



Научно-практический
журнал

Астраханский медицинский журнал

№3 2024



АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 19
№ 3

АСТРАХАНЬ – 2024

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

First published 2006

VOLUME 19
№ 3

ASTRAKHAN – 2024

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2024 **Том 19** **№ 3**

Редакционная коллегия

Председатель

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

Заместители председателя

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

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

Главный редактор

А. Р. УМЕРОВА – 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)

В. В. ВАСИЛЬКОВА – кандидат медицинских наук, доцент (Астрахань)

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Бенгрия)

Л. П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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. ДЕМИДОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

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

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

Ю. Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

В. В. ЗАВОДОВСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

С. Н. ЗАНЬКО – доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)

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. 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 (Астрахань)

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

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

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

С. В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д. А. ТЕПЛАЫЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

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

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

Л. А. УДОЧКИНА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

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

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

Научный редактор – А. В. САРОЯНЦ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

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

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2024. Сайт <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

2024

Volume 19

№ 3

Editorial Board

Chairman

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

Vice Chairman

M. A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

Editor-in-Chief

A. R. UMEROVA – 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)
V. V. VASILKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)
L. P. VORONINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
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. DEMIDOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
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 (Donetsk)
YU. N. ERMOLAEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B. V. ZAVODOVSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
S. N. ZAN'KO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Belarus)
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. STRELTSOVA – 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)
L. A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
M. A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

Scientific Editor – L. V. SAROYANTS – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

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

Subscription index in the catalogue "Pressa Rossii" 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2024. 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

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

*Ю. О. Жариков, К. Д. Верховская, Р. В. Масленников, А. Н. Гаджихаимова,
Т. С. Жарикова, В. Н. Николенко*

Роль соматотипа в развитии и течении хронических заболеваний органов гепатобилиарной области6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Ш. И. Акбаев, И. У. Вагабов, Э. С. Кафаров, Л. А. Удочкина, О. К. Зенин,
Б. Т. Куртусунов, Х. М. Батаев*

Трехмерно-количественный анализ артериального русла и элементов чашечно-лоханочной системы почек у мужчин15

Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников, А. В. Иванов, Е. А. Паначева, В. М. Петров

Микробный состав эякулята у пациентов с астенозооспермией по результатам исследования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени22

*М. С. Кривошлыкова, О. А. Медведева, И. И. Бобынцев, А. Ю. Мухина,
А. О. Ворвуль, А. В. Шевченко, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов*

Микроэкологическое состояние толстой кишки при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro30

*И. В. Макарова, Е. А. Беликова, М. С. Тимонова, А. В. Осипов,
О. А. Чернявская, Т. Д. Кувшинова*

Опыт применения ингибиторов янус-киназ в терапии COVID-19 у пациентов города Волгограда38

И. Т. Решетнёва, Т. В. Рукосуева, А. С. Афанасьева, И. А. Гроздев

Влияние профессиональной гигиены полости рта на показатели местного иммунитета45

*С. В. Снизирева, И. А. Баландина, А. А. Баландин,
Д. В. Бородулин, А. М. Некрасова*

Сравнительный анализ параметров наружного диаметра перешейка, ампулы и воронки маточных труб у рожавших женщин первого и второго периодов зрелого возраста57

Д. М. Фролов, Е. В. Пименова, И. Б. Захарова, А. Т. Яковлев

Информативность реакции латекс-агглютинации для серологической диагностики патогенных буркхольдерий при использовании микроскопии и системы видеоцифровой регистрации65

Д. М. Ярмамедов, О. М. Ярмамедова

Анализ эффективности влияния на аккомодацию фенилэфрина в сравнении с комбинацией тропикамида и фенилэфрина у детей с миопией слабой степени73

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

*Ильенкова Н. А., Сергиенко Д. Ф., Степанова Л. В.,
Пастухова С. Ю., Дворянская С. В.*

Астматический статус в педиатрической практике у пациента с нетяжелой бронхиальной астмой80

*М. А. Ильина, Д. В. Колядина, А. Ю. Шуткова, О. Н. Якимова, Т. А. Запевалова,
М. А. Сулова, А. И. Халецкая, Е. Е. Яцышина, О. В. Халецкая*

Клинический случай живорождения ребенка с триплоидией87

*В. В. Кутуков, М. А. Газиев, Я. А. Якименко, Н. П. Лемешев,
А. Х. Букенбаев, К. С. Петров*

Мезенхимальные опухоли средостения: разбор клинического случая97

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ103

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- Yu. O. Zharikov, K. D. Verkhovskaya, R. V. Maslennikov, A. N. Gadzhiakhmedova, T. S. Zharikova, V. N. Nikolenko*
The role of the somatotype in the development and course of chronic diseases of the organs of the hepatobiliary area6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Sh. I. Akbaeb, I. U. Vagabov, E. S. Kafarov, L. A. Udochkina, O. K. Zenin, B. T. Kurtusunov, H. M. Bataev*
Three-dimensional quantitative analysis of arterial bed and elements of pelvicalyceal system of kidneys in men15
- E. S. Voroshilina, D. L. Zornikov, A. V. Ivanov, E. A. Panacheva, V. M. Petrov*
Microbiota of semen samples with asthenozoospermia: analysis of real-time PCR data22
- M. S. Krivoshlykova, O. A. Medvedeva, I. I. Bobyntsev, A. Yu. Mukhina, A. O. Vorvul', A. V. Shevchenko, L. A. Andreeva, N. F. Myasoedov*
Microecological state of the gut after correction of stress-induced dysbiosis by peptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro30
- I. V. Makarova, E. A. Belikova, M. S. Timonova, A. V. Osipov, O. A. Chernyavskaya, T. D. Kuvshinova*
Experience with the use of janus kinase inhibitors in the treatment of COVID-19 in patients in Volgograd38
- I. T. Reshetnyova, T. V. Rukosueva, A. S. Afanas'eva, I. A. Grozdev*
The influence of professional oral hygiene on the indicators of local immunity45
- S. V. Snigireva, I. A. Balandina, A. A. Balandin, D. V. Borodulin, A. M. Nekrasova*
Comparative analysis of the parameters of the external diameter of the isthmus, ampulla and funnel of the fallopian tubes in women giving birth in the first and second periods of adulthood57
- D. M. Frolov, E. V. Pimenova, I. B. Zakharova, A. T. Yakovlev*
Information value of latex test for pathogenic burkholderia serological diagnostics using microscopy and video digital recording system65
- D. M. Yarmamedov, O. M. Yarmamedova*
Analysis of the effectiveness of the effect on accommodation of phenylephrine in comparison with the combination of tropicamide and phenylephrine in children with mild myopia73

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

- N. A. Ilyenkova, D. F. Sergienko, L. V. Stepanova, S. Yu. Pastukhova, S. V. Dvoryanskaya*
Asthmatic status in pediatric practice in a patient with mild bronchial asthma80
- M. A. Il'ina, D. V. Kolyadina, A. Yu. Shutkova, O. N. Yakimova, T. A. Zapevalova, M. A. Suslova, A. I. Khaletskaya, E. E. Yatsyshina, O. V. Khaletskaya*
Clinical case of a live-born child with triploidy87
- V. V. Kutukov, M. A. Gaziev, Ya. A. Yakimenko, N. P. Lemeshev, A. Kh. Bukenbaev, K. S. Petrov*
Mesenchymal tumors of the mediastinum: analysis of the clinical case97

- ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES**108

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 611.36; 616.3

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-6-14

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

РОЛЬ СОМАТОТИПА В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ОБЛАСТИ

Юрий Олегович Жариков¹, Карина Денисовна Верховская¹,
Роман Вячеславович Масленников¹, Аида Нурмагомедовна Гаджихмедова¹,
Татьяна Сергеевна Жарикова^{1,2}, Владимир Николаевич Николенко^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация. Для каждого человека характерен определенный соматотип, который формируется на ранних этапах онтогенеза и остается постоянным на протяжении всей жизни. В настоящее время соматическая конституция человека приобретает все большее значение в прогнозировании течения и рисков возникновения заболеваний различных систем органов. Существуют теоретические и клинические материалы о соматотипологических особенностях течения болезней пищеварительной системы. Представлен обзор литературных данных, которые затрагивают нарушение правильного функционирования органов гепатобилиарной области в зависимости от соматотипа и антропометрических показателей.

Ключевые слова: соматотип, телосложение, желудочно-кишечный тракт, хронические заболевания, цирроз печени, желчный пузырь

Для цитирования: Жариков Ю. О., Верховская К. Д., Масленников Р. В., Гаджихмедова А. Н., Жарикова Т. С., Николенко В. Н. Роль соматотипа в развитии и течении хронических заболеваний органов гепатобилиарной области // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 6–14. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-6-14.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE ROLE OF THE SOMATOTYPE IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF CHRONIC DISEASES OF THE ORGANS OF THE HEPATOBILIARY AREA

Yuriy O. Zharikov¹, Karina D. Verkhovskaya¹, Roman V. Maslennikov¹,
Aida N. Gadzhiakhmedova¹, Tat'yana S. Zharikova^{1,2}, Vladimir N. Nikolenko^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Each person is characterized by a certain somatotype, which is formed at the early stages of ontogenesis and remains constant throughout life. Currently, the somatic constitution of a person is becoming increasingly important in predicting the course and risks of diseases of various organ systems. There are theoretical and clinical materials on somatotypological features of the course of diseases of the digestive system. The literature review of data that affect the violation of the proper functioning of the organs of the hepatobiliary region, depending on the somatotype and anthropometric indicators.

Key words: somatotype, physique, gastrointestinal tract, chronic diseases, liver cirrhosis, gallbladder

For citation: Zharikov Yu. O., Verkhovskaya K.D., Maslennikov R. V., Gadzhiakhmedova A. N., Zharikova T. S., Nikolenko V. N. The role of the somatotype in the development and course of chronic diseases of the

Введение. В современном мире хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта являются глобальной проблемой системы здравоохранения. Ежегодно только от цирроза печени умирает более 1 млн человек, в России этот показатель на протяжении десятилетий имеет тенденцию к росту [1]. За медицинской помощью люди обращаются, когда цирроз печени уже приводит к появлению асцита, варикозному расширению вен пищевода и желудка, печеночной энцефалопатии и другим осложнениям, которые, в свою очередь, чаще всего обуславливают летальный исход [2, 3]. При этом течение заболеваний носит, как правило, бессимптомный характер. Известно, что здоровье человека во многом определяется его физической конституцией. Доказано, что люди различной соматотипологической принадлежности имеют разную норму реакции на внешние воздействия [4].

