость, выявлена и «клиническая» устойчивость.
- 3. Факторами, предрасполагающими к устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии, являются: наличие сопутствующей патологии сахарного диабета 2 типа и ожирения.

У 1/3 пациентов с «лабораторной устойчивостью» была выявлена и «клиническая», которая сопровождалась ишемическими событиями, что приводило к утяжелению течения послеоперационного периода.

Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца после транслюминальной баллонной ангиопластики и чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики, особенно у лиц,

имеющих избыточный вес и сахарных диабет 2 типа, имеются веские основания для определения чувствительности тромбоцитов к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии. При учете этих данных лечащий врач должен сделать назначения, максимально соответствующие цели снижения риска развития послеоперационных осложнений.

#### Список источников

- 1. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST // Кардиология. 2008. Т. 48, № 6. С. 35–39.
- 2. Горячева Е. В., Удовиченко А. Е., Мороз Е. В., Тагильцев А. Б., Суриков М. А., Сулимов В. А. Факторы риска резистентности к антиагрегантам у больных ишемической болезнью сердца и хронической ишемией нижних конечностей // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. Т. 2, № 3. С. 11–13.
- 3. Сироткина О. В., Суринт Н. А., Топанова А. А., Вавилова Т. В. Индивидуальная антиагрегантная терапия у больных с атеросклерозом нижних конечностей миф или реальность? // Медицинский совет. 2017. № 20. С. 32–39. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-32-39.
- 4. Тризно Н. Н., Галимзянов Х. М., Никулина Д. М., Спиридонова В. А., Голубкина Е. В., Дюкарева О. С., Тризно М. Н. Изменения гемостазиологического профиля крыс при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и возможности их коррекции // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 2. С. 75–81.
- 5. Bundhun P. K., Teeluck A. R., Bhurtu A., Huang W. Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review andmeta–analysis of recently published studies (2012–2016) // BMC Cardiovasc Disord. 2017. Vol. 17, no. 1. P. 3. doi: 10.1186/s12872-016-0453-6.
- 6. DiNicolantonio J. J., Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 168, no. 4. P. 4076–4080. doi:10.10.16/j.ijcard.201307.020.
- 7. Messas N., Tanguay J. F., Lordkipanidze M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial // J. Thorac. Dis. 2017. Vol. 9, no. 5. P. E440–E443. doi:10.21037/jtd.2017.04.46.
- 8. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., Winter S., Buse V., Bischofs C., Zuern C., Moerike K., Gawaz M., Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation // Pharmacogenomics. 2008. Vol. 9, no. 9. P. 1251–1259. doi: 10.2217/14622416.9.9.1251.
- 9. Grove E. L. Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease // Dan. Med. J. 2012. Vol. 59, no. 5. P. B4506.
- 10. Patti G., Pasceri V., Vizzi V., Ricottini E., Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study) // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 107, no. 7. P. 995–1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.
- 11. Кчибеков Э. А., Никулина Д. М., Зурнаджьянц В. А. Комплексная программа прогнозирования осложненных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 2. С. 182–184.
- 12. Петрова О. В., Жукова Е. Р., Мурыгина О. И., Смельцова Е. В., Бондаренкова О. Г., Ушаков А. В., Шашин С. А., Зурнаджьянц В. А., Тарасов Д. Г. Референтные значения глюкозы и общего холестерина у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического биохимического анализатора «Ilab 300 plus» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 2. С. 118–125.
- 13. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Шабанова Г. Р., Панова Е. В., Левина Н. Н., Кчибеков Э. А., Зурнаджьянц В. А. Референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 1. С. 93–103.
- 14. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Уртаева З. А., Мартиросов М. Ю., Грачева Н. П., Егорова Т. Г., Кчибеков Э. А., Зурнаджьянц В. А. Референтные интервалы количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 3. С. 117–125.
- 15. Петрова О. В., Мартьянова Ю. Б., Уртаева З. А., Панова Е. В., Мотрева А. П., Кадыкова А. В., Шашин С. А., Зурнаджьянц В. А., Тарасов Д. Г. Фармакогенетическое тестирование варфарина в кардиохирургической практике: клинический случай // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 1. С. 120–127.
- 16. Spiridonova V. A., Novikova T. M., Nikulina D. M., Shishkina T. A., Golubkina E. V., Dyukareva O. S., Trizno N. N. Complex formation with protamine prolongs the thrombin-inhibiting effect of DNA aptamer in vivo // Biochimie. 2018. Vol. 145. P. 158–162.

- 17. Yuan J., Xu G. M. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2018. Vol. 18, no. 6. P. 483–492. doi: 10.1007/s40256-018-0295-y.
- 18. Zurn C. S., Geisler T., Gawaz M. ADP-receptor blockade: A case for personalized pharmacotherapy? // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 103, no. 3. P. 496–506. doi:10.1160/th09-06-0340.

#### References

- 1. Aynetdinova D. Kh., Udovitchenko A. E., Sulimov V. A. Resistance to antiplatelet drugs in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. Kardiologiya = Cardiology. 2008; 48 (6): 35–39. (In Russ.).
- 2. Goryacheva E. V., Udovichenko A. E., Moroz E. V., Tagil'tsev A. B., Surikov M. A., Sulimov V. A. Risk factors for resistance to antiaggregants in patients with coronary heart disease and chronic lower limb ischemia. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery. 2009; 2 (3): 11–13. (In Russ.).
- 3. Sirotkina O. V., Surint N. A., Topanova A. A., Vavilova T. V. Individual antiplatelet therapy in patients with atherosclerosis of extremities: myth or reality? Meditsinskiy sovet = Medical council. 2017; (20): 32–39. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-32-39. (In Russ.).
- 4. Trizno N. N., Galimzyanov Kh. M., Nikulina D. M., Spiridonova V.A., Golubkina E. V., Dyukareva O. S., Trizno M. N. Changes in hemostasiological profile of rats at chronic exposure to sulfurous gas and possibilities of their correction. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2017; 12 (2): 75-81. (In Russ.).
- 5. Bundhun P. K., Teeluck A. R., Bhurtu A., Huang W. Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review andmeta–analysis of recently published studies (2012 2016). BMC Cardiovasc. Disord. 2017; 17 (1): 3. doi: 10.1186/s12872-016-0453-6.
- 6. DiNicolantonio J. J., Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial. Int. J. Cardiol. 2013; 168 (4): 4076–4080. doi:10.10.16/j.ijcard.201307.020.
- 7. Messas N., Tanguay J. F., Lordkipanidze M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. J. Thorac. Dis. 2017; 9 (5): E440–E443. doi:10.21037/jtd.2017.04.46.
- 8. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., Winter S., Buse V., Bischofs C., Zuern C., Moerike K., Gawaz M., Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. Pharmacogenomics. 2008; 9 (9): 1251–1259. doi:10.2217/14622416.9.9.1251.
- 9. Grove E. L. Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. Dan. Med. J. 2012; 59 (5): B4506.
- 10. Patti G., Pasceri V., Vizzi V., Ricottini E., Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study). Am. J. Cardiol. 2011; 107 (7): 995–1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.
- 11. Kchibekov A. A., Nikulina D. M., Zurnadzhyants V. A. The complex program of forecasting of complications of sharp inflammatory disease of organs of a belly cavity. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2011; 6 (2): 182–184. (In Russ.).
- 12. Petrova O. V., Zhukova E. R., Murygina O. I., Smel'tsova E. V., Bondarenkova O. G., Ushkov A. V., Shashin S. A., Zurnadzhyants V. A., Tarasov D. G. Reference values of glucose and total cholesterol when using automatic biochemical analyzer «ILAB 300 plus». Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (2): 118–125. (In Russ.).
- 13. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Shabanova G. R., Panova E. V., Levina N. N., Kchibekov E. A., Zurnadzhyants V. A. Reference intervals of the platelet count and platelet indices in the adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2017; 12 (1): 93–103. (In Russ.).
- 14. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Urtaeva Z. A., Martirosov M. U., Gracheva N. P., Egorova T. G., Kchibekov E. A., Zurnadzhyants V. A. Reference intervals of the quantity of red blood cells, concentration of hemoglobin, haematocrit and the erythrocyte indices at adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (3): 117–125. (In Russ.).
- 15. Petrova O. V., Mart'yanova Yu. B., Urtaeva Z. A., Panova E. V., Motreva A. P., Kadykova A. V., Shashin S. A., Zurnadzhyants V. A., Tarasov D. G. Pharmacogenetic testing of warfarin cardiosurgigal practice: clinical case. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (1): 120–127. (In Russ.).
- 16. Spiridonova V. A., Novikova T. M., Nikulina D. M., Shishkina T. A., Golubkina E. V., Dyukareva O. S., Trizno N. N. Complex formation with protamine prolongs the thrombin inhibiting effect of DNA aptamer in vivo. Biochimie. 2018; 145: 158–162.

- 17. Yuan J., Xu G. M. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2018; 18 (6): 483–492. doi: 10.1007/s40256-018-0295-y.
- 18. Zurn C. S., Geisler T., Gawaz M. ADP-receptor blockade: A case for personalized pharmacotherapy? Thromb. Haemost. 2010; 103 (3): 496–506. doi:10.1160/th09-06-0340.

#### Информация об авторах

- *О.В. Петрова*, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.
- *О.И. Мурыгина*, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.
- **Д.М. Никулина**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- *С.А. Шашин*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **А.Л. Полухина**, врач-невролог, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Астрахань, Россия.
- *Л.Г. Малахова*, провизор, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Астрахань, Россия.
- **Д.Г. Тарасов**, кандидат медицинских наук, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

#### Information about the authors

- O.V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.
- *O.I. Murygina*, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian.
- *D.M. Nikulina*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *S.A. Shashin*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *A.L. Polukhina*, Neurologist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, Astrakhan, Russia.
- *L.G. Malakhova*, Pharmacist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, Astrakhan, Russia.
- **D.G.** Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.\*

 $<sup>^*</sup>$  Статья поступила в редакцию 23.07.2021; одобрена после рецензирования 30.08.2021; принята к публикации 27.09.2021.

The article was submitted 23.07.2021; approved after reviewing 30.08.2021; accepted for publication 27.09.2021.

Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 41–46. Astrakhan Medical Journal. 2021. Vol. 16, no. 3. P. 41–46.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья УДК 616.126-002-07-08-089 doi: 10.17021/2021.16.3.41.46

#### СВЯЗЬ ГРУППЫ КРОВИ И РЕЗУС-ФАКТОРА С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

\*Ольга Владимировна Петрова<sup>1</sup>, Диана Камильевна Твердохлебова<sup>2</sup>, Евгений Антонович Попов<sup>3</sup>, Дина Максимовна Никулина<sup>4</sup>, Сергей Александрович Шашин<sup>5</sup>, Дмитрий Георгиевич Тарасов<sup>6</sup>

1, 2, 6 Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия
3, 4, 5 Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия
1 students\_asma@mail.ru
2, 6 fcssh@astra-cadio.ru
3, 4, 5 post@astgmu.ru

**Анномация.** В литературе имеются данные о связи группы крови AB0 с риском развития онкологических, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний, кровотечений и тромбозов. **Цель** работы — изучить взаимосвязь группы крови и резус-фактора с частотой заболевания новой коронавирусной инфекцией. **Материалы и методы.** В исследование включены 117 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», возраст которых составил  $43,52 \pm 2,31$  года. Диагностика COVID-19 была основана на эпидемиологическом анамнезе, клинической картине, результатах ПЦР. Группу крови и резус-фактор определяли с помощью гелевых диагностических карт («Diagnostic Grifols», Испания) на анализаторе «Wadiana Compact» («Diagnostic Grifols», Испания).

**Результаты** проведенного исследования не выявили взаимосвязи между группой крови и частотой развития COVID-19, а также между группой крови и течением этого заболевания. В то же время у лиц с A(II) и 0(I) группой крови и положительным резус-фактором достоверно чаще диагностировали COVID-19, чем у лиц с B(III) и AB(IV).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; группа крови; резус-фактор.

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Попов Е. А., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 41–46.

#### ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

## RELATIONSHIP OF BLOOD TYPE AND RHESUS FACTOR WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Olga V. Petrova<sup>1</sup>, Diana K. Tverdokhlebova<sup>2</sup>, Evgeniy A. Popov<sup>3</sup>, Dina M. Nikulina<sup>4</sup>, Sergey A. Shashin<sup>5</sup>, Dmitriy G. Tarasov<sup>6</sup>
<sup>1, 2, 6</sup>Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia
<sup>3, 4, 5</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia
<sup>1</sup>students\_asma@mail.ru
<sup>2, 6</sup>fcssh@astra-cadio.ru
<sup>3, 4, 5</sup>post@astgmu.ru

<sup>\*</sup> Петрова О.В., Твердохлебова Д.К., Попов Е.А., Никулина Д.М., Шашин С.А., Тарасов Д.Г., 2021

**Abstract.** In the literature, there is evidence of the association of the ABO blood group with the risk of cancer, cardiovascular and gastrointestinal diseases, bleeding and thrombosis. **The aim** of the work is to study the relationship of blood group and Rh factor with the frequency of new coronavirus infection. **Materials and methods.** The study included 117 patients diagnosed with a new coronavirus infection; the age of patients was  $43,52 \pm 2,31$  years. The diagnosis of «COVID-19» was verified on the basis of epidemiological history, clinical picture, PCR results. Blood type and Rhesus factor were determined using gel diagnostic cards («Diagnostic Grifols», Spain) on the analyzer «Wadiana Compact» («Diagnostic Grifols», Spain). **The results** of the study did not reveal a relationship between the blood group and the frequency of COVID-19, as well as between the blood group and the course of COVID-19. At the same time, people with A(II) and 0(I) blood groups and positive Rh factor were significantly more often diagnosed with COVID-19, then those with B(III) and AB(IV).

Keywords: new coronavirus infection; blood type; rhesus factor.

*For citation:* Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Popov E. A., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G. Relationship of blood type and rhesus factor with a new coronavirus infection. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 41–46. (In Russ.).

**Введение.** Основной системой для определения группы крови является система антигенов эритроцитов AB0, которая включает в себя 4 антигена -0, A, B, AB. Антигены системы AB0 формируются в период эмбриогенеза, не изменяются в течение жизни человека и являются наследуемыми признаками. Различают 4 группы крови: 0(I) — отсутствуют эритроцитарные антигены; A(II) — присутствует антиген A; B(III) — присутствует антиген B; A(IV) — присутствуют антигены A и B [1, 2, 3].

В литературе имеются данные о связи группы крови ABO с риском развития различных заболеваний. Так, у лиц с A(II) и AB(IV) группы крови высока вероятность развития злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, у женщин с A(II) и B(III) группой крови — молочной железы. Люди с O(I) группой крови предрасположены к развитию геморрагических осложнений на фоне дефицита фактора Виллебранта, люди с B(III) и AB(IV) группой, наоборот, к — развитию тромбоэмболических осложнений [4, 5, 6, 7, 8].

Более года весь мир живет в новых реалиях – пандемии новой коронавирусной инфекции (согопаvirus disease 2019, COVID-19). Заболевание может протекать как бессимптомно, так и с развитием тяжелой пневмонии и тромбоэмболическими осложнениями [4, 9, 10]. В литературе имеются данные о прогностическом значении биохимических показателей крови в оценки течения COVID-19 [11, 12, 13, 14]. Показана их роль в оценке течения заболевания, риска развития осложнений, эффективности проводимой терапии и исхода заболевания [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Однако поиски информативных маркеров COVID-19 продолжаются [25]. Учитывая тот факт, что группу крови авторы [1, 2, 3] рассматривают как предиктор сердечно-сосудистых, бронхолегочных и желудочнокишечных заболеваний, представилось интересным изучить взаимосвязь группы крови и резус-фактора с частотой заболевания COVID-19.

**Цель:** изучить взаимосвязь группы крови и резус-фактора с частотой заболевания COVID-19.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 117 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», средний возраст которых составил  $43,52 \pm 2,31$  года. Диагноз был верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов ПЦР. Все случаи инфицирования COVID-19 были внешними, пациенты имели контакт с инфицированными больными. Все пациенты с COVID-19 дали информированное согласие на участие в исследовании.