Основоположниками отечественной клинической антропологии принято считать М. С. Маслова (1925), М. В. Черноруцкого (1925), А.А. Богомольца (1926), В.В. Бунака (1941) и других. Именно их труды способствовали разработке оригинальных схем соматотипирования и новаторских для своего времени методов антропометрического измерения [4–6].

А. А. Богомолец определил состояние соединительной ткани организма при описании четырех конституциональных типов: астенического, фиброзного, пастозного и липоматозного [4].

М. В. Черноруцкий выделял три основных соматотипа: астеник (относительное преобладание длины тела над поперечными размерами), гиперстеник (относительное преобладание поперечных размеров тела над продольными), нормостеник (пропорциональность длины и поперечных размеров тела, широкий плечевой пояс и развитая грудной клеткой с прямым эпигастральным углом) [6]. Также им предложено выделять общую (сложную систему, части которой тесно взаимосвязаны и оказывают влияние друг на друга) и частную (фенотипическое проявление генотипа в пределах организма) конституцию. А сочетание нескольких частных конституций представляло собой локальную конституцию, которая отражала специфику анатомического строения какого-либо отдельного органа. Примером частной телесной конституции является соматотип, а частной психодинамической – темперамент [5].

Широко известны и используются в практике соматотипы У. Шелдона: эктоморф (склонный к худобе тип; характерны узкие плечи, грудь и бедра, длинные конечности с небольшим количеством мышц), мезоморф (промежуточный тип; плечи шире бедер, узкая талия, мышечная и жировая ткань распределены равномерно) и эндоморф (тип, склонный к полноте; бедра и средняя часть тела шире, чем плечи, а рост небольшой), а также созданные на основе данной классификации оценочные шкалы Б. Хита и Дж. Картера [7, 8].

В настоящее время широко изучены и продолжают анализироваться конституциональные особенности пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [4, 9–11].

Определено, что хроническим холециститом чаще всего страдают женщины с избыточным количеством жировой ткани. С увеличением удельного веса жировой ткани возрастает риск возникновения гипокинезии желчного пузыря, которая, в свою очередь, может привести к застою желчи [7]. В исследовании П. В. Лапешина была определена частота встречаемости желчнокаменной болезни у женщин различных соматотипов (по И. Б. Галанту [12]): эурипластического (51,5 %; хорошо развиты кости скелета и мышечный каркас, также сильно развит жировой слой), субатлетического (13,5 %; высокие, стройные, крепко сложенные женщины с сильным костяком при сравнительно умеренном развитии мускулатуры и жировой ткани), атлетического (13 %; характерно сильно выраженное развитие скелета и скелетных мышц (рельефная мускулатура), жировой слой у них практически отсутствует), мезопластического (17 %; характеризуется приземистой коренастой фигурой с подчеркнутым развитием сухожилий, умеренно развитой, но крепкой мускулатурой и развитым скелетом при слабом развитии жирового слоя) [9].

Н. Н. Николаева и соавторы обследовали 97 женщин с диагнозом «Хронический холецистит» и «Дискинезия желчевыводящих путей». Используя соматотипирование по И. Б. Галанту [12], ученые выяснили, что преобладание гипокинезии желчного пузыря над гиперкинезией характерно для пациентов лептосомного соматотипа. У атлетического, субатлетического и эурипластического соматотипов гиперкинезия преобладает над гипокинезией. Кроме того, у женщин, обладающих эурипластическим типом телосложения, была установлена зависимость функционального состояния желчного пузыря от жировой массы. У мезосомного типа функциональные и клинические проявления дискинезии желчного пузыря не имеют каких-либо характерных особенностей [13].

Хронический холецистит и дискинезия желчевыводящих путей приводят к нарушению функционального состояния печени, в т. ч. в случаях осложненного течения существует высокий риск развития цирроза печени билиарного типа, холангиолитиаза [14].

Е. В. Жучкова и соавторы изучили взаимосвязь ожирения и хронического холецистита при различных типах телосложения [15]. У мужчин частота развития ожирения и формирования на его фоне холецистита выше при брюшном (характеризуется конической формой грудной клетки, выпуклым животом, большим жиротложением, среднеразвитой мускулатурой, мягкой, эластичной кожей, сутуловатой спиной), брюшно-мускульном (имеют больше признаков брюшного типа и меньше мускульного. Мужчины этого типа отличаются хорошо развитой мускулатурой) и переходных типах телосложения (соматотипирование по методу В. В. Бунака [16]. У женщин данное течение заболевания в значительной мере ассоциировано с мегалосомным (атлетически сложенные конституции) телосложением (по И. Б. Галанту) [15].

Зарубежные авторы тоже исследовали данный вопрос и обобщили данные, полученные от 110054 женщин в течение нескольких лет. Установлено, что возникновению неалкогольной жировой болезни печени наиболее подвержены эндоморфы, которые в течение короткого времени могут сильно набрать вес, что приведет к общему ожирению и хроническому повреждению печени (стеатогепатоз, стеатогепатит). При этом на протяжении всего времени исследования ученые следили за тем, чтобы обследуемые избегали избыточного употребления алкоголя. Кроме того, из выборки были исключены пациенты, страдающие вирусными гепатитами [10].

М. В. Черноруцкий выявил, что гиперстеники имеют предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, сахарному диабету, ожирению, желчнокаменной болезни [6].

К. Сиго, предложив 4 типа конституции: дыхательный (респираторный), пищеварительный (дигестивный), церебральный (сложен непропорционально, узкие плечи, узкая и плоская грудная клетка, короткое туловище, острый эпигастральный угол, скелетные мышцы развиты плохо), мышечный (мускульный), указал, что у второго из перечисленных наиболее развит жевательный аппарат и наблюдается склонность к ожирению [17, 18].

Н. Пьетри сравнивал морфотипы (принятые французскими морфологами), с которыми ассоциированы цирроз печени и хронический кальцинирующий панкреатит [19]. Ученый распределил 74 пациента на 3 группы: «длинные» (для которого характерны узкое и длинное туловище, длинные конечности, эктоморфы), «нормотипы» (мезоморфы, промежуточный тип), «бrevилины» (характерны широкое и короткое туловище, эндоморфы). Он выяснил, что у brevилинов наиболее часто встречался постнекротический вирусный цирроз (25,0 %) и алкогольный цирроз печени (77,4 %). В свою очередь, «длинные» наиболее часто страдали хроническим кальцифицирующим панкреатитом (76,0 %) [19].

В. И. Сенько и соавторы провели исследование на определение зависимости развития сахарного диабета 1 типа (СД1) от соматотипа человека. В результате наиболее подверженными данному заболеванию оказались долихоморфные гипертрофики (35,64 %) и мезоморфные гипертрофики (50,5 %) [20]. Соматотипирование мужчин в проведенном исследовании проводилось по методу Б. А. Никитюка – А. И. Козлова, требующего дополнительной оценки расчетов индекса морфии (для мужчин отношение ширины плеч к длине тела в процентах, для женщин – отношение ширины таза к длине тела в процентах) и индекса трофии (суммарная толщина четырех кожно-жировых складок в процентах от длины тела) [21].

И. С. Щуплова и Л. В. Бец указывали, что нарушение функционирования печени и возникновение сахарного диабета 1 и 2 типов зависит не только от соматотипа, но и от возраста человека [22]. СД1 среди женщин наиболее часто встречается у лиц с мезопластическим и стенопластическим (этот вариант телосложения несет значительную часть признаков астенического типа, узкосложенный тип, характерно качественно и количественно лучшее развитие всех тканей организма, общей упитанности) типами, а среди мужчин наибольшей частотой встречаемости характеризуются мускульный и грудной типы телосложения. В группе 41–60 и старше лет у женщин, страдающих СД1, преобладал мезопластический (приземистая коренастая фигура, подчеркнутое развитие сухожилий, умеренно развитая, крепкая мускулатура, развитый скелет при слабом, по сравнению с пикническим типом, хотя и достаточном развитии жирового слоя) и пикнический (умеренное отложение жира, укороченные по сравнению с женщинами стенопластической конституции конечностями, округлая головой и лицом, полной и укороченной шеей, сравнительно широкими и круглыми плечами, свойственны цилиндрическая грудная клетка, круглый живот, широкий таз с характерными отложениями жира) типы, у мужчин – брюшной тип телосложения. В случае с СД2 распределение частоты встречаемости соматотипов немного другое. В возрастной группе до 41 года у женщин преобладает эурипластический тип телосложения, у мужчин –

брюшной соматотип. В группе женщин от 41 года и старше наиболее часто встречались представители пикнического и эурипластического, среди мужчин – представители брюшного соматотипа [22].

Установлено, что наибольший объем печени наблюдается у пикнического типа телосложения, который характеризуется большой массой за счет избыточного жиротложения (по Э. Кречмеру) [23]. Также исследование В. Ю. Ульянова показало, что при различном типе телосложения определяются достоверные топографо-анатомические различия по следующим параметрам: расстояние от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК), величина углов между общим желчным протоком и вертикальной осью ДПК, между выводным протоком поджелудочной железы и вертикальной осью ДПК [24].

В результате антропометрического обследования было выявлено, что у больных с морфологически верифицированным циррозом печени среди мужчин преобладает астеноидно-торакальный тип (49,4 %), а у женщин – дигестивный тип (57,3 %) (соматотипирование по В. Б. Штефко – А. Д. Островскому) [11]. Оценка связи между соматотипом и степенью тяжести цирроза печени показала наличие обратной зависимости между показателями эндоморфии и суммой баллов по шкале Чайлда – Пью ($r = -0,30536$; $p = 0,03905$) [25]. Все вышеперечисленные данные приведены в таблице.

Таблица. Влияние соматотипа на возникновение заболеваний гепатобилиарной области
Table. The effect of somatotype on the occurrence of diseases of the hepatobiliary region

Заболевания	Данные соматотипов	Влияние на развитие заболевания	Автор, год публикации и ссылка
Желчнокаменная болезнь	Соматотипирование по И. Б. Галанту:	Распределение соматотипов среди пациентов (%):	П. В. Лапешин, 2001 [9]
	<i>эурипластический</i>	51,5	
	<i>субатлетический</i>	13,5	
	<i>атлетический</i>	13	
Хронический холецистит и дискинезия желчевыводящих путей	Соматотипирование по И. Б. Галанту:		Н. Н. Николаева и соавт., 2009 [13]
	<i>лептосомный</i>	Преобладает гипокинезия над гиперкинезией	
	<i>атлетический</i>	Преобладает гиперкинезия над гипокинезией	
	<i>субатлетический</i>		
Ожирение и хронический холецистит	Соматотипирование по И. Б. Галанту (у женщин):	Наиболее часто наблюдается развитие ожирения и на его фоне развитие холецистита	Е. В. Жукова и соавт., 2018 [15]
	<i>мегалосомный</i>		
	Соматотипирование по В. В. Бунаку (у мужчин):		
	<i>брюшной</i>		
Неалкогольная жировая болезнь печени	Соматотипирование по У. Шелдону:	Наиболее подвержены риску развития стеатогепатоза и стеатогепатита	M. N. Kim et al., 2020 [10]
	<i>эндоморфный</i>		
Сахарный диабет, ожирение, желчнокаменная болезнь	Соматотипирование по М. В. Черноруцкому:	Наиболее подвержены к развитию данных заболеваний	В. И. Сенько и соавт., 2009 [5]
	<i>гиперстеники</i>		
Цирроз печени	<i>бrevилины</i>	Наиболее часто встречается постнекротический вирусный цирроз и алкогольный цирроз печени	H. Pietri et al., 1991 [19]
	<i>нормотипы</i>	Реже	
	<i>длинные</i>	Частота развития хронического кальцифицирующего панкреатита выше	

Продолжение табл.

Заболевания	Данные соматотипов	Влияние на развитие заболевания	Автор, год публикации и ссылка
Сахарный диабет I типа	Соматотипирование по методу Б. А. Никитюка – А. И. Козлова:	Наиболее подвержены (%)	В. И. Сенько и соавт., 2009 [20]
	<i>долихоморфный, гипертрофики</i>	35,64	
	<i>мезоморфный, гипертрофики</i>	50,0	
Заболевания	Данные соматотипов	Влияние на развитие заболевания	Автор, год публикации и ссылка
Сахарный диабет I и 2 типов	Соматотипирование по И. Б. Галанту (у женщин):		И. С. Щуплова, Л. В. Бец, 2016 [22]
	<i>мезопластический</i>	Наиболее подвержены развитию СД1 в любом возрасте	
	<i>стенопластический</i>		
	<i>пикнический</i>	Наиболее подвержены развитию СД1 и СД2 в возрасте 41–60 и старше лет	
	<i>эурипластический</i>	Наиболее подвержены развитию СД2 в любом возрасте	
	Соматотипирование по В. В. Бунаку (у мужчин):		
<i>мышечный</i>	Наиболее подвержены развитию СД1 в возрасте 20–40 лет		
<i>грудной</i>			
	<i>брюшной</i>	Наиболее подвержены развитию СД1 в возрасте 41–60 и старше лет и СД2 в любом возрасте	
Ожирение	Соматотипирование по И. Б. Галанту:		В. Н. Николенко и соавт., 2013 [11]
	<i>пикнический</i>	Наиболее подвержены ожирению I степени	
	<i>эурипластический</i>	Ожирение II и III степеней	
	Соматотипирование по В.В. Бунаку:		
<i>брюшной</i>	Ожирение I, II и III степеней		
Цирроз печени	Соматотипирование по В. Б. Штефко – А. Д. Островскому	Наиболее подвержены (%)	
	<i>астеноидно-торакальный</i>	мужчины (49,4)	
	<i>дигестивный</i>	женщины (57,3)	
Цирроз печени	Соматотипирование по Б. Х. Хит – Д. Э. Л. Картеру		Ю. О. Жариков и соавт., 2023 [25]
	<i>эндомезоморфный</i>	Наиболее подвержены тяжелому течению заболевания	
	<i>мезоэндоморфный</i>		

Примечание: СД1 и СД2 – сахарный диабет 1 и 2 типов, соответственно.

Note: T1DM and T2DM are diabetes mellitus types 1 and 2, respectively.

Выводы. Приведенные данные отражают тенденцию и предрасположенность к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта с основой на соматотипических особенностях человека. Чаще всего цирроз печени и другие хронические заболевания гепатобилиарной области проявляются у лиц с наиболее развитой жировой тканью (при слабом развитии мышц) и склонностью к быстрому набору веса.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Цуканов В. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л., Онучина Е. В., Петрунько И. Л., Ржавичева О. С., Гилюк А. В., Белобородова Е. В., Беззаботнова О. Г., Барон И. И., Плагонова Е. А. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе // Доктор.Ру. 2019. Т. 158, № 3. С. 6–10. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10.
2. Efremova I., Maslennikov R., Alieva A., Poluektova E., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with poor prognosis in cirrhosis // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11, no. 4. P. 1017. doi: 10.3390/microorganisms11041017.
3. Maslennikov R., Ivashkin V., Alieva A., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G., Zharkova M., Zharikov Y. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis // *World Journal of Hepatology*. 2022. Vol. 14, no. 6. P. 1210–1225. doi: 10.4254/wjh.v14.i6.1210.
4. Климов Н. Ю., Винник Ю. Ю., Андрейчиков А. В., Максимов А. С. Конституциональный подход в изучении болезней человека на современном этапе // *Сеченовский вестник*. 2018. Т. 34, № 4. С. 70–77.
5. Сенько В. И., Околокулак Е. С. Значимость анатомической конституции человека в прогнозировании развития заболеваний // *Проблемы здоровья и экологии*. 2008. Т. 18, № 4. С. 99–103.
6. Чернолучский М. В. Учение о конституции в клинике внутренних болезней // *Труды 7-го съезда российских терапевтов*. Ленинград, 1925. С. 345–364.
7. Чигодайкин Г. П., Прохоренков В. И., Синдеева Л. В. Клинико-антропологические исследования в сибирском регионе // *Сибирское медицинское обозрение*. 2012. Т. 75, № 3. С. 33–39.
8. Heath B. H., Carter J. E. L. A comparison of somatotype methods // *American Journal of Physical Anthropology*. 1966. Vol. 24. P. 87–99.
9. Лапешин П. В. Конституциональные особенности физического статуса, показателей крови и желчи женщин трудоспособного возраста с желчнокаменной болезнью: дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2001. 140 с.
10. Kim M. N., Lo C. H., Corey K. E., Liu P.-H., Ma W., Zhang X., Jovani M., Song M., Chan A. T., Simon T. G. Weight gain during early adulthood, trajectory of body shape and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study among women // *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2020. Vol. 113. P. 154398. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154398.
11. Николенко В. Н., Никитюк Д. Б., Чава С. В. Отечественная конституциональная анатомия в аспекте персонифицированной медицины // *Сеченовский вестник*. 2013. Т. 14, № 4.
12. Галант И. Б. Новая система конституциональных типов женщин // *Казанский медицинский журнал*. 1927. № 5. С. 23–31.
13. Николаева Н. Н., Байкова О. А., Николаева Л. В. Особенности моторики желчного пузыря у женщин различных соматотипов и возможности медикаментозной коррекции его гипокинезии // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009. Т. 50, № 2. С. 38–42.
14. Ефремова Л. И., Печерских М. В., Казакова И. А., Шаверская Э. Ш. Нарушения функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом и их коррекция // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 1, № 7. С. 38–41.
15. Жукова Е. В., Семикина Т. М., Кашкина Е. И., Куницына М. А. Риск развития ожирения и хронического холецистита у мужчин и женщин с учетом соматотипа и пищевого поведения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 9. С. 26–31. doi: 10.31146/1682-8658-esg-157-9-26-31.
16. Бунак В. В. Нормальные конституциональные типы в свете данных о корреляции отдельных признаков // *Ученые записки Московского государственного университета*. 1940. № 34. С. 18–43.
17. Sigaud C. La forme humaine, sa signification / ed. A. Maloine. Paris, 1914. P. 1–57.
18. Околокулак Е. С., Ковалевич К. М., Киселевский Ю. М., Волчкевич Д. А., Гончарова Т. П., Сидорович С. А., Шавель Ж. А., Вильчинская Л. П., Смолко Я. Е., Щербакова М. Н., Бобрик А. В. Проявления анатомической конституции в норме и при заболеваниях // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2008. Т. 24, № 4. С. 15–19.

19. Pietri H., Rizzo L., Teleechea J., Bernard J. P., Berthezene P., Sarles H. Liver cirrhosis and chronic calcifying pancreatitis are associated with different morphotypes // *Digestion*. 1991. Vol. 48, no. 3. P. 173–178. doi: 10.1159/000200690.
20. Сенько В. И., Околокулак Е. С., Сидорович С. А. Особенности типа телосложения у лиц, страдающих сахарным диабетом первого типа // *Проблемы здоровья и экологии*. 2009. Т. 20, № 2. С. 12–17.
21. Никитюк Б. А., Козлов А. И. Новая техника соматотипирования // *Новости спортивной и медицинской антропологии*. 1990. № 3. С. 121–141.
22. Щуплова И. С., Бец Л. В. Компонентный состав массы тела и типы телосложения больных классическим сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Вестник Московского университета. Сер. 23: Антропология*. 2016. № 4. С. 101–109.
23. Чаплыгина Е. В., Каплунова О. А., Волошин В. В., Бельская Э. Н., Губарь А. С. Линейные размеры и объем печени у лиц различных типов телосложения по данным аутопсии // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 36–39.
24. Ульянов В. Ю. Чресспаиллярные эндоскопические вмешательства: клиничко-анатомическое обоснование профилактики неудовлетворительных результатов: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. 184 с.
25. Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Гаджихмедова А. Н., Алиева А. М., Николенко В. Н., Ивашкин В. Т. Взаимосвязь соматотипа и изменений жирового компонента у пациентов с циррозом печени // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023. № 2. С. 60–64. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-60-64.