Биологическим материалом для определения группы крови и резус-фактора служила кровь, взятие которой осуществляли в утренние часы натощак, путем пункции кубитальной вены с помощью двухкомпонентных систем для взятия крови — одноразовых полипропиленовых пробирок ЭД- $TA-K_2$  («Sarstedt», Германия).

Группу крови и резус- фактор определяли с помощью гелевых диагностических карт («Diagnostic Grifols», Испания) на анализаторе «Wadiana Compact» («Diagnostic Grifols», Испания).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных). Данные представлены в виде частотных признаков, сравнение которых осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при p < 0.05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Распределение фенотипов системы AB0 и резусфактора у пациентов с COVID-19 представлено в таблице.

Таблица

Группы крови AB0 и резус-фактор у пациентов с COVID-19

	Пациенты с COVID-19						
Г		пол		пол			
Группа крови количество, абс. (%)	количество,			муж, а	5c. (%)	жен, аб	óc. (%)
	абс. (%)	муж,	жен,	резус-фактор			
		абс. (%)	абс. (%)	<<+>>>	<->>	«+»	<<->>
0(I)	38*	3	35*	2	1	30	5
A(II)	44*	10	34*	8	2	30	4
B(III)	18	2	16*	2	0	12	4
AB(IV)	17	4	13*	3	1	12	1
Всего	117	19	98*	15*	4	84*	14

Примечание: \* – достоверность различий (p < 0.05)

Из представленных в таблице данных видно, что COVID-19 достоверно чаще (p < 0.01) был диагностирован у пациентов A(II) и 0(I) группы крови, чем у пациентов с B(III) и AB(IV).

Статистически значимых различий в частоте встречаемости среди пациентов с COVID-19 у лиц A(II) и O(I) группы крови не выявлено (табл.). Это обусловлено распределением групп крови системы AB0 среди жителей России, так группа крови O(I) встречается с частотой до 36 %, O(II) – 34 %, O(III) – 20 %, O(III) – 20 %, O(III) – 34 %, O(III) – 36 %, O(III) – 37 %, O(III) – 38 %, O(III) – 39 %, O(III) – 30 %, O(I

У пациентов с COVID-19 достоверно чаще (p < 0.01) верифицирован положительный резусфактор, чем отрицательный (табл.). Это обусловлено тем, что в популяции превалируют лица с положительным резусфактором (до 85 %) [1, 2, 3].

Достоверно чаще (p < 0.01) COVID-19 развивался у женщин, чем у мужчин (табл.). Возможно, это обусловлено тем, что группу пациентов составили сотрудники лечебного учреждения, среди которого преобладали женщины.

У 114 пациентов заболевание протекало в легкой форме в виде острой респираторной вирусной инфекции. По группам крови пациенты распределились следующим образом: 38 человек - 0(I), 44 - A(II), 18 - B(III), 17 - AB(IV).

С поражением легких заболевание протекало у 3 пациенток, имевших 0(I), A(II), B(III) группы крови. Таким образом, группа крови больных не была связана с тяжестью течения COVID-19.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что у лиц с A(II) и 0(I) группами крови и положительным резус-фактором достоверно чаще диагностирован COVID-19 по сравнению с B(III) и AB(IV) группами крови. Это обусловлено превалированием в популяции лиц с этими группами крови [1]. Несмотря на наличие в литературе данных о предиктивном значении группы крови в развитии патологических процессов [1, 2, 3], взаимосвязи группы крови с частотой развития COVID-19, а также между группой крови и тяжестью течения COVID-19 не было обнаружено.

Результаты исследования предварительные, работа по изучению взаимосвязи групп крови и резус-фактора с частотой заболевания COVID-19 будет продолжена. Возможно, что при увеличении численности выборки будут получены другие результаты.

#### Список источников

- 1. Гильмиярова Ф. Н., Колотьева Н. А., Кузьмичева В. И., Гусякова О. А., Бородина И. А., Баишева Г. М., Селезнева И. А. Группа крови и болезни человека (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 64, № 4. С. 216–221.
- 2. Гусякова О. А., Гильмиярова Ф. Н., Кузьмичева В. И., Ерещенко А.А., Потякина Е.Е., Мурский С. И., Бородина И. А., Васильева Т. В., Гильмияров Э. М., Магсумова О. А., Халиулин А. В., Арчибасова О. В. Особенности показателей коагулограммы в зависимости от антигенного состава группы крови по системе AB0 // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 3. С. 170–175.
- 3. Кузьмичева В. И., Гильмиярова Ф. Н., Колотьева Н. А., Кецко Ю. Л., Гусякова О. А., Кузнецова О. Ю., Горбачева И. В. Группа крови как предиктор гликемии и лактатемии у пациентов в критическом состоянии // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 4. С. 216–220.
- 4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68, no. 6. P. 394–424.

- 5. Chen Z., Yang S. H., Xu H., Li J. J. AB0 Blood Group System and the Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis // Scientific Reports. 2016. no. 6. 23250. doi: 10.1038/srep23250.
- 6. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127, no. 12. P. 2893–2917.
- 7. Franchini M., Liumbruno G. M. AB0 blood group and neurodegenerative disorders: more than a casual association // Blood transfus. 2016. Vol. 14, no. 2. P. 158–159.
- 8. Miao S. Y., Zhou W., Chen L., Wang S., Liu X. A. Influence of AB0 Blood Group and Rhesus Factor on Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of 9665 Breast Cancer Patients and 244,768 Controls // Asia Pac. J Clin. Oncol. 2014. Vol. 10, no. 2. P. 101–108.
- 9. Carboni E., Carta A. R., Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? // Med. Hypotheses. 2020. Vol. 140. 109776. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109776.
- 10. Giannis D., Ziogas I. A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // J. Clin. Virol. 2020. Vol. 127. 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
- 11. Monteiro R. A. A., de Oliveira E. P., Saldiva P. H. N. Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19 // Intensive Care Med. 2020. Vol. 46, no. 9. P. 1766–1768. doi: 10.1007/s00134-020-06125-z.
- 12. Tang Y. W., Schmitz J. E., Persing D. H., Stratton C. W. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges // J. Clin. Microbiol. 2020. Vol. 58, no. 6. e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20.
- 13. Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 95. P. 304–307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- 14. Volpicelli G., Lamorte A., Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic // Intensive Care Med. 2020. Vol. 46, no. 7. P. 1445–1448. doi: 10.1007/s00134-020-06048-9.
- 15. Кчибеков Э. А., Никулина Д. М., Зурнаджьянц В. А. Комплексная программа прогнозирования осложненных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 2. С. 182–184.
- 16. Петрова О. В., Жукова Е. Р., Мурыгина О. И., Смельцова Е. В., Бондаренкова О. Г., Ушаков А. В., Шашин С. А., Зурнаджьянц В. А., Тарасов Д. Г. Референтные значения глюкозы и общего холестерина у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического биохимического анализатора «Ilab 300 plus» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 2. С. 118–125.
- 17. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Уртаева З. А., Мартиросов М. Ю., Грачева Н. П., Егорова Т. Г., Кчибеков Э. А., Зурнаджьянц В. А. Референтные интервалы количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 3. С. 117–125.
- 18. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Шабанова Г. Р., Панова Е. В., Левина Н. Н., Кчибеков Э. А., Зурнаджьянц В. А. Референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 1. С. 93–103.
- 19. Петрова О. В., Мартьянова Ю. Б., Уртаева З. А., Панова Е. В., Мотрева А. П., Кадыкова А. В., Шашин С. А., Зурнаджьянц В. А., Тарасов Д. Г. Фармакогенетическое тестирование варфарина в кардиохирургической практике // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 1. С. 120–127.
- 20. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects // Blood. 2009. Vol. 113, № 13. P. 2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
- 21. Henry B. M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019 // Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58, no. 7. P. 1135–1138.
- 22. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. Vol. 63, no. 3. P. 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- 23. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection // Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58, no. 7. P. 1131–1134.
- 24. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks // Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58, no. 7. P. 1063–1069.
- 25. Eljilany I., Elzouki A. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review // Vasc. Health Risk Manag. 2020. no. 16. P. 455–462. doi: 10.2147/VHRM.S280962.

#### References

1. Gilmiyarova F. N., Kolotyeva N. A., Kuzmicheva V. I., Gusyakova O. A., Borodina I. A., Baisheva G. M., Selezneva I. A. Blood group and human diseases (review of literature). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory diagnostics. 2020; 64 (4): 216–221. (In Russ.).

- 2. Gusyakova O. A., Gilmiyarova F. N., Kuzmicheva V. I., Ereshchenko A. A., Potyakina E. E., Murskiy S. I., Borodina I. A., Vasileva T. V., Gilmiyarov E. M., Magsumova O. A., Khaliulin A. V., Archibasova O. V. Coagulation test features depending on the ABO-blood groups system antigenic composition. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory diagnostics. 2019; 64 (3): 170–175. (In Russ.).
- 3. Kuzmicheva V. I., Gylmiyarova F. N., Koloteva N. A., Ketsko Yu. L., Gusyakova O. A., Kuznetsova O. Yu., Gorbacheva I. V. Blood group as a predictor of glycemia and lactatemia in critical condition patients. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory diagnostics. 2019; 64 (4): 216–220. (In Russ.).
- 4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68 (6): 394–424.
- 5. Chen Z., Yang S. H., Xu H., Li J. J, Chen Z. AB0 Blood Group System and the Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific Reports. 2016; (6): 23250. doi: 10.1038/srep23250.
- 6. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M., Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int. J. Cancer. 2010; 127 (12): 2893–2917.
- 7. Franchini M., Liumbruno G. M., Franchini, M. AB0 blood group and neurodegenerative disorders: more than a casual association. Blood transfuse. 2016; 14 (2): 158–159.
- 8. Miao S. Y., Zhou W., Chen L., Wang S., Liu X. A. Influence of AB0 Blood Group and Rhesus Factor on Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of 9665 Breast Cancer Patients and 244,768 Controls. Asia Pac. J. Clin. Oncol. 2014; 10 (2): 101–108.
- 9. Carboni E., Carta A. R., Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? Med Hypotheses. 2020; 140: 109776. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109776.
- 10. Giannis D., Ziogas I. A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J. Clin. Virol. 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
- 11. Monteiro R. A. A., de Oliveira E. P., Saldiva P. H. N. Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19. Intensive Care Med. 2020; 46 (9): 1766–1768. doi: 10.1007/s00134-020-06125-z.
- 12. Tang Y. W., Schmitz J. E., Persing D. H., Stratton C. W. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. J. Clin. Microbiol. 2020; 58 (6): e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20.
- 13. Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. Int. J. Infect. Dis. 2020; 95: 304–307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- 14. Volpicelli G., Lamorte A., Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. Intensive Care Med. 2020; 46 (7): 1445–1448. doi: 10.1007/s00134-020-06048-9.
- 15. Kchibekov A. A., Nikulina D. M., Zurnadzhyants V. A. The complex program of forecasting of complications of sharp inflammatory disease of organs of a belly cavity. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2011; 6 (2): 182–184. (In Russ.).
- 16. Petrova O. V., Zhukova E. R., Murygina O. I., Smel'tsova E. V., Bondarenkova O. G., Ushkov A. V., Shashin S. A., Zurnadzhyants V. A., Tarasov D. G. Reference values of glucose and total cholesterol when using automatic biochemical analyzer «ILAB 300 plus». Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (2): 118–125. (In Russ.).
- 17. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Urtaeva Z. A., Martirosov M. U., Gracheva N. P., Egorova T. G., Kchibekov E. A., Zurnadzhyants V. A. Reference intervals of the quantity of red blood cells, concentration of hemoglobin, haematocrit and the erythrocyte indices at adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (3): 117–125. (In Russ.).
- 18. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Shabanova G. R., Panova E. V., Levina N. N., Kchibekov E. A., Zurnadzhyants V. A. Reference intervals of the platelet count and platelet indices in the adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2017; 12 (1): 93–103. (In Russ.).
- 19. Petrova O. V., Mart'yanova Yu. B., Urtaeva Z. A., Panova E. V., Motreva A. P., Kadykova A. V., Shashin S. A., Zurnadzhyants V. A., Tarasov D. G. Pharmacogenetic testing of warfarin cardiosurgigal practice: clinical case. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (1): 120–127. (In Russ.).
- 20. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood. 2009; 113 (13): 2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
- 21. Henry B. M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58 (7): 1135–1138.
- 22. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog. Cardiovasc. Dis. 2020; 63 (3): 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- 23. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58 (7): 1131–1134.
- 24. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58 (7): 1063–1069.

25. Eljilany I., Elzouki A. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. Vasc Health Risk Manag. 2020; (16): 455–462. doi: 10.2147/VHRM.S280962.

#### Информация об авторах

- *О.В. Петрова*, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.
- **Д.К.** *Твердохлебова*, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.
- **Е.А. Попов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **Д.М. Никулина**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- *С.А. Шашин*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **Д.Г. Тарасов**, кандидат медицинских наук, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

#### Information about the authors

- O.V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astra-khan, Russia.
- **D.K.** Tverdokhlebova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.
- *E.A. Popov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- **D.M.** Nikulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *S.A. Shashin*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- **D.G. Tarasov**, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 25.03.2021; одобрена после рецензирования 12.09.2021; принята к публикации 01.10.2021.

The article was submitted 25.03.2021; approved after reviewing 12.09.2021; accepted for publication 01.10.2021.

Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 47–56. Astrakhan Medical Journal. 2021. Vol. 16, no. 3. P. 47-56.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья УДК 616.981.71-082.5 doi: 10.17021/2021.16.3.47.56

#### КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ СОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВОВ на территории среднего поволжья

\*Алексей Валерьевич Подкопай<sup>1</sup>, Егор Евгеньевич Круглов<sup>2</sup>, Юлия Валерьевна Мякишева<sup>3</sup>, Анна Владимировна Сегодина<sup>4</sup>, Дмитрий Николаевич Ломакин<sup>5</sup>, Александр Александрович Редкозубов<sup>6</sup>, Игорь Николаевич Гаврилов<sup>7</sup>

<sup>1, 4, 5, 6, 7</sup>426 военный госпиталь, Сызрань, Россия

2,3 Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

1, 4, 5, 6, 7 volchenok 63 rus@mail.ru

Аннотация. Рассмотрены клинико-лабораторные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, возникшей в организованных коллективах на территории Среднего Поволжья у 26 пациентов, проходивших лечение в инфекционном отделении филиала № 4 ФГБУ «426 военный госпиталь» Министерства обороны России (г. Сызрань). Освещены организационные и эпидемиологические проблемы, пути их решения в сфере предотвращения инфицирования вирусами геморрагической лихорадки с почечным синдромом лиц, находящихся в организованных коллективах и выполняющих служебные обязанности в эндемичной по геморрагической лихорадке с почечным синдромом местности.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирус, общая инфекционная интоксикация, государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

**Для цитирования:** Подкопай А. В., Круглов Е. Е., Мякишева Ю. В., Сегодина А. В., Ломакин Д. Н., Редкозубов А. А., Гаврилов И. Н. Клинические, лабораторные и эпидемиологические собенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из организованных коллективов на территории Среднего Поволжья // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 47–56.

#### ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

#### CLINICAL, LABORATORY AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN PACIENTS FROM ORGANIZED COLLECTIVES IN THE MIDDLE VOLGA REGION

Aleksey V. Podkopay<sup>1</sup>, Egor E. Kruglov<sup>2</sup>, Yuliya V. Myakisheva<sup>3</sup>, Anna V. Segodina<sup>4</sup>, Dmitriy N. Lomakin<sup>5</sup>, Aleksandr A. Redkozubov<sup>6</sup>, Igor' N. Gavrilov<sup>7</sup>

<sup>1, 4, 5, 6, 7</sup>426 military hospital, Syzran, Russia

<sup>2, 3</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

 $^{1,\,4,\,5,\,6,\,7}$ volchenok 63rus@mail.ru

<sup>2, 3</sup>krugegr@rambler.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>1026 Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Самара, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2, 3</sup>krugegr@rambler.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>1026 Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Samara, Russia

<sup>\* ©</sup> Подкопай А.В., Круглов Е.Е., Мякишева Ю.В., Сегодина А.В., Ломакин Д.Н., Редкозубов А.А., Гаврилов И.Н., 2021

Abstract. The article highlights the clinical and laboratory features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome, which arose in organized groups on the territory of the Middle Volga region, in 26 patients who were treated in the infectious diseases department of the branch No. 4 of the FSBI "426 VG" of the Ministry of Defense of Russia (Syzran). Organizational and epidemiological problems and directions of their solution in terms of prevention of infection with hemorrhagic fever viruses with the renal syndrome of persons in organized groups and performing their official duties in a locally endemic hemorrhagic fever with the renal syndrome are considered.

*Keywords:* hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), hantavirus, general infectious intoxication, state sanitary and epidemiological surveillance.

For citation: Podkopay A. V., Kruglov E. E., Myakisheva Yu. V., Segodina A. V., Lomakin D. N., Redkozubov A. A., Gavrilov I. N. Clinical, laboratory and epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in pacients from organized collectives in the Middle Volga region. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 47–56. (In Russ.).

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) сохраняет одно из ведущих мест в структуре природно-очаговой заболеваемости в Российской Федерации [1, 2, 3]. По данным государственного доклада Роспотребнадзора России, экономический ущерб, причиняемый вирусными геморрагическими лихорадками, составил более 182 млн рублей, а сам прирост заболеваемости по сравнению с 2018 г. увеличился на 60 % непосредственно за счет ГЛПС. Об активации природных очагов геморрагической лихорадки говорят данные федеральной статистики инфекционных заболеваний за период 2010–2019 гг. В 2019 г. лидировал уровень заболеваемости ГЛПС. В летне-осенний период 2019 г. в Приволжском федеральном круге был зарегистрирован рост заболеваемости ГЛПС, среди населения отмечены тяжелые случаи с летальным исходом [3, 4, 5].

Своевременное и качественное оказание медицинской помощи пациентам, пребывающим из организованных коллективов, имеет ряд существенных проблем: длительность инкубационного периода «растягивает» временные показатели очага [6, 7]; полиморфность клинической картины, сочетающаяся с отсутствием метода специфической экспресс-диагностики, затрудняет постановку точного диагноза и принятие решения об эвакуации пациента до развития жизнеугрожающих состояний [1, 8, 9].

**Цель:** проанализировать и оценить клинико-лабораторные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, возникшей в организованных коллективах на территории Среднего Поволжья у 26 пациентов, проходивших лечение в инфекционном отделении филиала № 4 ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России, (г. Сызрань), а также выявить основные подходы к снижению уровня заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в организованных коллективах.

Материалы и методы исследования. Период проведения исследования: с июня по сентябрь 2019 г. В проспективном исследовании приняли участие 27 военнослужащих-мужчин с диагнозом ГЛПС, находившихся на лечении в инфекционном отделении филиала № 4 ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России (г. Сызрань). Из них 1 пациент был переведен из терапевтического отделения Центральной районной больницы в период реконвалесценции. Он проходил лечение в объеме реабилитационных мероприятий, поэтому данные о его обследовании и лечении не были включены в настоящее исследование. Все больные поступали из очагов групповой заболеваемости ГЛПС.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 45 лет включительно, подписавшие добровольное информированное согласие. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет или больше 45 лет; наличие системной аутоиммунной патологии или онкологических заболеваний; психосоматические заболевания, препятствующие проведению исследования, хронические специфические инфекции — туберкулез, ВИЧ-инфекция и др.; отказ от сотрудничества и несоблюдение медицинских назначений.

Средний возраст пациентов составил  $23.3 \pm 4.8$  года. Диагноз ГЛПС больным выставляли на основании эпидемиологического анамнеза, характерной клинической картины заболевания, лабораторного и инструментального обследования.

Лабораторное подтверждение диагноза осуществляли путем определения реакции непрямой иммунофлуоресценции, используя метод флуоресцирующих антител на базе микробиологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области».

У пациентов, поступивших на лечение, с целью контроля состояния и эффективности проводимого лечения выполняли клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, анализы мочи по Зимницкому и Нечипоренко, осуществляли ультразвуковое исследование органов

брюшной полости и почек. Кроме того, в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пременяли общепринятые методы обследования: флюорографию органов грудной клетки, электрокардиографию, анализ кала на яйца гельминтов, анализ крови на сифилис методом реакции микропреципитации, консультации врачей-специалистов.

При назначении медикаментозной терапии пациентам с ГЛПС применяли общий подход:

- лечебное питание;
- инфузии раствора 5 % глюкозы с 5 % аскорбиновой кислотой;
- аскорутин для укрепления сосудистой стенки;
- лоратадин;
- инфузии 2,4 % раствора эуфиллина;
- по показаниям назначались анальгетики, спазмолитики, противорвотные и антибактериальные препараты;
  - рибавирин в дозе 1000 мг.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2013 («Microsoft», США), а также Statistica 12.6 («StatSoft», Россия). При расчете возраста пациентов применяли среднеквадратичное отклонение.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Сравнительный анализ структуры степени тяжести течения ГЛПС показал существенное доминирование (в 3,5 раза) легких форм заболевания в 20 (76,9 %) случаях над среднетяжелыми формами в 6 (23,1 %) случаях. Осложнений не зафиксировано. Подробная характеристика симптоматических проявлений ГЛПС с выделением симптомокомплексов приведена в таблице 1.

Характеристика симптоматических проявлений ГЛПС у пациентов-военнослужащих региона Среднего Поволжья Таблица 1

1         2         3         4         5           Форма течения ГЛПС         Легкая         20 (76,9)         6 (23,1)         −           Преимущественный направительный направительный диагноз         Острая респираторная вирусная инфекция         23 (88,5)         3 (11,5)         −           Симптомы, сопровождавшие лихорадочное состояние         Озноб         18 (69,2)         8 (30,8)         −           Повышенная жажда         4 (15,4)         22 (84,6)         −           Симптомы ние         Сухость во рту         13 (50)         13 (50)         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Капобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93         −           Симптоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         −           Симение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         −           Тошеремия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капношона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52     <	Группа признаков	Название признака	Количество пациентов, имеющих признак, п (%)	Количество пациентов, не имеющих признак, n (%)	Средняя продолжительность периодов М ± σ, суток	
Форма течения ГУПС         Среднетяжелая         6 (23,1)         20 (76,9)         −           Преимущественный направительный диагноз         Острая респираторная вирусная инфекция         23 (88,5)         3 (11,5)         −           Симптомы, сопровождавшие лихорадочное состояние         Озноб         18 (69,2)         8 (30,8)         −           Повышенная жажда         4 (15,4)         22 (84,6)         −           Повышенная жажда         4 (15,4)         22 (84,6)         −           Синдром общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         13 (30)         −           Симсина в вышцах, общей инфекционной интоксикации         20 (76,9)         5 (23,1)         −           Сижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         −           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         −           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         −	1	2	3	4	5	
Преимущественный направительный диагноз Другие нозологии 3 (11,5) 23 (88,5) —   Тихорадка (Другие нозологии 3 (11,5) 23 (88,5) —   Топровождавшие (Другие нозологии 3 (11,5) 23 (88,5) —   Топровождавшие (Другие нозологии 3 (11,5) 23 (88,5) —   Типеремия общей нафекционной намерациания (Другие нозология инфекционной интоксикации инфекционной инфекци	Форма течения ГППС	Легкая	( , ,		_	
Направительный диагноз   Другие нозологии   3 (11,5)   23 (88,5)   -	1	1	6 (23,1)	20 (76,9)	_	
Лихорадка         5,53 ± 3,71           Симптомы, сопровождавшие лихорадочное состояние         Жар         14 (53,8)         12 (46,2)         —           Повышенная жажда ние         Тоухость во рту         13 (50)         13 (50)         —           Синдром общей инфекционной интоксикации         Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Толовная боль         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Калобы на общую слабость         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Кансиния в мышцах, ломота в теле         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32	1 2	1 1 1 1	23 (88,5)	3 (11,5)	_	
Симптомы, сопровождавшие лихорадочное состояние         Жар         14 (53,8)         12 (46,2)         —           лихорадочное состояние         Повышенная жажда         4 (15,4)         22 (84,6)         —           Синдром общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Головная боль         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Симскикации         Боли в теле         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения органа зрения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52	диагноз	Другие нозологии	3 (11,5)	23 (88,5)	_	
сопровождавшие лихорадочное состояние         Жар         14 (53,8)         12 (46,2)         −           Повышенная жажда ние         4 (15,4)         22 (84,6)         −           Сухость во рту ние         13 (50)         13 (50)         −           Синдром общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Жалобы на общую слабость недомогание         25 (96,2)         1 (3,8)         −           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Головная боль недомогание         20 (76,9)         5 (23,1)         −           Боли в мышцах, ломота в теле Снижение аппетита         6 (23,1)         20 (76,9)         −           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         −           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         −           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         −           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения отделов склер         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32		Лихорадка			$5,53 \pm 3,71$	
лихорадочное состояние         Повышенная жажда         4 (15,4)         22 (84,6)         —           Синдром общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Головная боль (25 (96,2))         5 (23,1)         —           Симптоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения отделов груди по органа зрения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32	Симптомы,	Озноб		8 (30,8)	_	
ние         Сухость во рту         13 (50)         13 (50)         —           Синдром общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Головная боль         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Симптоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения органа зрения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32	сопровождавшие	Жар	14 (53,8)	12 (46,2)	_	
Синдром общей инфекционной интоксикации         5,19 ± 1,93           Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         –           Симптомы общей инфекционной интоксикации         Головная боль         25 (96,2)         1 (3,8)         –           Симптоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         –           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         –           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         –           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         –           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения отделов склер         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32	лихорадочное состоя-	Повышенная жажда	4 (15,4)	22 (84,6)	_	
Симптомы общей инфекционной интоксикации         Жалобы на общую слабость         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Боли в мышцах, интоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения отдела зрения отдела зрения отдела зрения сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32	ние	Сухость во рту	13 (50)	13 (50)	_	
Симптомы общей инфекционной интоксикации  — Воли в мышцах, ломота в теле  — Снижение аппетита — Тошнота —	Синд		нтоксикации		$5,19 \pm 1,93$	
Симптомы общей инфекционной интоксикации         Головная боль Боли в мышцах, ломота в теле         25 (96,2)         1 (3,8)         —           Снижение аппетита помота в теле Снижение аппетита помота в теле Тошнота помота в теле (сижение аппетита помота по		1	25 (96,2)	1 (3,8)	_	
общей инфекционной интоксикации         Боли в мышцах, ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения отделов груди по типу симптомы поражения сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32		Недомогание	20 (76,9)	5 (23,1)	_	
интоксикации         ломота в теле         6 (23,1)         20 (76,9)         —           Снижение аппетита         17 (65,4)         9 (36,4)         —           Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения отдела зрения отдела зрения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32	Симптомы	Головная боль	25 (96,2)	1 (3,8)	_	
Тошнота         16 (61,5)         10 (38,5)         —           Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения органа эрения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32			6 (23,1)	20 (76,9)	_	
Рвота         11 (42,3)         15 (57,7)         —           Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения опразна эления         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32		Снижение аппетита	17 (65,4)	9 (36,4)	_	
Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов           Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»         9 (34,6)         17 (65,4)         3,44 ± 0,52           Симптомы поражения органа эрения         Инъецированость сосудов склер         9 (34,6)         17 (65,4)         5,00 ± 1,32		Тошнота	16 (61,5)	10 (38,5)	_	
Гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона»       9 (34,6)       17 (65,4)       3,44 ± 0,52         Симптомы поражения органа эления       Инъецированость сосудов склер       9 (34,6)       17 (65,4)       5,00 ± 1,32		Рвота	11 (42,3)	15 (57,7)	_	
типу симптома «капюшона» $9(34,6)$ $17(65,4)$ $3,44 \pm 0,52$ Симптомы поражения $0$ Инъецированость сосудов склер $0$ $0$ $0$ $0$ $0$ $0$ $0$ $0$ $0$ $0$	Изменения в системе гемостаза и проницаемости сосудов					
Симптомы поражения $\frac{1}{1}$ сосудов склер $\frac{9(34,6)}{1/(65,4)}$ $\frac{1/(65,4)}{5,00 \pm 1,32}$			9 (34,6)	17 (65,4)	$3,44 \pm 0,52$	
Снижение остроты зрения 4 (15,4) 22 (84,6)	<u> </u>		9 (34,6)	17 (65,4)	$5,00 \pm 1,32$	
	органа зрения	Снижение остроты зрения	4 (15,4)	22 (84,6)		

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
Геморрагический	Однократные носовые кровотечения	2 (7,7)	24 (92,3)	_
синдром	При наложении манжеты тонометра 3 (11,5) 23 (88,			_
Катаральн	ые явления верхних дыхательных путс	ей	$5,34 \pm 2,59$	
	Симптомы ринофарингита	23 (88,5)	3 (11,5)	ı
	Боль в горле при глотании, першение	13 (50)	13 (50)	_
Симптомы	Сухой кашель	й кашель 14 (53,8)		_
ринофарингита	Насморк	8 (30,8)	18 (69,2)	_
	Гиперемия слизистойротоглотки	25 (96,2)	1 (3,8)	_
	Нарушение носового дыхания	12 (46,2)	14 (53,8)	_
Симптом тяжести в поясничной области			12 (46,2)	_
Астенический синдром			10 (38,5)	_
Изменения диуреза				
Варианты изменения диуреза	Снижение диуреза	11 (42,3)	15 (56,7)	_
варианты изменения диуреза	Олигурия*	1*	26 (100)	_

Примечание: \* – данный пациент не входил в совокупность характеристики таблицы по остальным критериям

У всех поступивших пациентов наблюдалось острое начало заболевания, выражавшееся в лихорадке, симптомах общей интоксикации и в большинстве эпизодов симптомами воспаления верхних отделов дыхательных путей. В 23 (88,46 %) случаях при госпитализации пациенты поступали с направительным диагнозом: «Острое респираторное заболевание», отмечена относительно поздняя госпитализация — в среднем на 4 день болезни.

С первых дней заболевания в 100 % случаев регистрировали лихорадку, которая имела неправильный характер с максимальным подъемом ( $38,5-39,0^{\circ}$  C) в среднем на 3-4 дни болезни, что явилось поводом для направления пациента в стационар.

Как следует из данных таблицы 1, подавляющее большинство случаев заболевания ГЛПС проходило в легкой форме, без осложнений и летальных исходов. Общая продолжительность заболевания составляла  $18.15 \pm 3.29$  суток.

Динамика состояния пациентов была представлена переходом от ринофарингита, сопровождавшегося общей интоксикацией, которая проявлялась в общей слабости, недомогании, лихорадочном состоянии. Примечательным фактом стало существенное преобладание такого симптома, как гипорексия, а также диспепсических нарушений – тошноты и рвоты. По данным эпидемиологических обследований очагов, все пациенты, принявшие участие в данном исследовании (n = 26, 100 %), весь инкубационный период заболевания провели в палаточном лагере в полевых условиях в непосредственной близости к местам природного обитания переносчика инфекции – рыжей полевки [7, 10].

Важным аспектом является факт «стертого» течения ГЛПС, которое характеризуется отсутствием выраженных геморрагических проявлений, описываемых в классических руководствах [9, 11, 12], исследованиях Г.Р. Латыповой с соавторами [13], Н.А. Кирьянова с соавторами [14]. У пациентов при объективном обследовании выявляется гиперемия лица, шеи, верхних отделов груди по типу симптома «капюшона», инъекция склер. Проявления геморрагического синдрома выражаются в крайне скудной симптоматике, в виде носовых кровотечений и кровоподтеков при сдавлении плечевой области манжетой тонометра. Тяжесть и боли в поясничной области обычно совпадали с датой поступления пациента в стационар (3–5 день болезни), проявления почечного синдрома в виде снижения диуреза отмечались в менее половины случаев, лишь у 1 больного была зафиксирована выраженная олигурия, потребовавшая проведения комплекса мероприятий по интенсивному медикаментозному ведению клинического состояния.

Лабораторная картина в большинстве случаев была приближена к норме и вполне сопоставима с общим воспалительным состоянием (табл. 2).

Изменение лабораторных показателей в биологических жидкостях пациентов с ГЛПС

Группа признаков	Название признака	Количество пациентов, имеющих признак, п (%)	Количество пациентов, не имеющих признак, n (%)	Диапазон изменений, М ± σ
Клинический	Тромбоцитопения	25 (96,2)	1 (3,8)	$73,34 \pm 34,58 \times 10^9 / \pi$
	Лейкоцитоз	15 (57,7)	12 (42,3)	10–16×10 <sup>9</sup> /л
анализ крови	Моноцитоз	7 (26,9)	19 (73,1)	15–21 %
Биохимический	Креатинин	13 (50)	13 (50)	129-239 мкмоль/л
анализ крови	Мочевина	13 (50)	13 (50)	10,0-12,2 ммоль/л
Клинический	Протеинурия	23 (88,5)	3 (11,5)	0,1-10 г/л
анализ мочи	Изогипостенурия	20 (76,92)	6 (23,1)	1001–1006 г/л

Преобладание при поступлении в стационар лиц с легкой формой течения заболевания, как наблюдалось в настоящем исследовании, может быть объяснено высоким показателем здоровья и молодым возрастом пациентов, что подтверждается данными научной литературы [1, 3, 15, 16]. Однако сложившаяся ситуация не отменяет необходимости госпитализировать таких пациентов, астенические проявления у них могут сохраняться до года после выздоровления [11, 12, 13, 17]. Освобождение от выполнения функциональных обязанностей и длительный период лечения неблагоприятно сказываются на сроках и качестве выполнения коллективных задач. Кроме того, это отражается и на затратах сил и средств медицинской службы в ходе лечебно-диагностического процесса, что подтверждено внаучных исследованиях [2, 18, 19, 20].

В настоящее время при организации комплекса противоэпидемических (профилактических) мероприятий встает ряд проблем. Изменилась организационно-штатная структура военно-медицинских организаций, а также правовой статус организации (переход на систему казенного финансирования), исключающий возможность ведения хозяйственно-договорной деятельности и расширения технической оснащенности лабораторной базы Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора за счет собственных ресурсов. Лабораторные базы ведомственных лечебных организаций не имеют возможности проведения лабораторной диагностики ГЛПС с применением метода иммуноферментного анализа или метода флюоресцирующих антител в связи с отсутствием необходимого кадрового состава и/или несоответствием помещений требованиям, изложенным в нормативно-правовой документации по данному виду медицинской деятельности.

Несмотря на низкую заболеваемость ГЛПС в организованных коллективах Самарской области, отмечается цикличный 4-летний ее подъем, который пришелся на 2019 г. (рис.). Проживание организованных коллективов непосредственно в природных очагах в условиях палаточного лагеря существенно повышает риски инфицирования человека от синантропных грызунов.

Наряду с необходимостью дифференциальной диагностики ГЛПС у лиц с острой респираторной вирусной инфекцией и неспецифическими продромальными проявлениями, пребывающих из зон полевого размещения на эндемичной территории, стоит вопрос о регулярном проведении скрининга на вирусоносительство природных резервуарных переносчиков. Организация подобного скрининга возможна при введении в штат территориального Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора должности биолога и оснащении необходимым оборудованием.

Снижение уровня заболеваемости ГЛПС может быть осуществлено путем создания системы предупредительного санитарно-эпидемиологического надзора — контроля над определением мест размещения организованных коллективов на природных объектах, соблюдением санитарных норм и правил в повседневной деятельности, проведением своевременной и качественной дератизации.

Активное выявление случаев ГЛПС, а также своевременный медицинский контроль за деятельностью организованных коллективов, выполняющих служебные задачи на природных объектах, требуют регулярного привлечения специалистов санитарно-эпидемиологического и клинического профиля с установленной регулярностью выездов на указанные объекты.

Несмотря на преимущественно легкое течение заболевания у описываемой категории лиц, в клинической практике встречаются примеры тяжелого течения инфекционного процесса даже у молодых пациентов [20, 21, 22].

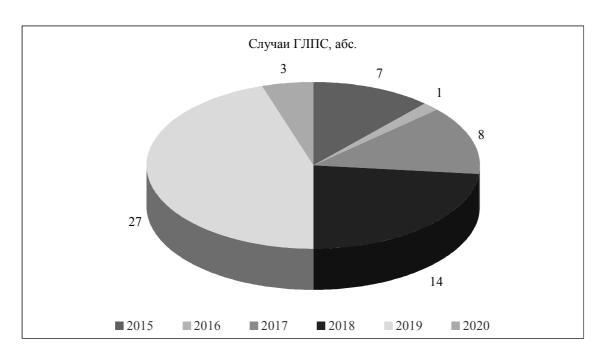


Рис. Распределение случаев ГЛПС в зоне медицинской ответственности Самарской области

**Клинический случай.** Представлен клинический случай наблюдения абдоминального синдрома как наиболее легкого варианта абдоминальной формы ГЛПС из очага с множественными случаями заболевания ГЛПС у военнослужащих, размещенных в полевых условиях на территории Среднего Поволжья.

Пациент Б., 20 лет. Рядовой, проходящий воинскую службу по призыву, механик. Поступил на стационарное лечение в инфекционное отделение филиала № 4 ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России (г. Сызрань) 2 сентября 2019 г. (на 2 день болезни) с диагнозом направления: «Острое респираторное заболевание». При поступлении общее состояние пациента было ближе к удовлетворительному. Предъявлял жалобы на головную боль, тошноту, боль в пояснице, насморк, кашель, чувство жара, общую слабость, отсутствие аппетита. Заболел в ночь с 31 августа на 1 сентября, когда проснулся от сильного озноба, головной боли. За медицинской помощью ночью не обращался, так как связывал озноб с похолоданием в палатке, а головную боль – с усталостью после работы. Утром 1 сентября беспокоили общая слабость, отсутствие аппетита, головная боль, появился насморк, редкий кашель, но, несмотря на жалобы, больной убыл для выполнения поставленных задач. С середины дня появился потрясающий озноб, сильная головная боль, тошнота, боли в поясничной области. Пациент был вынужден обратиться в медицинский пункт полевого лагеря, где был осмотрен фельдшером. Температура тела составила 38,0° C, слизистая ротоглотки гиперемирована, носовое дыхание затруднено, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. С учетом жалоб и объективных данных был выставлен диагноз «Острое респираторное заболевание» и назначено соответствующее лечение. Утром 2 сентября состояние не улучшилось, жалобы сохранились, пациент отмечал усиление болевого синдрома, озноб, температура тела составила 38,1° С. В связи с этим военнослужащий был направлен на госпитализацию в инфекционное отделение гарнизонного госпиталя города Сызрань.

Эпидемиологический анамнез: прибыл в полевой лагерь на срок со 2 апреля по 2 сентября 2019 г., участвовал в проведении земляных работ, а также работ по перемещению складированных на земле деревянных и стальных укреплений в условиях повышенной запыленности воздуха. Возможного контакта с мышами на территории полевого лагеря и окрестной местности не отрицает. В полевом лагере сохраняется очаг ГЛПС с множественными заболеваниями.

Объективно при поступлении в инфекционное отделение: температура тела составила 37,2° С, отмечалось некоторое возбуждение. Кожные покровы нормальной окраски, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечная сила не изменена. Язык покрыт негустым белым налетом. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована. Пульс – 80 ударов в 1 мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Менингиальных симптомов

нет. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричные, живые. Патологических рефлексов нет. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с двух сторон. Физиологические отправления без особенностей.

На основании жалоб больного, клинических данных и с учетом эпидемиологического анамнеза диагностирована ГЛПС. 2 сентября начато лечение рибавирином (в суточной дозе – 1000 мг в течение 7 дней). Кроме того, пациенту назначена соответствующая патогенетическая и симптоматическая терапия.

3 сентября с утра начала беспокоить сильная острая боль в области живота, через некоторое время — с преимущественной локализацией в правой подвздошной области. Одновременно с болями в животе утром наблюдалась однократная рвота, сохранялись жалобы на тошноту, головную боль, общую слабость. Температура тела — 37,5° С. При пальпации живота отмечалась выраженная болезненность в правой подвздошной области, невыраженное напряжение мышц передней брюшной стенки. Ярких перитонеальных симптомов и симптомов раздражения брюшины нет. Учитывая симптомокоплекс — «острый живот», с целью проведения дифференциальной диагностики с острыми заболеваниями органов брюшной полости была проведена экстренная консультация пациента с начальником хирургического отделения и начальником медицинской части госпиталя. Взяты общие анализы крови, мочи и крови для биохимического анализа.

Общий анализ крови 3 сентября: гемоглобин— 167 г/л; эритроциты—  $5.5 \times 10^{12}$ /л; цветовой по-казатель крови— 0.9; лейкоциты— $10.4 \times 10^9$ /л; тромбоциты—  $71 \times 10^9$ /л; скорость оседания эритроцитов— 2 мм/ч. В моче: относительная плотность—1.025 г/л; белок—0.033 г/л; эритроциты—1-2 в поле зрения; лейкоциты—2-3 в поле зрения; эпителиальные клетки—1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: креатинин—88.6 мкмоль/л; мочевина—5.0 ммоль/л.

Вследствие того, что выраженные острые боли в правой подвздошной области развились на 3 день от начала заболевания на фоне предшествующей лихорадки, болей в поясничной области, резкой тромбоцитопении ( $71 \times 10^9/\pi$ ), подтверждающих данных эпидемиологического анамнеза и отсутствия яркой клинической картины острого аппендицита был сделан вывод о наличии ГЛПС с абдоминальным синдромом. Принято решение о дальнейшем консервативном лечении с дополнением спазмолитической терапии растворами эуфиллина, дротаверина и динамическом наблюдении в течение суток.

На фоне проведенной терапии 4 сентября состояние пациента улучшилось. Боли в животе уменьшились, живот при пальпации стал мягким, но до 5 сентября был болезненным. Диурез снизился до 800 мл мочи в сутки и в дальнейшем постепенно увеличился до 3,5–3,8 л в сутки к 10 дню болезни с последующим восстановлением. Температура снизилась до субфебрильной на 6 день, а с 8 дня нормализовалась. Астенический синдром сохранялся до выписки из отделения.

Общий анализ крови на 5 сентября: гемоглобин — 167 г/л; эритроциты—  $5.4 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель крови — 0.9; лейкоциты —  $9.1 \times 10^9$ /л; тромбоциты —  $77 \times 10^9$ /л; скорость оседания эритроцитов — 8 мм/ч. В моче: относительная плотность — 1.010 г/л; белок — 1 г/л; эритроциты — 1-2 в поле зрения; лейкоциты— 2-4 в поле зрения; эпителиальные клетки — 2-3 в поле зрения. Биохимический анализ крови 9 сентября: креатинин — 63.1 мкмоль/л (норма 44-115 мкмоль/л); мочевина 3.8 ммоль/л (норма 2.5-8.3 ммоль/л); С-реактивный белок 24 мг/л (норма менее 6 мг/л); Аспартатаминотрансфераза 0.50 Ед/л (норма 0-0.42 Ед/л). В пробе мочи по Зимницкому (на 9 день болезни): изогипостенурия, колебания относительной плотности мочи составили от 1.002 до 1.009 г/л.

При лабораторном исследовании крови методом реакции непрямой иммунофлуоресценции на 4 и 10 дни болезни в проверенных образцах выявлено достоверно значимое нарастание титра антител к хантавирусам в 4 раза. Титр антител к хантавирусам в первой сыворотке составил 1 : 512, во второй – 1 : 2048.

На 10 день от начала заболевания результаты общего и биохимического анализа крови были в пределах нормы. В исследованиях мочи на 10 день отмечалась гипостенурия (относительная плотность  $-1010\, \Gamma/\pi$ ).

Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 16 день от начала заболевания с диагнозом: «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, легкое течение, абдоминальный синдром вариант абдоминальной формы».

#### Выводы.

1. Все пациенты, включенные в представленное исследование, имели сходные условия проживания и нахождения на эндемичной по геморрагической лихорадке с почечным синдромом территории Среднего Поволжья в природно-очаговой зоне.

- 2. Преобладание полиморфной клинической картины и легких форм течения заболевания в организованных коллективах существенно осложняет выявление всех лиц с ГЛПС и постановку правильного клинического диагноза.
- 3. Длительное нахождение организованных коллективов на природных объектах эндемичной по геморрагической лихорадке с почечным синдромом территории требует строжайшего соблюдения профилактических мер санитарно-гигиенического и санитарно-технического профиля на объектах питания, коммунально-бытового обеспечения, а также контроля за размещением и временным хранением бытовых отходов при проведении земляных работ.
- 4. Служебная необходимость осуществления деятельности, связанной с вовлечением значительного количества лиц на территориях вблизи природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, порождает потребность в динамическом слежении за переносчиками вирусов этой лихорадки на территориях, планируемых для длительного размещения.
- 5. Приведенный клинический случай подтверждает актуальность дифференциальной диагностики абдоминального синдрома при геморрагической лихорадке с почечным синдромом с острыми заболеваниями органов брюшной полости на этапе оказания специализированной медицинской помощи, так как существует высокий риск выполнения ошибочных оперативных вмешательств, способствующих отягощению заболевания и развитию осложнений.

#### Список источников

- 1. Павлов В. Н., Фазлыева Р. М., Мирсаева Г. Х., Мухетдинова Г. А., Мавзютова Г. А., Измайлов А. А., Ибрагимова Л. А., Фазлыев М. М., Амирова Г. Ф., Андрианова О. Л., Казихинуров А. А., Сафиуллин Р. А., Коржавин Г. В., Галимзянов В. З., Казихинуров А. А., Казихинуров Р. А., Загидуллин Н. Ш. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 160 с.
- 2. Ускова Ю. Г., Павелкина В. Ф. Оптимизация патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 8. С. 90–96.
- 3. Шакирова В. Г., Мартынова Е. В., Саубанова А. Р., Хаертынова И. М., Хайбуллина С. Ф., Гаранина Е. Е. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 8. С. 97–102.
- 4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году:государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.
- 5. Huang N., Liu N., Lu J. Peritonitis secondary to hemorrhagic fever with renal syndrome: a case report in GuangZhou China // BMC infectious diseases. 2020. Vol. 20, no. 1. P. 36. doi: 10.1186/s12879-020-4775-8.
- 6. Галимов Р. Р., Валишин Д. А., Галиева А. Т., Фарвазова Л. А. Организация медицинской помощи в случае групповой заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Medicus. 2018. Т. 21, № 3. С. 66–67.
- 7. Jonsson C. B., Figueiredo L. T., Vapalahti O. A global perspective on Hantavirus ecology, epidemiology, and disease // Clinical Microbiology Reviews. 2010. Vol. 23, no. 2. P. 412–441. doi: 10.1128/CMR.00062-09.
- 8. Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А., Бахтина В. А., Морозов В. Г., Баловнева М. В., Курашова С. С., Клемпа Б., Кругер Д., Ткаченко Е. А. Анализ групповой вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом Сочи // Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64, № 1. С. 36—41.
- 9. Zou L. X., Sun L. Analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome using wavelet tools in Mainland China, 2004-2019 // Front. Public. Health. 2020. Vol. 8. 571984. doi.: 10.3389/fpubh.2020.571984.
- 10. Кузнецов В. И., Ющук Н. Д., Моррисон В. В. Свободнорадикальное окисление эритроцитарных мембран у реконвалесцентов геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2, № 1. С. 55–58.
- 11. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 1. / под ред. Ю. В. Лобзина, К. В. Жданова. СПб. : Фолиант, 2011. 664 с.
- 12. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2. / под ред. Ю. В. Лобзина, К. В. Жданова. СПб. : Фолиант, 2011. 744 с.
- 13. Латыпова Г. Р., Хунафина Д. Х., Валишин Д. А., Галиева А. Т., Галимов Р. Р. Гипергомоцистеинемия и способы ее коррекции у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019. № 1. С. 175–180.
- 14. Кирьянов Н. А., Мокрецов А. Г., Суханов С. А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 1-1 (79). С. 128–131.
- 15. Бородина Ж. И., Царенко О. Е., Монахов К. М., Багаутдинова Л. И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом проблема современности // Архивъ внутренней медицины. 2019. Т. 9, № 6 (50). С. 419–427. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.