References

1. Tsukanov V. V., Vasyutin A. V., Tonkikh Yu. L., Omuchina E. V., Petrunko I. L., Rzhavicheva O. S., Gilyuk A. V., Beloborodova E. V., Bezzabotnova O. G., Baron I. I., Platonova E. A. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doktor.ru = Doctor.Ru*. 2019; 3 (158): 6–10. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10 (In Russ.).
2. Efremova I., Maslennikov R., Alieva A., Poluektova E., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with poor prognosis in cirrhosis. *Microorganisms*. 2023; 11 (4): 1017. doi: 10.3390/microorganisms11041017.
3. Maslennikov R., Ivashkin V., Alieva A., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G., Zharkova M., Zharikov Y. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2022; 14 (6): 1210–1225. doi: 10.4254/wjh.v14.i6.1210.
4. Klimov N. Yu., Vinnik Yu. Yu., Andreichikov A. V., Maksimov A. S. Constitutional approach in studying human diseases at the present stage. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2018; 4 (34): 70–77. doi: 10.26442/22187332.2018.4.70-77 (In Russ.).
5. Senko V. I., Okolokulak E. S. Importance of the human anatomic constitution in forecasting of development of diseases. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Ecology Issues*. 2008; 4 (18): 99–103 (In Russ.).
6. Chernorutsky M. V. The doctrine of the constitution in the clinic of internal diseases. *Trudy 7-go s'ezda rossiyskikh terapevtov = Proceedings of the 7th Congress of Russian Therapists*. Leningrad; 1925: 345–364 (In Russ.).
7. Chigodaykin G. P., Prokhorenkov V. I., Sindeeva L. V. Clinical and anthropological researches in siberian region. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2012; 75 (3): 33–39 (In Russ.).
8. Heath B. H., Carter J. E. L. A comparison of somatotype methods. *American Journal of Physical Anthropology*. 1966; 24: 87–99.
9. Lapshin P. V. *Konstitutsionalnye osobennosti fizicheskogo statusa, pokazateley krovi i zhelchi zhenshchin trudospobnogo vozrasta s zhelchnokamennoy bolezn'yu = Constitutional Features of the Physical Status, Blood and Bile Indices of Women of Working Age with Cholelithiasis*. Dis. Candidate of Medical Sciences. Krasnoyarsk; 2001: 140 p. (In Russ.).
10. Kim M. N., Lo C. H., Corey K. E., Liu P.-H., Ma W., Zhang X., Jovani M., Song M., Chan A. T., Simon T. G. Weight gain during early adulthood, trajectory of body shape and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study among women. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2020; 113: 154398. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154398.
11. Nikolenko V. N., Nikityuk D. B., Chava S. V. Native constitutional anatomy in the aspect of the personificative medicine. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2013; 4 (14): 9–17 (In Russ.).
12. Galant I. B. A new system of constitutional types of women. *Kazanskiy Meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 1927; 5: 23–31 (In Russ.).
13. Nikolaeva N. N., Baykova O. A., Nikolaeva L. V. Features of gallbladder motility in women of various somatotypes and the possibility of drug correction of its hypokinesia. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2009; 50 (2): 38–42 (In Russ.).
14. Efremova L. I., Pecherskikh M. V., Kazakova I. A., Shaverskaya E. S. Dysfunctions of liver in patients with chronic acalculous cholecystitis and their correction. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2018; 1 (7): 38–41 (In Russ.).
15. Zhukova E. V., Semikina T. M., Kashkina E. I., Kunitsyna M. A. Obesity and chronic cholecystitis risk in men and women with regard to their somatotype and eating behavior. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 9: 26–31. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-26-31 (In Russ.).

16. Bunak V.V. Normal constitutional types in the light of data on the correlation of individual characteristics. *Uchenye zapiski Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta = Scientific Notes of Moscow State University*. 1940; 34: 18–43 (In Russ.).
17. Sigaud C. *La forme humaine, sa signification = The human form, its meaning*. Ed. by A. Maloine. Paris: 1914: 1–57.
18. Okolokulak E. S., Kovalevich K. M., Kiselevsky Yu. M., Volchkevich D. A., Goncharova T. P., Sidorovich S. A., Shavel Zh. A., Vilchinskaya L. P., Smolko Ya. E., Shcherbakova M. N., Bobrik A. V. Manifestations of anatomical constitution in normal and in diseases. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*. 2008; 24 (4): 15–19 (In Russ.).
19. Pietri H., Rizzo L., Teleechea J., Bernard J. P., Berthezene P., Sarles H. Liver cirrhosis and chronic calcifying pancreatitis are associated with different morphotypes. *Digestion*. 1991; 48 (3): 173–178. doi: 10.1159/000200690.
20. Senko V. I., Okolokulak E. S., Sidorovich S. A. Features of the body type in persons suffering from type I diabetes mellitus. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of Health and Ecology*. 2009; 2 (20): 12–17 (In Russ.).
21. Nikityuk B. A., Kozlov A. I. New somatotyping technique. *Novosti sportivnoy i meditsinskoy antropologii = News of Sports and Medical Anthropology*. 1990; 3: 121–141 (In Russ.).
22. Schuplova I. S., Bets L. V. Body mass components and somatic types of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23 "Antropologiya" = Moscow University Anthropology Bulletin*. 2016; 4: 101–109 (In Russ.).
23. Chaplygina E. V., Kaplunova O. A., Voloshin V. V., Bel'skaya E. N., Gubar A. S. Linear size and volume of liver in individuals of different body types according to autopsy data. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2019; 3: 36–39 (In Russ.).
24. Ulyanov V. Yu. *Chrespapylyarnye endoskopicheskie vmeshatelstva: kliniko-anatomicheskoe obosnova-nie profilaktiki neudovletvoritelnykh rezultatov = Transpapillary endoscopic interventions: clinical and anatomical justification for the prevention of unsatisfactory results*. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Saratov; 2009: 184 p. (In Russ.).
25. Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Gadzhiakhmedova A. N., Aliyeva A. M., Nikolenko V. N., Ivashkin V. T. Correlation between somatotypes and body fat changes in patients with liver cirrhosis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2023;(2):60-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-2-60-64>.

Информация об авторах

Ю. О. Жариков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека. Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: dr_zharikov@mail.ru;

К. Д. Верховская, студентка. Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: karinaverkh@yandex.ru;

Р. В. Маслеников, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии. Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: mmmm00@yandex.ru;

А. Н. Гаджихмедова, студентка. Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: ai.kidman@mail.ru;

Т. С. Жарикова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека. Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: dr_zharikova@mail.ru;

В. Н. Николенько, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека. Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru.

Information about the authors

Yu. O. Zharikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: dr_zharikov@mail.ru;

K. D. Verkhovskaya, student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: karinaverkh@yandex.ru;

R. V. Maslennikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: mmmm00@yandex.ru;

A. N. Gadzhiakhmedova, student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ai.kidman@mail.ru;

T. S. Zharikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Associate Professor of the Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: dr_zharikova@mail.ru;

V. N. Nikolenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Head of the Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 06.10.2023; одобрена после рецензирования 16.09.2024; принята к публикации 24.09.2024.

The article was submitted 06.10.2023; approved after reviewing 16.09.2024; accepted for publication 24.09.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 61.611-611.6-611.61

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-15-21

**ТРЕХМЕРНО-КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА
И ЭЛЕМЕНТОВ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК У МУЖЧИН**

Шамиль Исмаилович Акбаев¹, Ислам Узгенбайевич Вагабов¹,
Эдгар Сабирович Кафаров¹, Лариса Альбертовна Удочкина²,
Олег Константинович Зенин³, Баговдин Толегенович Куртусунов²,
Хизир Мухидинович Батаев¹

¹Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Аннотация. Цель исследования: изучить закономерности трехмерно-количественной организации ветвей почечной артерии по отношению к элементам чашечно-лоханочной системы почек у мужчин. Исследование проведено на 58 коррозийных препаратах артериальных сосудов и чашечно-лоханочных структур почек, полученных от мужчин, умерших в возрасте от 22 до 75 лет. В результате проведенного морфологического исследования дана пространственно-количественная характеристика различным вариантам разветвления почечных артерий с акцентом на их трансформацию во вторичные сосудистые ветви, классифицируемые как зональные артерии. Дополнительно был проведен детализированный анализ топографо-анатомической взаимосвязи между интраорганными артериальными ветвями почечной артерии и выделительными сегментами почки, что позволило уточнить особенности их пространственной организации. Владение сведениями о пространственном расположении артериальных ветвей почки, напрямую коррелирующим с изменчивыми особенностями её чашечно-лоханочного аппарата и сегментов экскреторной системы, открывает путь к прогнозированию потенциальных препятствий во время хирургических процедур, особенно при нефролитотомии.

Ключевые слова: почка, почечная артерия, лоханка, нефролитотомия

Для цитирования: Акбаев Ш. И., Вагабов И. У., Кафаров Э. С., Удочкина Л. А., Зенин О. К., Куртусунов Б. Т., Батаев Х. М. Трехмерно-количественный анализ артериального русла и элементов чашечно-лоханочной системы почек у мужчин // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 15–21. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-15-21.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THREE-DIMENSIONAL QUANTITATIVE ANALYSIS OF ARTERIAL BED
AND ELEMENTS OF PELVICALYCEAL SYSTEM OF KIDNEYS IN MEN**

Shamil I. Akbaev¹, Islam U. Vagabov¹, Edgar S. Kafarov¹, Larisa A. Udochkina²,
Oleg K. Zenin³, Bagovdin T. Kurtusunov², Hizir M. Bataev¹

¹A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Penza State University, Penza, Russia

Abstract. The aim of the study was to investigate the patterns of three-dimensional quantitative organization of the renal artery branches in relation to the elements of the renal pelvicalyceal system in men. The study was conducted on 58 corrosion preparations of arterial vessels and renal pelvicalyceal structures obtained from men with postmortem age intervals from 22 to 75 years. As a result of the morphological study, a spatial and quantitative characteristic was given to different variants of renal artery branching, with an emphasis on their transformation into secondary vascular branches classified as zonal arteries. Additionally, a detailed analysis of the topographic and anatomical relationship between the intraorgan arterial branches of the renal artery and the excretory segments of the kidney was carried out, which made it possible to clarify the features of their spatial organization. Knowledge of the spatial arrangement of the arterial branches of the kidney, which directly correlates with the variable features of its renal pelvicalyceal apparatus and excretory system segments, opens the way to predicting potential obstacles during surgical procedures, especially during nephrolithotomy.

Key words: kidney, renal artery, renal pelvis, nephrolithotomy

For citation: Akbaeb Sh. I., Vagabov I. U., Kafarov E. S., Udochkina L. A., Zenin O. K., Kurtusunov B. T., Bataev H. M. Three-dimensional quantitative analysis of arterial bed and elements of pelvicalyceal system of kidneys in men. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 15–21. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-15-21 (In Russ.).