- 16. Любушкина А. В., Попова Л. Л., Недугов Г. В., Константинов Д. Ю., Стулова М. В. Прогнозирование тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, № 2. С. 35–39.
- 17. Wang L., Wang T., Cui F., Zhai S. Y., Zhang L., Yang S. X., Wang Z. Q., Yu X. J. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Zibo City, China, 2006-2014 // Emerg. Infect. Dis. 2016. Vol. 22, no. 2. C. 274–276. doi: 10.3201eid/2202.151516.
- 18. Вагапова В. Ш., Байгильдина А. А. Структурно-метаболические изменения эндотелия при осложненном течении геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 4. С. 62–64.
- 19. Нехаев С. Г., Мельник Л. В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 1. С. 151–158.
- 20. Strandin T., Mäkelä S., Mustonen J., Vaheri A. Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by hantavirus-infected microvascular endothelial cells // Frontiers in Immunology. 2018. Vol. 9. P 2098
- 21. Морозов В. Г., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К., Ткаченко Е. А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 156–161.
- 22. Mattar S., Guzmán C., Figueiredo L. T. Diagnosis of hantavirus infection in humans // Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015. Vol. 13, no. 8. P. 939–946. doi: 10.1586/14787210.2015.1047825.

#### References

- 1. Pavlov V. N., Fazlyeva R. M., Mirsaeva G Kh., Mukhetdinova G A., Mavzyutova G A., Izmaylov A. A., Ibragimova L. A., Fazlyev M. M., Amirova G F., Andrianova O. L., Kazikhinurov A. A., Safiullin R. A., Korzhavin G V., Galimzyanov V. Z., Kazikhinurov A. A., Kazikhinurov R. A., Zagidullin N. Sh. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Topical issues of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.).
- 2. Uskova, Yu. G., Pavelkina V. F Optimizing the pathogenetic therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome. Prakticheskaya meditsina = Practical medicine. 2019; 17 (8): 90–96. (In Russ.).
- 3. Shakirova V. G., Martynova E. V., Saubanova A. R., Khaertynova I. M., Khaibullina S. F., Garanina E. E. Analysis of markers of renal damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Prakticheskaya meditsina = Practical medicine. 2019; 17 (8): 97–102. (In Russ.).
- 4. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2020. 299 p. (In Russ.).
- 5. Huang N., Liu N., Lu J. Peritonitis secondary to hemorrhagic fever with renal syndrome: a case report in GuangZhou China. BMC infectious diseases. 2020; 20 (1): 36. doi: 10.1186/s12879-020-4775-8.
- 6. Galimov R. R., Valishin D. A., Galieva A. T., Farvazova L. A. Organization of medical care in case of group morbidity of hemorrhagic fever with renal syndrome. Medicus = Medicus. 2018; 21 (3): 66–67. (In Russ.).
- 7. Jonsson C. B., Figueiredo L. T., Vapalahti O. A global perspective on Hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clin. Micr. Rev. 2010; 23 (2): 412–441. doi: 10.1128/CMR.00062-09.
- 8. Dzagurova T. K., Ishmukhametov A. A., Bakhtina V. A., Morozov V. G., Balovneva M. V., Kurashova S. S., Klempa B., Kruger D., Tkachenko E. A. Hemorrhagic fever with renal syndrome group outbreak caused by Sochi virus. Voprosy virusologii = Virology issues. 2019; 64 (1): 36–41. (In Russ.).
- 9. Zou L. X., Sun L. Analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome using wavelet tools in Mainland China, 2004-2019. Front. Public. Health. 2020; 8: 571984. doi: 10.3389/fpubh.2020.571984.
- 10. Kuznetsov V. I., Yushchuk N. D., Morrison V. V. Free radical oxidation of erythrocyte membranes in convalescents with hemorrhagic fever with renal syndrome. Infektsionnye bolezni = Infectious diseases. 2004; 2 (1): 55–58. (In Russ.).
- 11. Lobzin Yu. V., Zhdanov K. V., eds. Infectious Diseases Guide. In 2 books. Book. 1. Saint Petersburg: Foliant Publishing House; 2013. 664 p. (In Russ.).
- 12. Lobzin Yu. V., Zhdanov K. V., eds. Infectious Diseases Guide. In 2 books. Book. 2. Saint Petersburg: Foliant Publishing House; 2013. 744 p. (In Russ.).
- 13. Latypova G. R., Khunafina D. Kh., Valishin D. A., Galieva A. T., Galimov R. R. The hyperhomocysteinemia and methods of its correction in patients with hemorrhagic fever with renal failure syndrome. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2019; (1): 175–180. (In Russ.).
- 14. Kir'yanov N. A., Mokretsov A. G., Sukhanov S. A. Pathomorphology of hemorrhagic fever with renal syndrome. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International research journal. 2019; (1-1 (79)): 128–131. (In Russ.).
- 15. Borodina Zh. I., Tsarenko O. E., Monakhov K. M., Bagautdinova L. I. Hemorrhagic fever with renal syndrome: the challenge of our time. Arkhiv" vnutrenney meditsiny = Archives of Internal Medicine. 2019; 9 (6 (50)): 419–427. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427. (In Russ.).
- 16. Lyubushkina A. V., Popova L. L., Nedugov G. V., Konstantinov D. Yu., Stulova M. V. Predicting the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology. 2019; 11 (2): 35–39. (In Russ.).
- 17. Wang, L., Wang T., Cui F., Zhai S. Y., Zhang L., Yang S. X., Wang Z. Q., Yu X. J. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Zibo City, China, 2006-2014. Emerg. Infect. Dis. 2016; 22 (2): 274–276. doi: 10.3201eid/2202.151516.

- 18. Vagapova V. Sh., Baygildina A. A. The structural and metabolic changes in endothelium in complicated form of hemorrhagic fever with renal syndrome. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2012; 7 (4): 62–64. (In Russ.).
- 19. Nekhaev S. G., Melnik L. V. Actual aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie = Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2018; (1): 151–158. (In Russ.).
- 20. Strandin T., Mäkelä S., Mustonen J., VaheriA. Neutrophil Activation in Acute Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Is Mediated by Hantavirus-Infected Microvascular Endothelial Cells. Frontiers in Immunology. 2018; (9): p. 2098.
- 21. Morozov V. G., Ishmukhametov A. A., Dzagurova T. K., Tkachenko E. A. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. Meditsinskiy sovet = Medical advice. 2017; (5): 156–161. (In Russ.).
- 22. Mattar S., Guzmán C., Figueiredo L. T. Diagnosis of hantavirus infection in humans. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015; 13 (8): 939-946. doi: 10.1586/14787210.2015.1047825.

#### Информация об авторах

- *А.В. Подкопай*, старший ординатор инфекционного отделения филиала № 4, 426 военный госпиталь, Сызрань, Россия.
- *Е.Е. Круглов*, врач-эпидемиолог, 1026 Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора; ассистент кафедры общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.
- *Ю.В. Мякишева*, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.
- **А.В.** Сегодина, начальник инфекционного отделения филиала № 4, 426 военный госпиталь, Сызрань, Россия.
  - **Д.Н. Ломакин**, начальник филиала № 4, 426 военный госпиталь, Сызрань, Россия.
- **А.А. Редкозубов**, заместитель начальника филиала госпиталя по медицинской части начальник медицинской части филиала № 4, 426 военный госпиталь, Сызрань, Россия.
- *И.Н. Гаврилов*, заведующий отделением анестезиологии-реанимации филиала № 4, 426 военный госпиталь, Сызрань, Россия.

#### Information about the authors

- A.V. Podkopay, senior resident of the department of branch No. 4, 426 military hospital, Syzran, Russia.
- *E.E. Kruglov*, Epidemiologist, 1026 Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance; Assistant, Samara State Medical University, Samara, Russia.
- Yu.V. Myakisheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia.
  - A.V. Segodina, Head of department of branch No. 4, 426 military hospital, Syzran, Russia.
  - **D.N. Lomakin**, Head of branch No. 4, 426 military hospital, Syzran, Russia.
- **A.A. Redkozubov**, Deputy Head of the hospital branch for the medical part Head of the medical unit of the branch No. 4, 426 military hospital, Syzran, Russia.
  - I.N. Gavrilov, Head of department of branch No. 4, 426 military hospital, Syzran, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 01.04.2021; одобрена после рецензирования 01.09.2021; принята к публикации 22.09.2021.

The article was submitted 01.04.2021; approved after reviewing 01.09.2021; accepted for publication 22.09.2021.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.45-001.1/.3:547.853.3:615.015

doi: 10.17021/2021.16.3.57.63

#### ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА (BDNF) В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

\*Анна Леонидовна Ясенявская<sup>1</sup>, Александра Александровна Цибизова<sup>2</sup>, Людмила Александровна Андреева<sup>3</sup>, Николай Федорович Мясоедов<sup>4</sup>, Ольга Александровна Башкина<sup>5</sup>, Марина Александровна Самотруева<sup>6</sup>

1, 2, 5, 6 Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>3, 4</sup>Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия

<sup>1</sup>yasen 9@mail.ru

<sup>2</sup>sasha3633@yandex.ru

<sup>3</sup>landr@img.ras.ru

4nfm@img.ras.ru

<sup>5</sup>bashkina1@mail.ru

6ms1506@mail.ru

Аннотация. Цель: изучение влияния глипролинов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на уровень мозгового нейротрофического фактора (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса. Материалы и методы. Исследование проведено на 90 белых крысах-самцах 6-месячного возраста. В качестве экспериментальной модели «социального» стресса использовали сенсорный контакт с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типов поведения. Лабораторные животные с учетом градации по типам поведения были разделены на группы (n = 10): группа контрольных/интактных животных; группа крыс, подвергавшихся воздействию «социального» стресса в течение 20 дней (стресс); группы особей, получавших соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu в дозе 100 мкг/кг/сут внутрибрющинно с первого дня стрессорного воздействия курсом 20 дней. Уровень BDNF в сыворотке крови белых крыс оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (США). Результаты и заключение. Установлено, что в условиях «социального» стресса наблюдалось снижение уровня BDNF. Введение изучаемых глипролинов (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Ceланк), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu) в условиях индуцированного «социального» стресса способствует повышению концентрации BDNF в сыворотке крови экспериментальных животных, что свидетельствует о влиянии нейропептидов на уровень нейротрофинов класса BDNF и позволяет предложить возможный механизм антистрессорного эффекта.

*Ключевые слова*: глипролины, нейропептиды, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, «социальный» стресс, мозговой нейротрофический фактор (Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)).

Для цитирования: Ясенявская А. Л., Цибизова А. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф., Башкина О. А., Самотруева М.А. Влияние глипролинов на сывороточный уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в условиях «социального» стресса // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 57–63.

<sup>\* ©</sup> А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, О.А. Башкина, М.А. Самотруева, 2021

Original article

## THE EFFECT OF GLYPROLINES ON SERUM LEVEL OF BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) UNDER CONDITIONS OF "SOCIAL" STRESS

Anna L. Yasenyavskaya<sup>1</sup>, Aleksandra A. Tsibizova<sup>2</sup>, Lyudmila A. Andreeva<sup>3</sup>, Nikolay F. Myasoedov<sup>4</sup>, Ol'ga A. Bashkina<sup>5</sup>, Marina A. Samotrueva<sup>6</sup>

1, 2, 5, 6 Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

¹yasen\_9@mail.ru

Abstract. Objective: To study the effect of glyprolinesThr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu on the level of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in serum blood of white rats under conditions of "social" stress. Materials and methods. The study was carried out on 90 male white rats of 6 months of age. Sensory contact with the subsequent formation of aggressive and submissive types of behaviour was used as an experimental model of "social" stress. Laboratory animals, taking into account the gradation by types of behaviour, were divided into groups (n = 10): a group of control / intact animals; a group of rats exposed to "social" stress for 20 days (stress); groups of individuals who received the compounds Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu at a dose of 100 µg / kg/day intraperitoneally from the 1st day of stress exposure to a course of 20 days. The BDNF level in the blood serum of white rats was assessed by the enzyme-linked immunosorbent assay using ELISA Kit for Brain-Derived Neurotrophic Factor (USA). Results and conclusion. It was found that under the conditions of "social" stress, a decrease in the level of BDNF was observed. The introduction of the studied glyprolines (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu) under conditions of induced "social" stress increases the concentration of BDNF in the blood serum of experimental animals which indicates the effect of neuropeptides on the level of neurotrophins of the BDNF class and suggests a possible mechanism of the antistress effect.

*Keywords*: glyprolines, neuropeptides, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, "social" stress, brain neurotrophic factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).

*For citation:* Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Andreeva L. A., Myasoedov N. F., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. The effect of glyprolines on serum level of brain neurotrophic factor (BDNF) under conditions of "social" stress. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 57–63. (In Russ.).

Введение. Для формирования эффективной адаптивной реакции на стресс важным является баланс в работе стресс-активирующих и стресс-лимитирующих систем организма [1]. Нарушение адекватной стресс-реактивности приводит к нейровегетативным изменениям, проявляющимся развитием тревожно-фобических и депрессивных состояний, которые согласно нейротрофиновой гипотезе связаны с нарушением экспрессии нейротрофических факторов роста [2]. Нейротрофины играют важнейшую роль в регуляции нормального роста и развития, функционирования и апоптоза нейронов, определяя процессы адаптивного нейрогенеза, синаптогенеза и нейропластичности [3, 4]. Более того, концентрация нейротрофинов имеет важное прогностическое значение, являясь маркером патологических процессов в центральной нервной системе [5]. Установлено, например, что уровень экспрессии мозгового нейротрофического фактора (Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)) отражает эффективность лечения гипоксически-ишемических, травматических и токсических поражений центральной нервной системы [6, 7]. Доказано также, что уровень сывороточного BDNF имеет отрицательную корреляционную связь со степенью выраженности тревожных расстройств [2, 7] и даже

<sup>&</sup>lt;sup>3,4</sup>Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>sasha3633@yandex.ru

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>landr@img.ras.ru

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>nfm@img.ras.ru

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>bashkina1@mail.ru

<sup>6</sup>ms1506@mail.ru

в ряде случаев определяет развитие нейродегенеративных процессов [8, 9]. Несомненно, нейротрофины, являясь активными участниками срочной и долговременной адаптации к различным стрессовым воздействиям окружающей среды, перспективны в качестве мишеней для реализации механизма антистрессорного действия фармакологических средств.

Перспективным классом стресс протекторов, проявляющих широкий спектр биологической активности, являются нейропептидные аналоги, среди которых интерес представляют глицинсодержащие олигопептиды — глипролины [5]. Важным свойством глипролинов является устойчивость к биодеградации и интегративность воздействия на организм, что проявляется нейро- и гастропротекторным, противовоспалительным и регенеративным, гиполипидемическим и нормогликемическим эффектами, а также положительным влиянием на гемостаз [10].

В Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» были разработаны глипролиновые соединения, которые демонстрируют ряд важных физиологических функций [5]. В настоящее время одним из широко востребованных в клинической медицине является Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro),зарегистрированный в Российской Федерации в качестве лекарственного средства. На стадии изучения эффективности и безопасности находятся соединения: Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, для которых с применением различных модельных систем *in vivo* и *in vitro* доказаны антидепрессивные, психомодулирующие, стресспротекторные, антиоксидантные, иммуномодулирующие и другие свойства [1, 11, 12, 13]. Принимая во внимание важнейшую роль нейротрофинов в проявлении основных эффектов нейропептидных препаратов, считаем актуальным проведение исследований, посвященных оценке вклада глипролиновых соединений в процессы регуляции эндогенной стресспротекции, реализуемой через экспрессию нейротрофического фактора мозга.