Введение. Большую ценность для нефрологов и урологов представляют данные особенностей анатомии вне- и внутриорганных ветвей почечных артерий соответственно типу строения чашечно-лоханочного комплекса почки, где может быть осуществлен индивидуальный подход для удаления конкремента из лоханок и чашечек методами, к примеру, перкутанной нефролитотомии [1, 2]. Перкутанная хирургия претерпела максимальные изменения и стала золотым стандартом в удалении коралловидных камней почек появлением первой чрескожной нефроскопии [3, 4]. Выполнение данного доступа к почке является технически сложно выполнимой задачей. По данным некоторых специалистов, существует два визуализационных метода сопровождения оперативного вмешательства – это рентгеновизуальный и ультразвуковой [5]. В ходе хирургической процедуры, сопровождаемой рентгенологическим контролем, врач сталкивается с необходимостью преобразования двумерных рентгеновских изображений в трёхмерное представление. Этот процесс трансформации изображений в 3D формат осуществляется не автоматически, а требует применения сложных ментальных навыков, обеспечивающих пространственную реконструкцию. Однако большой объем камня, сложная анатомия полостной системы почки и их отношения к внутриорганным сосудам, где есть вероятность их повреждения и возникновения интраоперационного кровотечения вызывает трудности выполнения оперативного вмешательства [6, 7]. В связи с актуальными потребностями урологической диагностики, особенно в контексте лучевых методов исследования, значительно возросла необходимость получения трёхмерных данных о вариативности структуры почечной артерии, её внутрипочечного ветвления и взаимосвязей с чашечно-лоханочной системой органа [8, 9].

Введение современных технологий в области диагностики и использования 3D-визуализации может способствовать разработке новых методов предоперационной подготовки и моделирования хирургических вмешательств, что позволит значительно повысить точность планирования медицинских процедур [10, 11].

Цель: изучить закономерности трехмерно-количественной организации ветвей почечной артерии по отношению к элементам чашечно-лоханочной системы почек у мужчин.

Материалы и методы исследования. Изучению подверглись 58 коррозионных препаратов, воссоздающих анатомию артериальных и чашечно-лоханочных систем почек мужчин в возрасте от 41 до 75 и более лет, умерших от причин, не связанных с патологией мочевыделительной системы. Проект был реализован при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-29-09118), выделенного в 2018 г.

Алгоритм исследования:

1. На коррозионных препаратах проводили количественную оценку экстраренальных ветвей почечных артерий с параллельным анализом различных вариантов их ветвления. Рассматривали пространственную ориентацию артериальной сети почек в контексте трех основных анатомических плоскостей – фронтальной, сагитальной и горизонтальной, вместе с анализом на взаиморасположение сосудистых структур и почечной лоханки.

2. Выполнен морфологический анализ интраорганных ветвей почечной артерии, который учитывал их соотношение с определёнными зонами чашечно-лоханочной системы. В процессе

исследования изучали пространственные взаимосвязи артерий, обеспечивающих кровоснабжение различных секторов этой системы, что позволило выявить ключевые особенности анатомической архитектуры сосудистых структур.

3. Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали методами вариационной статистики на вычислительном модуле, оснащённом процессором “Intel Core2Duo T5250” с тактовой частотой 1,5 ГГц и оперативной памятью объёмом 2 Гб под управлением “Windows 7”. Для выполнения вычислительных операций применяли программный пакет “Excel” из офисного набора “Microsoft Office 2007” (“Microsoft”, США).

Результаты исследования. Результаты представленного анализа продемонстрировали, что конфигурации ветвления основной артерии почки в зоне почечных ворот существенно отличаются. Это напрямую связано с её пространственной ориентацией относительно трёх базовых анатомических плоскостей – сагитальной, фронтальной и горизонтальной. В процессе этого деления артерии второго порядка, называемые зональными, образуют отдельные бассейны, ответственные за кровоснабжение вентральных и дорсальных отделов почки.

В результате проведенного морфологического исследования коррозионных препаратов почек мужчин, в возрасте 41–60 лет, у основной почечной артерии наблюдается разделение на две главные ветви, относящиеся ко второму сосудистому порядку, именуемые зональными артериями. Встречаемость данной вариации составила 18,97 %, что подтверждено в 11 исследованных случаях.

В возрасте 61–75 лет деление почечной артерии на две главные ветви выявлено на 13 коррозионных образцах, что составило 22,41 % из числа наблюдений.

В старческом возрасте (75 и более) это разделение артерии повторилось с аналогичной частотой, что было зафиксировано при исследовании сосудистых структур, характеризующихся возрастными изменениями. Исследование сосудов в старческом возрасте на 12 коррозионных препаратах позволило установить вариант бифуркации основной почечной артерии, который наблюдался в 20,69 % образцов, что подтверждает устойчивость данной анатомической конфигурации на этом этапе.

Исследование почечных сосудистых структур с использованием трёхмерного анализа коррозионных препаратов позволило выявить разделение основной почечной артерии на 3 отдельных зональных артерии. В зрелом возрасте (41–60 лет) зафиксировано на 2 исследованных образцах и составило 3,45 % наблюдений.

В рамках анализа сосудистых структур почек в пожилом (61–75 лет) периоде на 3 коррозионных образцах наблюдалось разделение главной почечной артерии на 3 ветви, что позволило установить частоту данного варианта на уровне 5,17 %. При анализе почечных сосудов в старческом возрасте (75 и более лет) выявлено, что у 2 образцов из всей исследуемой выборки произошло разделение почечной артерии на зональные ветви, что составило 3,45 % всех зафиксированных случаев.

В ходе изучения сосудистой системы почек у лиц 75 и более лет обнаружено, что на двух образцах коррозионных препаратов артериальная структура исследуемых артерий подверглась аналогичному разделению, а количество таких случаев составило 3,45 % от общей выборки, что подчеркивает стабильность этого феномена в данной возрастной категории (рис.).

В ходе анализа сосудистых структур почек мужчин зрелого возраста (41–60 лет) установлено, что лишь в 1 случае из всех исследованных препаратов выявлено расхождение основной артерии в плюсные ответвления с ориентацией, перпендикулярной воротам органа, что охватывает не более 1,72 % всех исследованных образцов, подчёркивая редкость данного явления. В пожилом возрастном периоде (65–75 лет) подобный вариант деления выявлен на 2 коррозионных препаратах, что составило 3,45 % случаев.

Среди анализируемых препаратов почек мужчин 41–60, 75 и более лет выявлены только по 1 образцу наблюдалось деление почечной артерии на зональные ветви, что соответствовало 1,72 % для каждой возрастной группы.

Сосудистая архитектура почек мужчин в возрасте 41–60 лет демонстрирует отличительное разделение главной артерии в пределах воротной зоны органа, подчёркивая её анатомические особенности, топографию и уникальные вариации структурного деления, характерные для данной возрастной группы. В пределах фронтально ориентированной плоскости выявлено образование дорсальных и вентральных сосудистых ветвей, что было продемонстрировано на 10 коррозионных образцах, представляющих 17,24 % всей исследованной выборки, при этом вариативность сосудистого деления подчеркивает значительные отличия в анатомической архитектуре.

При анализе анатомических особенностей почечных сосудов в пожилом возрастном периоде установлено разделение основной почечной артерии на дорсальный и вентральный артериальные сегменты, что свидетельствует о формировании специфической конфигурации сосудистой сети, характерной для данного возрастного интервала. В процессе анатомического исследования сосудов 11 (18,97 %) коррозионных препаратов почек мужчин зрелого возраста показали дифференциацию сосудистой системы на дорсальные и вентральные ветви. В коррозионных препаратах в возрастном периоде 61–75 лет подобная схема обнаружена уже в 12 препаратах, что соответствует 20,68 % всех исследованных препаратов, акцентируя внимание на возрастающей распространенности данной сосудистой структуры в старческом периоде (75 и более лет) возрастного морфогенеза. В этом возрастном периоде было выявлено, что в 18,97 % образцов (11 случаев) почечная основная артерия подвергалась дифференциации с образованием зональных ветвей.

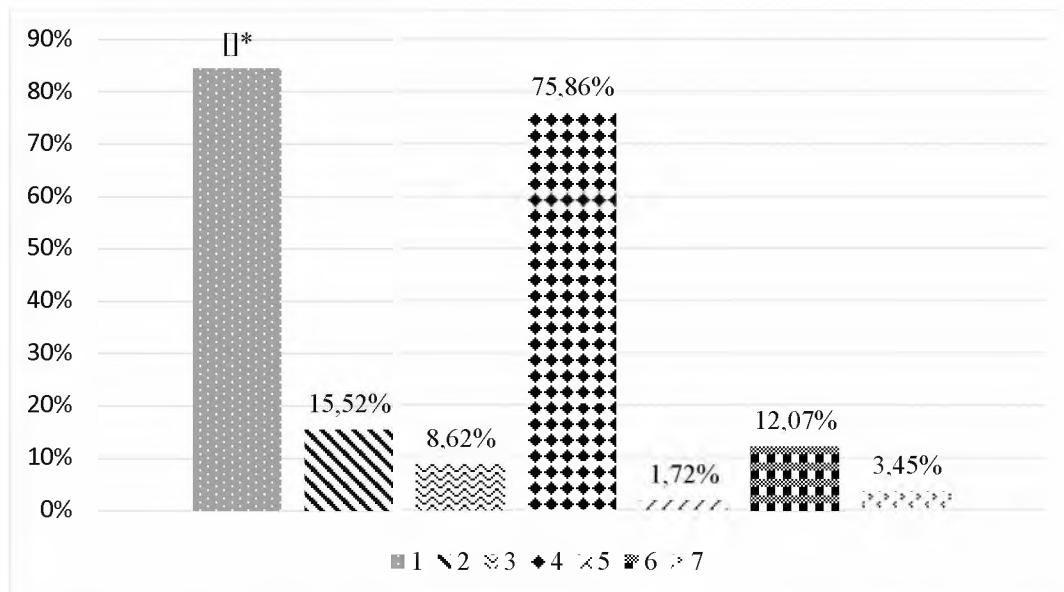


Рисунок. Сравнительная характеристика вариантной анатомии экстраоргана отдела почечных артерий в области ворот по данным коррозионных препаратов правой и левой почек у мужчин: 1 – 2 ветви ПА; 2 – 3 ветви ПА; 3 – верхняя полюсная и нижняя полюсная ветви ПА; 4 – вентральная и дорсальная ветви ПА; 5 – 2 вентральных и 1 дорсальная ветви ПА; 6 – верхняя полюсная, вентральная и дорсальная ветви ПА; 7 – вентральная, дорсальная и нижняя полюсная ветви ПА; * $p < 0,05$ – достоверность различия признака между группами

Figure. Comparative characteristics of variant anatomy of extraorgan part of renal arteries in the hilum area according to the data of corrosive preparations of right and left kidneys in men: 1 – 2 branches of the RA; 2 – 3 branches of the RA; 3 – Upper polar and lower polar branches of the RA; 4 – Ventral and dorsal branches of the RA; 5 – 2 ventrals and 1 dorsal branches of the RA; 6 – the upper polar, ventral and dorsal branches of the RA; 7 – the ventral, dorsal and lower polar branches of the RA; * $p < 0,05$ – accuracy of trait difference between the groups

В категориях 41–60 и 61–75 лет наблюдалось распределение главной артерии почки на ветви, питающие верхний полюс, наряду с вентральной и дорсальной зональными ветвями. Подобная сосудистая анатомия была обнаружена на 4 коррозионных препаратах, что привело к одинаковому проценту случаев, равному 3,45 % для каждого периода. В возрастной группе 75 и более лет наблюдалось уникальное деление почечной артерии на 3 основные ветви – верхнеполюсную, вентральную и дорсальную, что было подтверждено анализом лишь 1 коррозионного препарата, зафиксированного в 1,75 % исследуемых случаев.