**Цель:** изучить влияние глипролинов на уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 90 белых крысах-самцах 6-месячного возраста. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/ЕU), правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» и протоколом № 8 от 24.11.2015 г. Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

В качестве экспериментальной модели «социального» стресса использовали сенсорный контакт с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типов поведения [11, 12, 13]. Лабораторные животные с учетом градации по типам поведения были разделены на группы (n = 10):

- группа контрольных/интактных животных;
- группа крыс, подвергавшихся воздействию «социального» стресса в течение 20 дней (стресс);
- группы особей, получавших соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro(Селанк), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leub дозе 100 мкг/кг/сут внутрибрюшинно с первого дня стрессорного воздействия курсом 20 дней.

Уровень BDNF в сыворотке крови белых крыс оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (США).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT, с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при  $p \le 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты, отражающие влияние глипролинов на уровень нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови белых крыс с агрессивным типом поведения в условиях «социального» стресса, представлены на рисунке 1.

У животных с агрессивным типом поведения в группе «социальный стресс» отмечалось снижение уровня BDNF на 40 % ( $p \le 0.01$ ) по сравнению с контролем. Глипролиновые соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu вызывали статистически значимое увеличение уровня мозгового нейротрофического фактора по отношению к стрессированной группе животных на 45 %; 26 % и 24 % раза соответственно ( $p \le 0.01$ ).

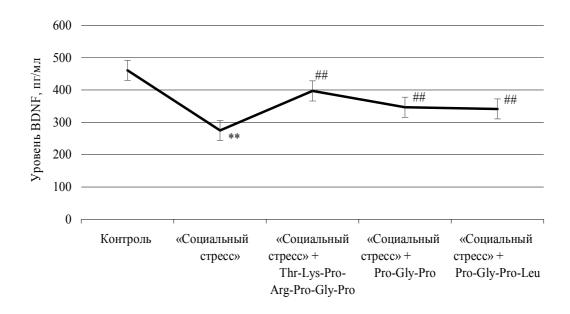


Рис. 1. Уровень BDNF в сыворотке крови белых крыс с агрессивным типом поведения, сформированным в условиях «социального» стресса под влиянием глипролинов. Примечание: \*\* -  $p \le 0.01$  - относительно контроля; ## -  $p \le 0.01$  - относительно группы «социальный стресс»

Результаты оценки влияния глипролинов на уровень нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови белых крыс с субмиссивным типом поведения в условиях «социального» стресса представлены на рисунке 2.

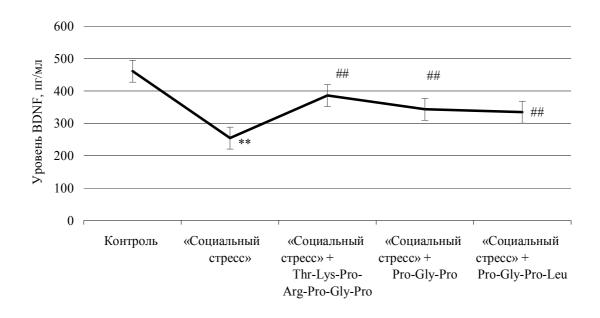


Рис. 2. Уровень BDNF в сыворотке крови белых крыс с субмиссивным типом поведения, сформированным в условиях «социального» стресса под влиянием глипролинов. Примечание: \*\* -  $p \le 0.01$  - относительно контроля; ## -  $p \le 0.01$  - относительно группы «социальный стресс»

В группе стрессированных крыс с субмиссивным типом поведения было отмечено снижение уровня BDNF на 45 % (р  $\leq$  0,01) по сравнению с контрольными животными.

При введении глипролиновых соединений также отмечались изменения уровня исследуемого нейротрофического фактора в виде его статистически значимого повышения ( $p \le 0.01$ ): на фоне Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) — на 52 %, Pro-Gly-Pro — 35 % и Pro-Gly-Pro-Leu — на 32 % по отношению к группе животных, подверженных воздействию «социального» стресса.

Таким образом, результаты исследования показали, что воздействие стресса, в частности «социального», приводит к снижению сывороточного уровня мозгового нейротрофического фактора, что находит подтверждение и в других экспериментальных работах [6]. Установлено, что снижение уровня BDNF в условиях стресса сопровождается изменением нейропластичности с последующим угнетением нейрогенеза [7]. Снижение экспрессии BDNF в результате воздействия стрессогенных факторов различной природы и восстановление его уровня продолжительным введением средств коррекции привели к созданию нейротрофической гипотезы развития стресс-индуцированной депрессии, согласно которой изменение уровня BDNF является ключевым механизмом формирования и разработки подходов к лечению подобных нарушений [14]. Данный факт подтверждается установленным снижением содержания BDNF при формировании депрессии и повышением его концентрации в процессе фармакотерапии, а также положительной корреляцией уровня BDNF со степенью улучшения состояния. Доказано, что эффективность терапии стресс-протекторами и антидепрессантами осуществляется за счет их воздействия на нейрогенез и нейрональную пластичность [4, 13]. Установленная в данном исследовании корригирующая активность глипролинов в отношении уровня BDNF при «социальном» стрессе свидетельствует о проявлении Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu выраженных антистрессорных эффектов.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование установило наличие у Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu стресс-протекторного действия за счет восстановления уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), что актуализирует дальнейшее детальное изучение BDNF-опосредованного механизма антистрессорного эффекта глипролинов.

**Финансирование**. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00461.

#### Список источников

- 1. Cohen S., Gianaros P. J., Manuck S. B. A Stage Model of Stress and Disease // Perspectives on Psychological Science. 2016. Vol. 11, no. 4. P. 456–463. doi: 10.1177/1745691616646305.
- 2. Levy M. J. F., Boulle F., Steinbusch H. W., van den Hove D. L., Kenis G., Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression // Psychopharmacology. 2018. Vol. 235. P. 2195–2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4.
- 3. Крыжановская С. Ю., Запара М. А., Глазачев О. С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор) // Вестник международной академии наук (русская секция). 2020. № 1. С. 36–43.
- 4. Brigadski T., Lebmann V. The physiology of regulated BDNF release // Cell and Tissue Research. 2020. Vol. 382, no. 1. P. 15–45. doi: 10.1007/s00441-020-03253-2.
- 5. Kanunnikova N. P. Neuroprotective properties of neuropeptides // Journal of the Grodno State Medical University. 2017. Vol. 15, no. 5. P. 492–498. doi: http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498.
- 6. Острова И. В., Голубева Н. В., Кузовлев А. Н., Голубев А. М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) // Общая реаниматология. 2019. Т. 15, № 1. С. 70–86. doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86.
- 7. Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waskow M., Steliga A., Morys J. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity //Cellular and molecular neurobiology. 2018. Vol. 38, no. 3. P. 579–593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
- 8. Левчук Л. А., Вялова Н. М., Михалицкая Е. В., Семкина А. А., Иванова С. А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=28267.
- 9. Naghibzadeh M., Ranjbar R., Tabandeh M. R., Habibi A. Effects of Two Training Programs on Transcriptional Levels of Neurotrophins and Glial Cells Population in Hippocampus of Experimental Multiple Sclerosis // International Journal of Sports Medicine. 2018. Vol. 39, no. 8. P. 604–612. doi: 10.1055/a-0608-4635.
- 10. Жуйкова С. Е. Глипролины регуляторные пептиды с интегративным действием // Интегративная физиология. 2020. Т. 1, № 4. С. 303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316.
- 11. Ясенявская А. Л., Самотруева М. А., Цибизова А. А., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, № 3. С. 79–85. doi 10.17021/2020.15.3.79.85.

- 12. Ясенявская А. Л., Самотруева М. А., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А. Влияние семакса на уровень интерлейкина- $1\beta$  в условиях «социального» стресса // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № S. С. 192–194. doi 10.17816/MAJ191S1192-194.
- 13. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Murtalieva V. K., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A., Karaulov A. V. Experimental Substantiation of Application of Semax as a Modulator of Immune Reaction on the Model of «Social» Stress // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 166, no. 6. P. 754–758. doi: 10.1007/s10517-019-04434-v.
- 14. Duman R. S., Deyama S., Fogaça M. V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // European Journal of Neuroscience. 2021. Vol. 53, no. 1. P. 126–139. doi: 10.1111/ejn.14630.

#### References

- 1. Cohen S., Gianaros P. J., Manuck S. B. A Stage Model of Stress and Disease. Perspectives on Psychological Science. 2016; 11 (4): 456–463. doi: 10.1177/1745691616646305.
- 2. Levy M. J. F., Boulle F., Steinbusch H. W., Van den Hove D. L., Kenis G., Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. Psychopharmacology. 2018; 235: 2195–2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4.
- 3. Kryzhanovskaya S. Yu., Zapara M. A., Glazachev O. S. Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities for expanding the "therapeutic potential" (a brief overview). Vestnik mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektsiya) = Bulletin of the International Academy of Sciences (Russian section). 2020; 1: 36–43. (In Russ.).
- 4. Brigadski T., Lebmann V. The physiology of regulated BDNF release. Cell and Tissue Research. 2020; 382 (1): 15–45. doi: 10.1007/s00441-020-03253-2.
- 5. Kanunnikova N. P. Neuroprotective properties of neuropeptides. Journal of the Grodno State Medical University. 2017; 15 (5): 492–498. doi: http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498.
- 6. Ostrova I. V., Golubeva N. V., Kuzovlev A. N., Golubev A. M. Prognostic significance and therapeutic potential of brain neurotrophic factor BDNF in brain damage (review). Obshchaya reanimatologiya = General resuscitation. 2019; 15 (1): 70–86. doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86. (In Russ.).
- 7. Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. Cellular and molecular neurobiology. 2018; 38 (3): 579–593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
- 8. Levchuk L. A., Vyalova N. M., Mikhalitskaya E. V., Semkina A. A., Ivanova S. A. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2018; 6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=28267. (In Russ.).
- 9. Naghibzadeh M., Ranjbar R., Tabandeh M. R., Habibi A. Effects of Two Training Programs on Transcriptional Levels of Neurotrophins and Glial Cells Population in Hippocampus of Experimental Multiple Sclerosis. International Journal of Sports Medicine. 2018; 39 (8): 604–612. doi: 10.1055/a-0608-4635.
- 10. Zhuykova S. E. Glyprolins are regulatory peptides with an integrative effect. Integrativnaya fiziologiya = Integrative physiology. 2020; 1 (4): 303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316. (In Russ.).
- 11. Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. The influence of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of "social" stress. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2020; 15 (3): 79–85. doi 10.17021/2020.15.3.79.85. (In Russ.).
- 12. Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Influence of Semax on the level of interleukin-1β in the conditions of 'social' stress. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal. 2019; 19 (S): 192–194. doi 10.17816/MAJ191S1192-194. (In Russ.).
- 13. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Murtalieva V. K., Bashkina O. A., Myasoedov N. F, Andreeva L. A., Karaulov A. V. Experimental Substantiation of Application of Semax as a Modulator of Immune Reaction on the Model of "Social" Stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019; 166 (6): 754–758. doi: 10.1007/s10517-019-04434-y.
- 14. Duman R. S., Deyama S., Fogaça M. V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid acting antidepressants. European Journal of Neuroscience. 2021; 53 (1): 126–139. doi: 10.1111/ejn.14630.

#### Информация об авторах

- **А.Л. Ясенявская**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **А.А. Цибизова**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

- *Л.А. Андреева*, руководитель сектора, Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия.
- **Н.Ф.** *Мясоедов*, доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела, Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия.
- *О.А. Башкина*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **М.А. Самотруева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

#### Information about the authors

- *A.L. Yasenyavskaya*, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- A.A. Tsibizova, Cand. Sci. (Farm.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *L.A. Andreeva*, Sector Leader, Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia.
- *N.F. Myasoedov*, Dr. Sci. (Chem), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Department Head, Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia.
- *O.A. Bashkina*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *M.A. Samotrueva*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 20.09.2021; одобрена после рецензирования 21.09.2021; принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 20.09.2021; approved after reviewing 21.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 64–69. Astrakhan Medical Journal. 2021. Vol. 16, no. 3. P. 64–69.

#### НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья УДК 616-002.5-053.3-06:616.98 doi: 10.17021/2021.16.3.64.69

# СЛУЧАЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО РЕБЕНКА И ОТСУТСТВИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ У МАТЕРИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

\*Людмила Геннадиевна Тарасова<sup>1</sup>, Ольга Николаевна Чабанова<sup>2</sup>

**Анномация.** На основании данных литературы освещена проблема приверженности к лечению ВИЧ-инфицированных и больных туберкулезом. Описан клинический случай туберкулеза у ВИЧ-инфицированного ребенка, указаны причины, способствовавшие развитию коинфекции, выделены особенности течения заболевания и его исход.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, туберкулез, эффективность терапии, профилактика, дети.

**Для цитирования:** Тарасова Л. Г., Чабанова О. Н. Случай туберкулеза у ВИЧ-инфицированного ребенка и отсутствие приверженности к лечению у матери с ВИЧ-инфекцией // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 64–69.

#### **OBSERVATION FROM PRACTICE**

Original article

### CASE OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED CHILD AND LACK OF ADHERENCE TO TREATMENT IN A MOTHER WITH HIV INFECTION

Lyudmila G. Tarasova<sup>1</sup>, Ol'ga N Chabanova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** Highlighted the problem of adherence to treatment of HIV-infected and tuberculosis patients using data from literary sources. Described a clinical case of tuberculosis in an HIV-infected child, given reasons that contributed to the development of coinfection, highlighted the features of the course of the disease and its outcome.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, effectiveness of therapy, prevention, children.

*For citation:* Tarasova L. G., Chabanova O. N. Case of tuberculosis in HIV-infected child and lack of adherence to treatment in a mother with HIV infection. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 64–69. (In Russ.).

Сохранение приверженности пациента к лечению актуально при любом заболевании, так как при таком подходе растут шансы на улучшение качества его жизни, увеличение ее продолжительности при хронических процессах, а также на выздоровление при острых заболеваниях. ВИЧ-инфекция сегодня является одним из ярких примеров этого утверждения.

64

<sup>&</sup>lt;sup>1, 2</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

ltarasova\_lg@list.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>on.chabanova@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>tarasova lg@list.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>on.chabanova@mail.ru

<sup>\* ©</sup> Л.Г. Тарасова, О.Н. Чабанова, 2021

Ежегодно около 400 тыс. детей заражаются вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в результате передачи от матери ребенку, что является причиной возникновения более 90 % ВИЧ-инфекций у детей. Эффективность мер, направленных на предотвращение передачи ВИЧ от матери к ребенку в процессе беременности и родов, зависит в большой мере от приверженности матери к лечению [1]. В такой ситуации важна моральная поддержка мужчины-партнера, а также мнение близких людей, медицинские консультации, напоминания по мобильным телефонам, денежные дотации, привязанные к определенным действиям беременной женщины и т.д. При этом наиболее эффективным является именно участие мужчины-партнера в жизни беременной женщины, с его поддержкой приверженность к лечению значимо повышается [2, 3].

В послеродовом периоде приверженность к лечению снижается и достоверно связывается с разводом/расставанием с мужчиной-партнером и/или низким семейным доходом [4]. Кроме того, отрицательно влияет страх стигмы, неприятие своего диагноза. Пациентки обычно не доверяют результатам своего первоначального теста на ВИЧ, часто преувеличивают побочные эффекты лекарств после начала лечения. Немаловажным фактором является наличие различных препятствий со стороны самой системы здравоохранения, в том числе сложных правил госпитализации в клинику, невозможности уединения и конфиденциальности при получении медицинских услуг [5].

При соблюдении схемы антиретровирусной терапии человек может вести практически обычный образ жизни, работать, развлекаться, выходить замуж/жениться, рожать здоровых детей, однако при отсутствии лечения болезнь неизбежно прогрессирует. Достаточно часто на фоне прогрессирующей иммуносупрессии присоединяется туберкулез [6].