В процессе анализа сосудов почек у людей старческого возраста (75 и более лет) на 2 коррозионных препаратах выявлено разделение почечной артерии на вентральную, дорсальную и нижнюю полюсную ветви, которое зафиксировано в 3,45 % от всех изученных случаев, что подчеркивает редкость подобной вариации.

Отсутствие данных о разделении почечной артерии на ветви дорсального, вентрального и нижнеполюсного направления у представителей как зрелого (41–60 лет) и пожилого (61–75 лет) возрастов, указывает на исключительную редкость подобного анатомического варианта в этих возрастных категориях, что подтверждает его крайне низкую встречаемость.

Детальный количественный анализ вариативности разветвлений почечных артерий, коррелирующих с сегментами чашечно-лоханочной системы, с учетом индивидуальных особенностей каждой почки у мужских субъектов выявило, что у 6 из 9 левых почек, имеющих двухсегментное строение, наблюдалась дифференциация артериальных стволов на вентральную и дорсальную зоны. При анализе 2 моделей коррозии было отмечено, что артериальный ствол почки подвергался бифуркации, результатом чего стало формирование ответвлений, направленных к верхнему и нижнему полюсам почечного сегмента. Это соответствовало 25 % зафиксированных вариаций. При исследовании единственного экземпляра с двухсекторной васкулярной морфологией почки отмечено расщепление магистральной артерии на 3 автономных ветви, каждая из которых иннервировала отдельные зоны органа, что составляет 3,7 % от всех проанализированных случаев.

Проведённая оценка васкулярной архитектоники у 8 трёхсекторных почек позволила зафиксировать в 5 случаях разделение почечной артерии на вентральные и дорсальные ответвления, что составило 83,33 % среди всех трёхсекторных образцов. В ходе анализа одного из образцов выявлена вариация, при которой артерия почки разветвлялась на 2 доминирующих сегмента, соответствующих верхнему и нижнему полюсам органа, что зафиксировано в 16,67 % из числа почек с тремя секторами. При анализе 2 трёхсекторных образцов сосудистой сети выявлено разветвление артерии на 3 независимые зональные ветви, охватывающие различные области органа.

При исследовании сосудистого русла левых почек в рамках 10 четырёхсекторных образцов была зафиксирована сегментация артерии на два ключевых направления – дорсальное и вентральное. Это разделение наблюдалось в 7 препаратах, что эквивалентно частоте 77,78 %, подчёркивая типичность данной анатомической конфигурации из числа четырёхсекторных почек. При детальном исследовании двух экземпляров почечной артерии выявлено её деление на полярные ветви, ориентированные на верхний и нижний полюсы органа. Такое анатомическое разделение наблюдалось в 22,22 % случаев, что говорит об относительной редкости этой конфигурации в пределах исследованного массива данных. В ходе анализа 1 из четырёхсекторных сосудистых образцов была обнаружена редкая анатомическая конфигурация, при которой артерия делилась на 3 независимые ветви. Этот вариант распределения сосудов встречался в исключительных 3,7 % случаев, что подтверждает его крайне низкую частоту среди исследованных образцов.

Исследование трёхмерной топологии разветвления почечных артерий относительно экскреторных структур чашечно-лоханочной системы правых почек у мужских субъектов выявило, что в 88,89 % случаев (8 из 10 двухсекторных коррозионных препаратов) артерия демонстрировала деление на дорсальные и вентральные ветви. На одном из исследованных образцов коррозионных препаратов сосудов почек выявлено расхождение почечной артерии на верхние и нижние полюсные ответвления, что встречалось в 11,11 % наблюдений. Помимо этого, на другом двухсекторном образце артерия демонстрировала разделение на 3 отдельные ветви, что отмечалось в 3,23 % наблюдений.

Дальнейшие исследования показали, что среди 8 трёхсекторных коррозионных препаратов почечных сосудов в 4 случаях зафиксировано разделение почечной артерии на дорсальные и вентральные ответвления, что составило 80,00% из числа трёхсекторных почечных сосудов ветви (верхнюю и нижнюю), и этот вариант встречался с частотой 20 %. В то же время для образцов трёхсекторной системы кровоснабжения почки выявлено значительно более частое тройное разветвление артерии, регистрируемое в 93,54 % случаев из их числа.

Исследование почечных сосудов правой почки с использованием четырёхсекторных коррозионных препаратов выявило доминирующую тенденцию к формированию дорсальной и вентральной зон за счет ветвления почечной артерии в 91,67 % наблюдений (11 из 13 случаев), что позволяет охарактеризовать данную анатомическую конфигурацию как наиболее распространенную для данного контекста. При исследовании анатомических вариантов почечных сосудов было выявлено, что в одном из коррозионных препаратов почечная артерия подвергается бифуркации на полюсные ветви – верхнюю и нижнюю, соответствующую 8,33 % из числа четырёхсекторных препаратов.

Заключение. В результате проведенного морфологического исследования дана пространственно-количественная характеристика различным вариантам разветвления почечных артерий с акцентом на их трансформацию во вторичные сосудистые ветви, классифицируемые как зональные артерии. Был проведен детализированный анализ топографо-анатомической взаимосвязи между интраорганными артериальными ветвями почечной артерии и выделительными сегментами почки, что позволило уточнить особенности их пространственной организации. Владение сведениями о пространственном расположении артериальных ветвей почки, напрямую коррелирующим с изменчивыми особенностями

её чашечно-лоханочного аппарата и сегментов экскреторной системы, открывает путь к прогнозированию потенциальных препятствий во время хирургических процедур, особенно при нефролитотомии. Здесь критичен учет специфики сосудистой архитектуры для минимизации рисков [12].

Оценка полученных 3D-результатов индивидуального строения почечного артериального русла пациента и элементов чашечно-лоханочной системы имеет важное практическое значение на этапе предоперационной подготовки, помогая хирургу-урологу в выборе оптимальной тактики ведения оперативного вмешательства с наименьшим количеством послеоперационных кровотечений и развитием внеплановых ситуаций.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work

Список источников

1. Аляев Ю. Г., Глыбочко П. В. Мочекаменная болезнь. Современный взгляд на проблему. Москва: Медфорум, 2016. 148 с.
2. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г. 3D-технологии при операциях на почке: от хирургии виртуальной к реальной. URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/31753>.
3. Колсанов А. В., Иванова В. Д., Гелашвили О. А. Клиническая анатомия почечных артерий по данным компьютерного моделирования // Морфология. 2019. № 3. С. 28–32.
4. Мурушиди М. Ю. Трехмерное анатомическое моделирование почечных артерий при планировании перкутанного доступа к почке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2023. 24 с.
5. Чигидинова Д. С., Гаврилова Н. Е., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Мазаев В. П., Шукуров Ф. Б. Эндоваскулярное лечение стеноза ПА, вызванного фибромускулярной дисплазией. Клинический случай // Креативная хирургия и онкология. 2019. Т. 9 (3). С. 223–228.
6. Autorino S. De. R., Kim F. J. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: asystematic review and meta-analysis // European Urology. 2015. Vol. 67 (1). P. 125–137.
7. Basiri A., Ziaee A. M., Kianian H. R., Mehrabi S., Karami H., Moghaddam S. M. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial // Journal of Endourology. 2008. Vol. 22 (2). P. 281–284. doi: 10.1089/end.2007.0141.
8. Çiçek R., Dundar G., Gokcen K., Gokce G., Gultekin E. Y. The evaluation of morphology of renal pelvicalyceal system's and infundibulopelvic anatomy of kidney's lower pole in post-mortem series // Folia morphologica. 2021. Vol. 81 (2). P. 350–358. doi: 10.5603/FM.a2021.0041.
9. Huang J., Lü S., Hu Z., Huang C., Li Y., Wei Q. Three-dimensional reconstruction of human kidney based on UroMedix-3D system and its application in kidney surgery // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2019. Vol. 39, no. 5. P. 614–620.
10. Keoghane S. R., Cetti R. J., Rogers A. E., Walmsley B. H. Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy // British Journal of Urology International. 2013. Vol. 111 (4). P. 628–632. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11394.x.
11. Rupel E., Brown R. Nephroscopy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculous anuria // The Journal of Urology. 1941. Vol. 47. P. 177–182.
12. Spek A., Strittmatter F., Graser A., Kufer P., Stief C., Staehler M. Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones // World Journal Urology. 2016. Vol. 34 (9). P. 297–302. doi: 10.1007/s00345-015-1756-4.

References

1. Alyaev Yu. G., Glybochko P. V. Mochekamennaya bolezni. Sovremennyy vzglyad na problem = Urolithiasis. A modern view of the problem. Moscow: Medforum; 2016: 148 p.
2. Glybochko P. V., Alyaev Yu. G. 3D-tekhnologii pri operatsiyakh na pochke: ot khirurgii virtualnoy k realnoy = 3D technologies in kidney surgeries: from virtual to real surgery. URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/31753>.
3. Kolsanov A. V., Ivanova V. D., Gelashvili O. A. Clinical anatomy of the renal arteries according to computer modeling data. Morfologiya = Morphology. 2019; 3: 28–32.