В каждом пятом очаге туберкулезной инфекции, в котором проживают дети, туберкулез сочетается с ВИЧ-инфекцией [7]. Эффективность профилактики и раннего лечения туберкулеза у детей снижается из-за отсутствия или проведения неполноценного скрининга при тесном (семейном) контакте [8, 9]. Наибольший риск развития туберкулеза встречается у детей первых пяти лет жизни, с положительным ВИЧ-статусом и/ или положительными иммунологическими пробами на туберкулез [10, 11].

В Астраханской области (АО) – регистрируется низкий уровень ВИЧ-инфекции. Так, например, в АО в 2018 г. на 100 тыс. населения было выявлено 23,0 ВИЧ-инфицированных лиц, а в 2019 г. – 19,7, в то время как в Российской Федерации в 2018 г. их число составляло 58,6 на 100 тыс. населения, а в 2019 г. – 54,6 на 100 тыс. населения [12]. На учете в ГБУЗ АО «Областной центр профилактики и борьбы со СПИД» в течение последних лет состояло не более 1000 больных ВИЧ-инфекцией. По интенсивным показателям на 100 тыс. населения АО входит в десятку самых благополучных регионов страны по данному заболеванию.

Среди больных активными формами туберкулеза, состоящих на учете в АО, пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией всего 3–4 %, при этом в Российской Федерации – 22,8 %. Заболеваемость туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией в АО в настоящее время низкая, в 2019–2021 гг. под наблюдением фтизиатра в I группе диспансерного учета находился 1 ребенок.

**Клинический случай.** 28.08.2019 г. в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» (стационар № 5) поступила девочка Ш. в возрасте 2,5 лет с диагнозом «Первичный туберкулезный комплекс С<sub>9</sub> слева в фазе инфильтрации, МБТ (-). Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением первичной генерализованной лимфаденопатии. Стадия 3 (В23.1)».

Из анамнеза: рождена от пятых срочных родов с массой тела при рождении 2400 г. С рождения находилась на искусственном вскармливании. Раннее развитие в соответствии с возрастом. БЦЖ не привита в связи с противопоказаниями. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, ветряная оспа.

Оба родителя ВИЧ-инфицированы (В 23.1). Мать получала эффективную антиретровирусную терапию. В период беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, женщина прекратила терапию, мотивируя свои действия тем, что отношения с отцом ребенка находятся на грани разрыва, она не видит дальнейших перспектив в жизни.

С момента рождения (30.01.2017 г.) девочка наблюдалась у инфекциониста, был поставлен диагноз «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней (В20.8.)». Другие дети в семье ВИЧ-отрицательные.

Антиретровирусную терапию пациентка получала с 8-месячного возраста (с 13.09.2017 г.). В лечении наблюдались перерывы, так как мать периодически не давала ей препараты, в связи с чем в июле 2019 г. у ребенка произошел скачок вирусной нагрузки в крови.

Выявлено при плановой иммунодиагностике: реакция Манту 2 ТЕ ППД-Л в 1 год 11 месяцев – отрицательная, в 2 года 6 месяцев (09.08.2019 г.) – папула 12 мм, Диаскинтест в 2 года 6 месяцев (09.08.2019 г.) – папула 12 мм с везикулой.

Установлен контакт с соседом, больным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада, МБТ(+), множественная лекарственная устойчивость: изониазид (Н), рифампицин (R), этамбутол (Е), стрептомицин (S), капреомицин (Ст). Мужчина получал лечение пятью противотуберкулезными препаратами (IV режим химиотерапии): капреомицином, циклосерином, левофлоксацином, пиразинамидом, протионамидом (Ст+Сs+Lfx+Z+Pto). Лечение производило положительный эффект.

У матери при флюорографическом обследовании с 2015 г. и по настоящее время сохраняются фиброзно-очаговые изменения в сегменте  $S_{1-2}$  левого легкого. Данных о наблюдении у фтизиатра и проведении противорецидивной терапии нет. В семье 5 детей, у 1 из них (ребенка 12 лет) диагностирован впервые выявленный туберкулез внутригрудных лимфоузлов в фазе обызвествления.

Состояние девочки при поступлении в стационар удовлетворительное. Имеются невыраженные проявления синдрома интоксикации. Жалобы на избирательный аппетит и ночную потливость. Правильного телосложения, гипотрофик (индекс массы тела -14,9), отмечены: периорбитальный цианоз, бледность кожных покровов, слизистых, микрополиадения. Язык влажный, чистый, зев спокоен. Физикальные данные в пределах возрастной нормы. Пульс -105 ударов в минуту. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень на 0,5 см выступает из-под реберной дуги, безболезненна при пальпации. Физиологические отправления в норме.

Результаты общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови в пределах возрастной нормы.

Вирусная нагрузка < 500 копий/мл, CD4+, кл/мл – 2128 (50,36 %).

На мультиспиральной компьютерной томограмме (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) до начала противотуберкулезной терапиив сегменте  $S_9$  левого легкого определяются инфильтративные изменения. Легкие неравномерной воздушности, прилежат к грудной клетке по всей поверхности. По дорзальной поверхности в нижних отделах фиброзные тяжи. Легочные структуры в норме и имеют деформированный сосудистый рисунок. Корень легких расширен слева. Отмечается гиперплазия левых бронхопульмональных лимфатических узлов (рис. 1).

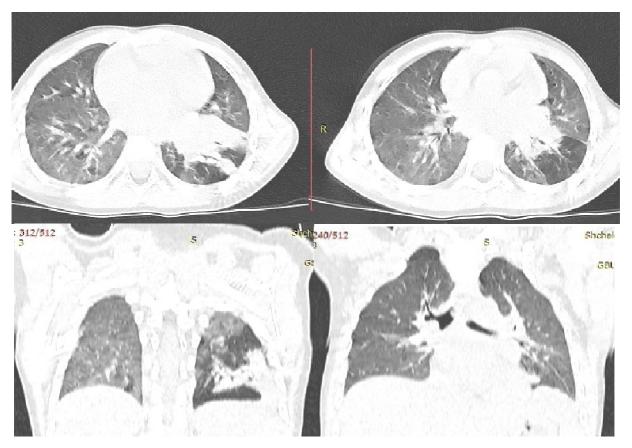


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки ребенка III. до начала противотуберкулезной терапии

Назначено лечение по IV режиму химиотерапии. В интенсивную фазу ребенок получил комбинацию из пяти противотуберкулезных препаратов (Z-пиразинамид 0,25 г/сут + Tr-теризидон 0,25 г/сут; Lfx-левофлоксацин 0,125 г/сут; Et-этионамид 0,25 г/сут; Ст-капреомицин 0,25 г/сут) на фоне витаминотерапии, гепатопротекторов, антиретровирусной терапии. В фазу продолжения — четыре противотуберкулезных препарата (Z+Pto+Lfx+Am-амикацин). Переносимость препаратов удовлетворительная.

Антиретровирусная терапия проводилась по рекомендации инфекциониста: с момента поступления в стационар (28.08.2019 г.) по 11.07.2020 г. девочка принимала фосфазид 150 мг/сут (50 мг  $\times$  3 раза в день) + ламивудин по (4 мг/кг m тела) 4,5 мл  $\times$  2 раза в день + лопинавир/ритонавир(230 мг лопинавира/кг m²) по 1,5 мл  $\times$  2 раза в день; с 12.07.2020 г. по 25.09.2020 г. — зидовудин (160 мг/m²) 9,0 мл  $\times$  3 раза в день + ламивудин (4 мг/кг m тела) по 4,5 мл  $\times$  2 раза в день + лопинавир/ритонавир(230 мг лопинавира/кг m²) по 1,5 мл  $\times$  2 раза в день; с 25.09.2020 г. — фосфазид 150 мг/сут (100 мг утром, 50 мг вечером) + ламивудин (4 мг/кг m тела) по 5 мл  $\times$  2 раза в день + лопинавир/ритонавир(230 мг лопинавира/кг m²) по 1,6 мл  $\times$  2 раза в день.

На фоне лечения у ребенка исчезли симптомы интоксикации (нормализовался аппетит, прибавка в весе составила 1,3 кг), отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика (разрешились инфильтративные изменения в левом легком, сформировались кальцинаты в бронхопульмональных лимфатических узлах слева), а также положительная динамика иммунологических проб.

Через 18 месяцев от начала противотуберкулезной терапии состояние ребенка удовлетворительное. Жалоб нет. При физикальном обследовании данные в пределах возрастной нормы.

Реакция Манту 2 ТЕ ППД-Л – папула 8 мм (плоская), Диаскинтест – папула 6 мм (плоская). Общий анализ крови и общий анализ мочи – в пределах возрастной нормы.

В биохимическом анализе крови — гиперферментемия: аланинаминотрансфераза — 84,1 Ед/л (при норме менее 30 Ед/л), аспартатаминотрансфераза — 84,2 Ед/л (при норме 5—48 Ед/л).

Вирусная нагрузка – 8 копий/мл.

На контрольной МСКТ ОГК: слева всегменте  $S_{1-2}$  кортикально (на висцеральной плевре) легочный узелок 2,7 мм, контуры ровные, четкие. В сегменте  $S_9$  в субплевральных отделах и прикорневой паренхиме деформация легочного рисунка за счет пневмофиброзных изменений плоскостной легочной консолидации. Средостенные, бронхиальные лимфатические узлы (нечетко) 5–7 мм, в бронхопульмональных лимфатических узлах слева кальцинаты 1-2-3 мм (рис. 2).

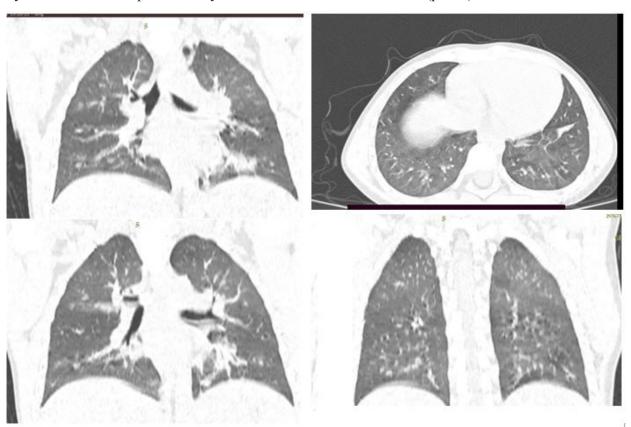


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки ребенка III. через 18 месяцев от начала противотуберкулезной терапии

Заключение. Представленные данные показывают важность приверженности к лечению ВИЧ-инфицированных женщин в процессе беременности и послеродовом периоде для предупреждения передачи ребенку внутриутробно ВИЧ-инфекции, а также заболевания туберкулезом. Приведенный клинический случай является примером того, что снижение приверженности к лечению у ВИЧ-инфицированных женщин в процессе беременности и послеродовом периоде может привести к передаче ребенку внутриутробно ВИЧ-инфекции. Продемонстрированы особенности течения ко-инфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) у ВИЧ-инфицированного ребенка, в частности, предрасположенность к развитию распространенного процесса в легочной ткани, а также его исход с формированием больших остаточных изменений.

#### Список источников

- 1. Бородулина Е. А., Еременко Е. П., Борисова О. В., Бородулина Э. В., Амосова Е. А., Ахмерова Т. Е. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей новая реальность // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. Т. 52, № 1. С. 13–18.
- 2. Ambia J., Mandala J. A systematic review of interventions to improve prevention of mother-to-child HIV transmission service delivery and promote retention  $/\!/$  J. Int. AIDS Soc. 2016. Vol. 19, no. 1. e20309. doi: 10.7448/IAS.19.1.20309.
- 3. Geldsetzer P., Yapa H. M., Vaikath M., Ogbuoji O., Fox M. P., Essajee S. M., Negussie E. K., Bärnighausen T. A systematic review of interventions to improve postpartum retention of women in PMTCT and ART care // J. Int. AIDS Soc. 2016. Vol. 19, no. 1. 20679. doi: 10.7448/IAS.19.1.20679.
- 4. Girma M., Wendaferash R., Shibru H., Berhane Y., Hoelscher M., Kroidl A. Uptake and performance of prevention of mother-to-child transmission and early infant diagnosis in pregnant HIV-infected women and their exposed infants at seven health centres in Addis Ababa, Ethiopia // Trop. Med. Int. Health. 2017. Vol. 22, no. 6. P. 765–775. doi: 10.1111/tmi.12881.
- 5. Kisigo G. A., Ngocho J. S., Knettel B. A., Oshosen M., Mmbaga B. T., Watt M. H. "At home, no one knows": A qualitative study of retention challenges among women living with HIV in Tanzania // PLoS One. 2020. Vol. 15, no. 8. e0238232. doi: 10.1371/journal.pone.0238232.
- 6. Gopalakrishnan V., Bose E., Nair U., Cheng Y., Ghebremichael M. Pre-HAART CD4+ T-lymphocytes as biomarkers of post-HAART immune recovery in HIV-infected children with or without TB co-infection // BMC Infect. Dis. 2020. Vol. 20, no. 1. P. 756. doi: 10.1186/s12879-020-05458-w.
- 7. Бармина Н. А., Барышникова Л. А. Возможности повышения эффективности профилактики заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции на примере Пермского края // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 9. С. 50–56.
- 8. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г., Стрельцова Е. Н., Чабанова О. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей в Астраханской области // Детские инфекции. 2018. Т. 17, № 4. С. 53–57. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-53-57.
- 9. Carvalho A. C. C., da Silva Martins P., Cardoso C. A. A., Miceli A. L., Martire T., Sant'Anna M. F. B. P., Schmidt C. M., Vieira L. M., de Azevedo Sias S. M., Quintanilha A. P., Barbosa A. P., Moreira A. D. S. R., Lara C. F. D. S., Isidoro-Gonçalves L., Aurilio R. B., de Alcantara S. A. G., Bezerra A. L., Saderi L., Sotgiu G., Migliori G. B., Kritski A. L., Sant'Anna C. C. Pediatric tuberculosis in the metropolitan area of Rio de Janeiro // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 98. P. 299–304. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.070.
- 10. Тарасова Л. Г., Стрельцова Е. Н. Туберкулез у детей Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 1. С. 107–111.
- 11. Mandalakas A. M., Hesseling A. C., Kay A., Du Preez K., Martinez L., Ronge L., DiNardo A., Lange C., Kirchner H. L. Tuberculosis prevention in children: A prospective community based study in South Africa // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 29. 2003028. doi: 10.1183/13993003.03028-2020.
- 12. Ашенова Г. Ж., Галкин В. Б., Загдын З. М., Зырянова О. Г., Комкова М. А., Кононенко Ю. С., Лехляйдер М. В., Милютина М. А., Малиев Б. М., Нечаева О. Б., Овсянкина О. В., Панасюк В. И., Петухова С. В., Пирогова Н. Д., Пономарев С. Б., Попов С. А., Русакова Л. И., Подгайная О. А., Свичарская А. К., Смердин С. В., Стерликов С. А., Стрелков А. Н., Тинькова В. В., Фролов Е. Г., Чиганова Л. Н., Юхнова Е. А. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 67 с.

#### References

1. Borodulina E. A., Eremenko E. P., Borisova O. V., Borodulina Je. V., Amosova E. A., Ahmerova T. E. HIV infection and tuberculosis in children – a new reality. Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics. 2018; 52 (1): 13–18. (In Russ.).

- 2. Ambia J., Mandala J. A systematic review of interventions to improve prevention of mother-to-child HIV transmission service delivery and promote retention. J. Int. AIDS Soc. 2016; 19 (1): e20309. doi: 10.7448/IAS.19.1.20309.
- 3. Geldsetzer P., Yapa H. M., Vaikath M., Ogbuoji O., Fox M. P., Essajee S. M., Negussie E. K., Bärnighausen T. A systematic review of interventions to improve postpartum retention of women in PMTCT and ART care. J. Int. AIDS Soc. 2016; 19 (1): 20679. doi: 10.7448/IAS.19.1.20679.
- 4. Girma M., Wendaferash R., Shibru H., Berhane Y., Hoelscher M., Kroidl A. Uptake and performance of prevention of mother-to-child transmission and early infant diagnosis in pregnant HIV-infected women and their exposed infants at seven health centres in Addis Ababa, Ethiopia. Trop. Med. Int. Health. 2017; 22 (6): 765–775. doi: 10.1111/tmi.12881.
- 5. Kisigo G. A., Ngocho J. S., Knettel B. A., Oshosen M., Mmbaga B. T., Watt M. H. "At home, no one knows": A qualitative study of retention challenges among women living with HIV in Tanzania. PLoS One. 2020; 15 (8): e0238232. doi: 10.1371/journal.pone.0238232.
- 6. Gopalakrishnan V., Bose E., Nair U., Cheng Y., Ghebremichael M. Pre-HAART CD4+ T-lymphocytes as biomarkers of post-HAART immune recovery in HIV-infected children with or without TB co-infection. B.M.C. Infect. Dis. 2020; 20 (1): 756. doi: 10.1186/s12879-020-05458-w.
- 7. Barmina N. A., Baryshnikova L. A. Possibilities of increasing the effectiveness of disease prevention in children in foci of tuberculosis infection on the example of the Perm Territory. Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases. 2018; 96 (9): 50–56. (In Russ.).
- 8. Kharchenko G. A., Kimirilova O. G., Strel'tsova E. N., Chabanova O. N. Clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis in children in the Astrakhan region. Detskie infektsii = Children's Infections. 2018; 17 (4): 53–57. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-53-57. (In Russ.).
- 9. Carvalho A. C. C., da Silva Martins P., Cardoso C. A. A., Miceli A. L., Martire T., Sant'Anna M. F. B. P., Schmidt C. M., Vieira L. M., de Azevedo Sias S. M., Quintanilha A. P., Barbosa A. P., Moreira A. D. S. R., Lara C. F. D. S., Isidoro-Gonçalves L., Aurilio R. B., de Alcantara S. A. G., Bezerra A. L., Saderi L., Sotgiu G, Migliori G. B., Kritski A. L., Sant'Anna C. C. Pediatric tuberculosis in the metropolitan area of Rio de Janeiro. Int. J. Infect. Dis. 2020; 98: 299–304. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.070.
- 10. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N. Tuberculosis in children of the Astrakhan region. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2012; 7 (1): 107–111. (In Russ.).
- 11. Mandalakas A. M., Hesseling A. C., Kay A., Du Preez K., Martinez L., Ronge L., DiNardo A., Lange C., Kirchner H. L. Tuberculosis prevention in children: A prospective community based study in South Africa. Eur. Respir. J. 2020; 29: e2003028. doi: 10.1183/13993003.03028-2020.
- 12. Ashenova G. Zh., Galkin V. B., Zagdyn Z. M., Zyryanova O. G., Komkova M. A., Kononenko Yu. S., Lekhlyayder M. V., Milyutina M. A., Maliyev B. M., Nechayeva O. B., Ovsyankina O. V., Panasyuk V. I., Petukhova S. V., Pirogova N. D., Ponomarov S. B., Popov S. A., Rusakova L. I., Podgaynaya O. A., Svicharskaya A. K., Smerdin S. V., Sterlikov S. A., Strelkov A. N., Tin'kova V. V., Frolov E. G., Chiganova L. N., Yukhnova E. A. HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical features and treatment results. Ed. S. A. Sterlikov. Moscow: RIO FRIHOI; 2018. 67 p. (In Russ.).

#### Информация об авторах

- *Л.Г. Тарасова*, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- *О.Н. Чабанова*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

#### Information about the authors

- *L.G. Tarasova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- *O.N. Chabanova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.\*

<sup>\*</sup> Статья поступила в редакцию 24.05.2021; одобрена после рецензирования 20.09.2021; принята к публикации 23.09.2021.

The article was submitted 24.05.2021; approved after reviewing 20.09.2021; accepted for publication 23.09.2021.



Некролог о Халиле Мингалиевиче Галимзянове

Коллектив кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета с прискорбием сообщает, что 22 сентября на 71-м году жизни скончался заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, отличник здравоохранения, заслуженный врач Республики Ингушетия, президент Астраханского ГМУ, академик РАЕН Галимзянов Халил Мингалиевич.

После окончания Астраханского медицинского института и интернатуры по специальности «инфекционные болезни» Халил Мингалиевич стал аспирантом Центрального НИИ эпидемиологии, в 1981 году защитил кандидатскую диссертацию.

Вся трудовая деятельность профессора Галимзянова была связана со здравоохранением Астраханской области, высокие профессиональные показатели Халила Мингалиевича способствовали ее развитию.

Работая в должности заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с 1989 года до даты ухода из жизни, Халил Мингалиевич внес заметный вклад в совершенствование диагностики, лечения и профилактики природно-очаговых и особо опасных инфекций. На основе собственного анализа клинической симптоматики и лабораторных данных он впервые доказал нозологическую самостоятельность нового инфекционного заболевания — Астраханской риккетсиозной лихорадки. Кроме того, были изучены клинико-эпидемиологические особенности, разработаны ранние дифференциально-диагностические критерии Крым-Конго геморрагической лихорадки, а также исследована специфика клинического течения и выявлены прогностические критерии коксиеллеза.

Впервые были разработаны и внедрены в инфекционные стационары г. Астрахани и Астраханской области алгоритмы дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний, прогноза их течения, иммунокоррекции с применением индукторов интерферона, что способствовало сокращению продолжительности основных проявлений болезни, уменьшению тяжелых форм и осложнений.

Профессор Галимзянов Х.М. с 2009 по 2016 г. являлся руководителем ведущей научной школы инфекционистов, единственной в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах, удостоенной трех грантов Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ. В основу создания всех инновационных проектов и научных публикаций были положены результаты собственных многолетних научных исследований и клинических наблюдений в период вспышек холеры, сальмонеллеза, лихорадки Западного Нила, арбовирусных инфекций, иерсиниоза, сибирской язвы, дирофиляриоза, энтеровирусных инфекций, риккетсиозов.

Галимзянов Халил Мингалиевич внес большой вклад в дело подготовки для Астраханского региона врачебных и научных кадров, являясь с 2007 по 2019 годы ректором Астраханского ГМУ. Для значительного повышения качества образовательных и педагогических услуг под его руководством в вузе был создан центр практических навыков, учебно-клинический центр новых технологий, учебно-клинический стоматологический центр, производственная аптека, центр истории Астраханского медицинского университета, поликлиника, центр трудоустройства выпускников.

Под руководством профессора Галимзянова Х.М. коллектив вуза добился высшего профессионального признания в качестве образовательной организации. 31 октября 2014 года приказом министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой вузу присвоен статус университета.

Работая первым заместителем министра здравоохранения Астраханской области, Галимзянов Х.М. внес значительный вклад в организацию здравоохранения области, успешную реализацию национального проекта «Здоровье»: улучшение демографической ситуации в области, строительство на территории Астраханского региона Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии, своевременная и качественная подготовка персонала, оснащение качественным, высокотехнологичным оборудованием, организация транспорта в лечебно-профилактических учреждениях.

Галимзянов Х.М. был заместителем председателя Национального научного общества инфекционистов Российской Федерации, возглавлял ассоциацию преподавателей в области инфекционных болезней, фтизиатрии и антимикробной химиотерапии, ассоциацию врачей инфекционистов Астраханской области.

На протяжении 8 лет профессор Галимзянов являлся главным редактором «Астраханского медицинского журнала», входящего в перечень ВАК РФ. Кроме того, Халил Мингалиевич входил в состав ведущих рецензируемых российских журналов – «Инфекционные болезни», «Клиническая медицина», «Медицинское образование и профессиональное развитие», «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии».

Галимзянов Х.М. награжден медалью «Имени академика С.П. Королева» за заслуги перед отечественной космонавтикой (2002), медалью ордена «За заслуги перед Астраханской областью» (2008), медалью «За профессиональные заслуги», почетным дипломом «Ректор года — 2009», медалью им. Р. Коха, почетным дипломом «Ученый Европы — 2009», медалью «Человек Тысячелетия» (2008). Являлся обладателем премии губернатора Астраханской области по науке и технике (2012), премии Интеллектуального центра Чеченской Республики в номинации «Здравоохранение» (2016).

Халил Мингалиевич являлся автором более 350 научных работ: 7 монографий, 19 учебнометодических пособий, 48 патентов на изобретения, 18 инновационных проектов. Под руководством профессора защищена 21 диссертация.

Светлая память о достойном Человеке, Учителе, Профессионале навсегда останется в наших сердцах.

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

- 1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны **с учетом** «**Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы**», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.
- 2. «Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.
- 3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности** согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.
- 4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется. В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (http://www.antiplagiat.ru).
- 5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.
- 6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).
- 7. **Авторский текстовый оригинал статьи должен быть представлен в 1 экземпляре, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате A4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое -2 см, правое -2 см, верхнее -2 см, нижнее -2.5 см.
- 8. Все страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.
- 9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводитель**ные сведения:
  - 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);
- 2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11рt; после названия точка не ставится);
- 3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

- 4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р:
  - 03.02.03 Микробиология (медицинские науки),
  - 14.01.01 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
  - 14.01.04 Внутренние болезни (медицинские науки),
  - 14.01.05 Кардиология (медицинские науки),
  - 14.01.08 Педиатрия (медицинские науки),
  - 14.01.09 Инфекционные болезни (медицинские науки),
  - 14.01.16 Фтизиатрия (медицинские науки),
  - 14.01.17 Хирургия (медицинские науки),
  - 14.01.21 Гематология и переливание крови (медицинские науки),
  - 14.01.25 Пульмонология (медицинские науки),
  - 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
  - 14.03.01 Анатомия человека (медицинские науки),
  - 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
  - 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
  - 14.03.10 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 14.03.11 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).
- 10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным, структурированным (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение) и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.
- 11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же послеловательности.
- 12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.
- 13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна). выводы или заключение.
- 14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** 3—5 страниц, включая таблицы, рисунки и Список источников (10—15 источников для оригинальных статей, 20—30 источников для обзоров).
- 15. Текст авторского текстового оригинала статьи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.
- 16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.
- 17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация про- ведения данного исследования** (дизайн):
- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости р (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства (р < 0,05 или р > 0,05). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение (M + s)»; «медиана и квартили Ме [Q1; Q3]»). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.
- 18. В исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности лекарственных средств, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять международные непатентованные наименования с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.
- 19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.
- 20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.
- 21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.
- 22. В разделе «Результаты и их обсуждение» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.
- 23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.
- 24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений с рекомендациями ИЮПАК.
- 25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество таблиц, графиков, рисунков или фотографий с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.

- 26. При оформлении таблиц необходимо придерживаться следующих правил:
- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* \* уровень значимости изменений р < 0,05 относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.
- 27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 рt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, lg), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.
- 28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.
  - 29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.
  - 30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.
- 31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».
- 32. После основного текста статьи должен следовать «Список источников» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала источники на русском языке или родственных русскому языках (на кириллице), затем иностранные (на латинице). Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7–2021. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].
- 33. В Список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.

#### Примеры оформления литературы.

- 1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
- 2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.

- 3. Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
- 4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.
- 5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. М.: ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.
- 6. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.
  - 34. Далее следует Список источников («**References**»), оформленный в следующем порядке:
- все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт https://translit.net/, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
  - перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках,
  - наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте,
  - перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках,
  - выходные данные с обозначениями на английском языке.

#### Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

- 1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow: BINOM Publishing House; 2017, 272 p. (In Russ.).
- 2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis. 2000; 2 (4): 278–286. (In Russ.).
- 3. **Пример оформления патента**: Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).
- 4. **Пример оформления** диссертации: Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
- 5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
- 6. **Пример оформления статьи из сборника трудов**: Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan': Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391. (In Russ.).
- 7. **Пример оформления материалов конференций**: Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018. Astrakhan': Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117. (In Russ.).
- 8. **Пример оформления интернет-ресурса**: State Register of Medicines. URL: http://grls.rosminzdrav.ru. (In Russ.).

#### Порядок принятия и продвижения статьи:

- 1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи не менее, чем в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (http://www.antiplagiat.ru), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.
- 2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
  - 3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
  - 4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
- 5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Скан-копии сопроводительных документов, первой страницы одного из экземпляров рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов, а также текст статьи направлять на электронный адрес astrakhan\_medical\_journal@mail.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

## RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

- 1. These requirements are developed to meet the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.
- 2. "Astrakhan Medical Journal" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.
- 3. The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.
- 4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected. In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a certificate of its originality in the accompanying documents (http://www.antiplagiat.ru).
- 5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions. Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.
- 6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).
- 7. The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form. The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left 2 cm, right 2 cm, top 2 cm, bottom 2.5 cm.
- 8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indention of 1 cm.
- 9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:
  - 1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);
  - 2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11pt; no full stop after the title);
- 3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);
- 4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):

- 03.02.03 Microbiology (medical sciences),
- 14.01.01 Obstetrics and gynecology (medical sciences),
- 14.01.04 Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 Cardiology (medical sciences).
- 14.01.08 Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.16 Phthisiology (medical sciences),
- 14.01.17 Surgery (medical science),
- 14.01.21 Hematology and blood transfusion (medical sciences),
- 14.01.25 Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 Gastroentorology (medical sciences),
- 14.03.01 Human anatomy (medical sciences),
- 14.03.06 Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),
- 14.03.09 Clinical immunology, allergology (medical sciences),
- 14.03.10 Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),
- 14.03.11 Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).
- 10. The accompanying information is followed by **a summary** (10–15 lines), **Keywords** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.
- 11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.
- 12. The main text of the article should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.
- 13. The size of original articles is to be 5-10 pages, the size of review articles from 5 to 16 pages, other types of articles and letters to the editor 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (10-15 sources for original articles and 20-30 for reviews).
- 14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.
- 15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.
- 16. The organization of the study (design) should be clearly and accurately described in «Materials and methods»:
- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee):
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking ("blinding") with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., "0.001 was considered the critical value of the significance level"). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality (p < 0.05 or p > 0.05). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: "middle and high-quadratic deviation (M + s)"; "median and quartiles of Me [Q1; Q3]"). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.
- 17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan ("Lozap", firm-manufacturer "Zentiva", Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.
- 18. In research works devoted to the clinical stage of the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.
- 19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.
- 20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.
- 21. In "Results and their discussion" present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.
- 22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.
- 23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds according to IUPAC recommendations.
- 24. The number of tables, graphs, figures or photographs with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.
  - 25. When **making tables** observe the following rules:
  - tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol  $\mathbb{N}_{2}$ );
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note:* \* the level of significance of changes is p < 0.05 compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);

- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.
- 26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, lg), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.
- 27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.
  - 28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.
  - 29. A single illustration should not be numbered.
- 30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».
- 31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.
- 32. The main text should be followed by "References" (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

**Reference to a journal publication:** Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

**Reference to a book:** Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology; 2016. 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93-113.

**Media:** Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196\_test.html.

**Conferences and Meetings:** Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; 2004. 287 p.

**Theses and Dissertations:** indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005. 276 p.

#### **Patents:**

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopicgrasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.

#### Procedure for acceptance and promotion of an article:

- 1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (http://www.antiplagiat.ru), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.
- 2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).
  - 3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.
  - 4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.
- 5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000, Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of accompanying documents, the first page of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to astrakhan medical journal@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ**

#### ЖУРНАЛ

# Научно-практический медицинский журнал

2021

**TOM 16** 

Nº 3

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор — О.В. Рубальский Начальник издательского отдела — А.Х. Кадырова Литературное редактирование — И.В. Иванова Компьютерная правка и макетирование — О.В. Денисов Дата выхода — 11.11.2021

Уч. печ. л. — 9,6

Заказ № 5096

Тираж 500 экз. (Первый завод — 92 экз.)
Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ. Адрес издателя, редакции, типографии: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121