4. Murushidi M. Yu. Trekhmernoe anatomicheskoe modelirovanie pochechnykh arteriy pri planirovanii perkutannogo dostupa k pochke = Three-dimensional anatomical modeling of the renal arteries in planning percutaneous access to the kidney. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Tyumen; 2023: 24 p.
5. Chigidinova D. C., Gavrilova N. Ye., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Mazzaev V. P., Shukurov F. B. Endovascular treatment of VA stenosis caused by fibromuscular dysplasia. Clinical case. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative surgery and oncology. 2019; 9 (3): 223–228.
6. Autorino S. De. R., Kim F. J. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: asystematic review and meta-analysis. European Urology. 2015; 67 (1): 125–137.
7. Basiri A., Ziaee A. M., Kianian H. R., Mehrabi S., Karami H., Moghaddam S. M. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial. Journal of Endourology. 2008; 22 (2): 281–284. doi: 10.1089/end.2007.0141.
8. Çiçek R., Dundar G., Gokcen K., Gokce G., Gultekin E. Y. The evaluation of morphology of renal pelvicalyceal system's and infundibulopelvic anatomy of kidney's lower pole in post-mortem series. Folia morphologica. 2021; 81 (2): 350–358. doi: 10.5603/FM.a2021.0041.
9. Huang J., Lü S., Hu Z., Huang C., Li Y., Wei Q. Three-dimensional reconstruction of human kidney based on UroMedix-3D system and its application in kidney surgery. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2019; 39 (5): 614–620.
10. Keoghane S. R., Cetti R. J., Rogers A. E., Walmsley B. H. Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy. British Journal of Urology International. 2013; 111 (4): 628–632. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11394.x.
11. Rupel E., Brown R. Nephroscopy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculous anuria. The Journal of Urology. 1941; 47: 177–182.
12. Spek A., Strittmatter F., Graser A., Kufer P., Stief C., Staehler M. Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones. World Journal Urology. 2016; 34 (9): 297–302. doi: 10.1007/s00345-015-1756-4.

Информация об авторах

Ш. И. Акбаев, аспирант кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: shamil.akbaev@bk.ru;

И. У. Вагабов, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: malsi_85@mail.ru;

Э. С. Кафаров, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru;

Л. А. Удочкина, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: udochkin-lk@mail.ru;

О. К. Зенин, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, e-mail: zen.olegz@gmail.com;

Б. Т. Куртусунов, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: багаага@mail.ru;

Х. М. Батаев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: hizir62@mail.ru.

Information about the authors

Sh. I. Akbayev, postgraduate student, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: shamil.akbaev@bk.ru;

I. U. Vagabov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: malsi_85@mail.ru;

E. S. Kafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru;

L. A. Udochkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: udochkin-lk@mail.ru;

O. K. Zenin, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department, Penza State University, Penza, Russia, e-mail: zen.olegz@gmail.com;

B. T. Kurtusunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: багаага@mail.ru;

H. M. Bataev, Cand. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: hizir62@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11.09.2024; одобрена после рецензирования 20.09.2024; принята к публикации 30.09.2024.

The article was submitted 11.09.2024; approved after reviewing 20.09.2024; accepted for publication 30.09.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61:616-078

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-22-29

**МИКРОБНЫЙ СОСТАВ ЭЯКУЛЯТА У ПАЦИЕНТОВ С АСТЕНОЗОСПЕРМИЕЙ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ
ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ**

Екатерина Сергеевна Ворошилина^{1,2}, Данила Леонидович Зорников¹,
Алексей Витальевич Иванов³, Евгения Александровна Паначева^{1,2},
Василий Михайлович Петров¹

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, Россия

³Институт математики и механики имени Н. Н. Красовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Аннотация. Настоящее исследование проведено с целью оценить микробный состав эякулята у пациентов с астенозооспермией в сравнении с нормозооспермией при использовании полимеразной цепной реакции в реальном времени. В процессе ретроспективного исследования с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени (тест-система «Андрофлор», ООО НПФ «ДНК-Технология», Россия) изучен микробный состав эякулята 242 пациентов с астенозооспермией и 377 – с нормозооспермией. Микробную ДНК (как общую бактериальную массу) в количестве не менее 10^3 ГЭ/мл обнаружили в 268 (71,1 %) из 377 образцов эякулята группы с нормозооспермией и в 185 (76,4 %) из 242 образцов группы с астенозооспермией. По данным кластерного анализа микробиота положительных проб была представлена одним из восьми устойчивых микробных кластеров с численным преобладанием определенной группы бактерий. При астенозооспермии статистически значимо ($p < 0,05$) чаще определяли кластер с преобладанием *Lactobacillus* spp., а среди определяемых отдельных групп бактерий статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявляли *Bacteroides* spp. / *Porphyromonas* spp. / *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. и *Lactobacillus* spp. В сравнении с нормозооспермией.

Ключевые слова: полимеразная цепная реакция в реальном времени, микробиота эякулята, спермограмма, подвижность сперматозоидов, астенозооспермия

Для цитирования: Ворошилина Е. С., Зорников Д. Л., Иванов А. В., Паначева Е. А., Петров В. М. Микробный состав эякулята у пациентов с астенозооспермией по результатам исследования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 22–29. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-22-29.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**MICROBIOTA OF SEMEN SAMPLES WITH ASTHENOZOOSPERMIA:
ANALYSIS OF REAL-TIME PCR DATA**

Ekaterina S. Voroshilina^{1,2}, Danila L. Zornikov¹,
Alexey V. Ivanov³, Evgeniya A. Panacheva^{1,2}, Vasiliy M. Petrov¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Medical Center “Garmonia”, Yekaterinburg, Russia

³Institute of Mathematics and Mechanics, Yekaterinburg, Russia

Abstract. This study was conducted to compare the semen microbial composition using real-time PCR in patients with asthenozoospermia and normozoospermia. The semen microbial composition was assessed by real-time PCR (Androflor kit, DNA-Technology, Russia) in 242 patients with asthenozoospermia (AS) and 377 patients with normozoospermia (NS). The microbial DNA (as total bacterial load, TBL) in quantity of at least 10^3 GE/ml was detected in 268 (71.1 %) of 377 semen samples with NS and 185 (76.4 %) of 242 semen samples with AS. According to cluster analysis, the microbiota of positive samples was represented by one of eight stable microbial clusters with predominance of a certain group of bacteria. In asthenozoospermia a cluster dominated by *Lactobacillus* spp. was determined significantly more often, and among the identified individual groups of bacteria *Bacteroides* spp. / *Porphyromonas* spp. / *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., and *Lactobacillus* spp. were detected significantly more often in comparison with normozoospermia.

Key words: real-time PCR, semen microbiota, semen analysis, sperm motility, asthenozoospermia

For citation: Voroshilina E. S., Zornikov D. L., Ivanov A. V., Panacheva E. A., Petrov V. M. Microbiota of semen samples with asthenozoospermia: analysis of real-time PCR data. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 22–29. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-22-29 (In Russ.).

Введение. Более 15 % всех супружеских пар страдают бесплодием, при этом вклад мужского фактора высок и достигает по оценкам разных авторов 30–50 % [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила разные типы отклонений от нормы для сперматозоидов, среди которых астенозооспермия (АС) определяется как снижение подвижности или полное отсутствие подвижных сперматозоидов в эякуляте [2]. Именно подвижность обеспечивает критически важные процессы оплодотворения: миграцию сперматозоидов в женский репродуктивный тракт и последующую пенетрацию в ооцит. Таким образом, АС является фактором, ухудшающим фертильный прогноз.

Одной из причин мужского бесплодия являются инфекции уrogenитального тракта, для многих из которых характерно бессимптомное течение [3]. В значительной части наблюдений причинами инфекций уrogenитального тракта (УГТ), приводящими к развитию бесплодия, являются облигатные патогены – *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [4]. Однако, помимо облигатных патогенов, причиной для возникновения инфекционно-воспалительных процессов УГТ могут стать условно-патогенные бактерии. По данным литературы, при культуральном исследовании эякулята мужчин, имеющих клинические проявления инфекций УГТ, чаще выявляли *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*), *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus*) и *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecalis*) [4].

Взаимосвязь между присутствием микроорганизмов в сперме и АС была отмечена рядом авторов [6, 7]. Некоторые наблюдения указывают на возможность прямого повреждающего действия бактерий и их метаболитов на подвижность сперматозоидов. В эксперименте *in vitro* установлено, что инкубирование сперматозоидов с чистыми культурами *Serratia marcescens* и *Klebsiella pneumoniae* вызывает агглютинацию сперматозоидов и тем самым приводит к снижению их подвижности [6]. Также снижение подвижности и изменение морфологии сперматозоидов отмечали при взаимодействии с *S. aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*. Авторы выдвигают предположение, что гемолизин данных бактерий оказывает повреждающее действие на сперматозоиды [7].

Однако результаты культурального исследования дают неполную информацию о микробиоте эякулята, что обусловлено присутствием трудно культивируемых и некультивируемых видов бактерий. Для определения присутствующих бактерий в эякуляте более перспективным представляется метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Этот метод позволяет определять и ДНК микроорганизма, и его количественное содержание в изучаемом образце. В ранее проведенном исследовании показано, при использовании ПЦР-РВ в 64,3 % образцов эякулята с нормальными показателями спермограммы обнаружены бактерии в количестве 10^3 ГЭ/мл [8]. В положительных образцах одновременно выявляли до 15 групп бактерий в различных сочетаниях, при этом чаще всего идентифицировали облигатные анаэробы (ОА). Данное наблюдение противоречит традиционно сформировавшимся представлениям о роли единственного вида микроорганизма в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний [9] и указывает на необходимость изучения бактериальных ассоциаций. В этой связи актуальным является исследование особенностей микробиоты эякулята при АС.

Цель: определить особенности микробного состава образцов эякулята, соответствующие критериям астенозооспермии.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включало в себя оценку параметров спермограммы и микробного состава эякулята 619 пациентов репродуктивного возраста (средний возраст – $34,0 \pm 6,7$ года), обратившихся в Медицинский центр «Гармония» (г. Екатеринбург) для прекоцепционной подготовки. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 20.09.2019 г.) [10].

Критерии включения: проведение прекоцепционной подготовки; пациенты не получали гормональные и антибактериальные препараты в течение 4 недель до исследования. Критерии исключения: клиническо-лабораторные признаки инфекционно-воспалительных заболеваний УГТ, наличие инфекций, передающихся половым путем, гемоконтактных инфекций, наличие у пациентов или их родственников генетических заболеваний [10].

Сбор образцов эякулята пациенты проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ для микробиологических исследований [2]. С целью исключения контаминации исследуемого биоматериала транзитной микрофлорой партнерши необходимо было соблюсти половое воздержание в течение 3–4 дней. Анализ концентрации и подвижности сперматозоидов проводили с использованием спермоанализатора “Viola АФС-500” (НПФ «Биола», Россия). Параметры спермограммы оценивали в соответствии с критериями ВОЗ [2], в исследование были включены пробы, соответствующие критериям НС ($n = 377$) и АС ($n = 242$). Группу НС рассматривали в качестве группы сравнения [10].

Определение микробного состава эякулята проводили с помощью ПЦР-РВ. Для исследования использовали 1 мл нативного эякулята, который собирали в пробирку типа Эппендорф. Бактериальную ДНК выделяли в соответствии с инструкцией производителя (ООО «ДНК-Технология», Россия). Проведение ПЦР-РВ осуществляли с использованием теста «Андрофлор» (ООО «ДНК-Технология», Россия), согласно инструкции производителя, в амплификаторе ДТ-96 того же производителя. Тест «Андрофлор» позволяет определять ДНК условно-патогенных микроорганизмов, общей бактериальной массы (ОБМ) и геномной ДНК человека (в качестве контроля взятия биологического материала). Положительные сигналы по изучаемым микроорганизмам фиксировали не позже 35 цикла амплификации, что эквивалентно микробной нагрузке не менее 10^3 ГЭ/мл. Исключение составляли группы *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, для которых надпороговыми были все значения больше 0. Расчет доли отдельных видов и групп бактерий проводили относительно суммы всех выявленных в образце бактерий. Статистическую обработку данных проводили с помощью R версии 4.2.2 (сборка 2022-10-31). Нормальность распределения признаков проверяли тестом Шапиро – Уилка. Средний возраст пациентов в исследуемых группах выражали средним арифметическим и стандартным отклонением ($M + s$). В качестве средних величин ОБМ и количества отдельных групп микроорганизмов использовали медианы (Me). Достоверность различий между частотными показателями определяли с помощью точного двустороннего теста Фишера. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [10].

Кластерный анализ. Анализ структурных особенностей микробного состава эякулята осуществляли методом кластеризации k-медоидов [10], реализованного в библиотеке машинного обучения scikit-learn-extra. Выбор оптимальной кластеризации проводили на основе внутренних оценок качества кластеризации: индекса Силуэта и Дэвиса – Болдуина. Подробное описание алгоритма кластеризации представлено в ранее проведенных работах [8, 10].

Результаты исследования и их обсуждение. Микробную ДНК (ОБМ) в количестве $\geq 10^3$ ГЭ/мл обнаружили в 268 (71,1 %) из 377 образцов эякулята группы НС и в 185 (76,4 %) из 242 образцов группы АС. В положительных образцах определяли до 15 групп микроорганизмов.

Микробный состав эякулята при АС отличался от проб группы НС. Чаще всего определяли облигатно анаэробные бактерии: в 63 (26,0 %) образцах выявили группу *Bacteroides spp.* / *Porphyromonas spp.* / *Prevotella spp.* и в 50 (20,6 %) пробах – группу *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* Также статистически значимо чаще в группе АС выявляли *Lactobacillus spp.* (табл. 1).

Учитывая, что в каждом положительном образце одновременно определяли до 15 групп микроорганизмов в разных количествах и сочетаниях, провели кластерный анализ для выявления устойчивых микробных ассоциаций и определения их структурных особенностей. Для осуществления кластерного анализа были отобраны 360 проб (145 из группы АС и 215 из группы НС), отвечающих следующим критериям: ОБМ $\geq 10^3$ ГЭ/мл, как минимум одна группа микроорганизмов в надпороговых значениях. Пробы эякулята, ОБМ в которых составила $< 10^3$ ГЭ/мл, анализу не подлежали и были выделены в отдельную группу. Каждый из полученных кластеров отличался преобладанием определенной укрупненной группы бактерий, а в ряде случаев – дополнительным внутригрупповым доминированием. На основании значений индексов Силуэта (0,26) и Дэвиса – Болдуина (1,69) было выделено 8 устойчивых микробных кластеров, для каждого из которых было характерно преобладание определенных групп бактерий [10]:

- кластер 1 с преобладанием *Lactobacillus spp.*;
- кластер 2 с преобладанием грамположительных факультативных анаэробов и внутрикластерным доминированием *Corynebacterium spp.*;
- кластер 3 с преобладанием грамположительных факультативных анаэробов и внутрикластерным доминированием *Streptococcus spp.*;
- кластер 4 с преобладанием группы *Enterobacteriaceae / Enterococcus spp.*;
- кластер 5 с преобладанием облигатных анаэробов и внутрикластерным доминированием группы *Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.*;
- кластер 6 с преобладанием облигатных анаэробов и внутрикластерным доминированием группы *Peptostreptococcus spp. / Parvimonas spp.*;
- кластер 7 сформирован облигатными анаэробами без доминирования определенной группы бактерий;
- кластер 8 представлен семейством *Mycoplasmataceae*.

Таблица 1. Частота выявления отдельных групп микроорганизмов в образцах эякулята, отвечающих критериям АС и НС

Table 1. Frequency of detection of individual microorganisms' groups in sperm samples with AS and NS

Группы микроорганизмов	АС, n = 242 (n, %)	НС, n = 377 (n, %)	Достоверность, p
<i>Lactobacillus spp.</i>	54 (22,3)	55 (14,6)	0,017
<i>Corynebacterium spp.</i>	44 (18,2)	74(19,6)	> 0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	26 (10,7)	51 (13,5)	> 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	15 (6,2)	25 (6,6)	> 0,05
<i>Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.</i>	63 (26,0)	69 (18,3)	0,027
<i>Peptostreptococcus spp. / Parvimonas spp.</i>	33 (13,6)	48 (12,7)	> 0,05
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	50 (20,7)	48 (12,7)	0,009
<i>Eubacterium spp.</i>	58 (24,0)	71 (18,8)	> 0,05
<i>Anaerococcus spp.</i>	34 (14,0)	37 (9,8)	> 0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i>	26 (10,7)	37 (9,8)	> 0,05
<i>Atopobium cluster</i>	16 (6,6)	26 (6,9)	> 0,05
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	12 (5,0)	24 (6,4)	> 0,05
<i>Enterobacteriaceae / Enterococcus spp.</i>	22 (9,1)	39 (10,3)	> 0,05
<i>U.urealyticum</i>	12 (5,0)	14 (3,7)	> 0,05
<i>U. parvum</i>	19 (7,9)	30 (8,0)	> 0,05
<i>M. hominis</i>	8 (3,3)	14 (3,7)	> 0,05
<i>Haemophilus spp.</i>	13 (5,4)	21 (5,6)	> 0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa / Ralstonia spp. / Burkholderia spp.</i>	4 (1,7)	8 (2,1)	> 0,05

Примечание: *для групп *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis* надпороговые значения > 0 , для остальных групп микроорганизмов $\geq 10^3$ ГЭ/мл.

Note: *for the groups *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, above-threshold values > 0 , for other groups of microorganisms $\geq 10^3$ GE/ml.

Кластер 1 (с преобладанием *Lactobacillus spp.*) почти в 2 раза чаще определяли в группе АС, что согласуется с более высокой частотой обнаружения этих микроорганизмов ($p = 0,004$; табл. 2). Кластеры 2 и 6, напротив, определяли при АС статистически значимо реже (табл. 2).

Таблица 2. Частота выявления кластеров микробиоты в образцах эякулята при АС и НС

Table 2. Frequency of microbiota clusters in sperm samples with AS and NS

Кластеры микробиоты	АС, $n = 242$ (n, %)	НС, $n = 377$ (n, %)	Достоверность, p
ОБМ < 10^3 ГЭ/мл	97 (40,1)	163 (43,2)	> 0,05
Кластер 1	39 (16,1)	31 (8,2)	0,004
Кластер 2	8 (3,3)	18 (8,2)	0,014
Кластер 3	5 (2,1)	16 (4,2)	> 0,05
Кластер 4	6 (2,5)	19 (5,0)	> 0,05
Кластер 5	17 (7,0)	28 (7,4)	> 0,05
Кластер 6	7 (2,9)	25 (6,6)	0,037
Кластер 7	60 (24,3)	69 (18,3)	> 0,05
Кластер 8	3 (1,2)	9 (2,4)	> 0,05

На следующем этапе были изучены особенности формирования каждого из восьми кластеров в группе АС по сравнению с группой НС, установлен ряд достоверных различий.

Особенности формирования микробных кластеров при НС и АС. Все 8 кластеров с различной частотой выявляли как при НС, так и при АС. Однако при анализе структуры каждого из кластеров в образцах исследуемых групп были выявлены различия (рис. 1). Сравнение структуры кластеров проводили для медианных значений (МЗ) признаков: абсолютных количеств ДНК (геном-эквивалент/мл) и долей микроорганизмов (%), попавших в кластеры. При НС кластер 1 был сформирован *Lactobacillus spp.* (МЗ доли в кластере 90 %). Кластеры 2 и 3 были образованы грамположительными факультативными анаэробами (МЗ доли 100 %), при этом в кластере 2 доминирующими были *Corynebacterium spp.*, а в кластере 3 – *Streptococcus spp.* Кластер 4 в группе НС был сформирован группой *Enterobacteriaceae / Enterococcus spp.* (МЗ доли в кластере 100 %) [10]. Кластер 5 был сформирован облигатными анаэробами с внутрикластерным доминированием *Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.* (МЗ доли 72 %). Кластеры 6 и 7 были также образованы облигатными анаэробами, МЗ доли составила 74 и 87 %, соответственно. В структуре кластера 6 преобладали *Peptostreptococcus spp. / Parvimonas spp.* (МЗ доли 26 %), в то время как кластер 7 был представлен смесью разных групп облигатных анаэробов, и наиболее представленными при НС были *Eubacterium spp. и Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* Кластер 8 характеризовался преобладанием микоплазм и внутрикластерным доминированием *U. parvum* (МЗ доли в кластере 100 %) [10].

В образцах с АС структура кластеров 1, 2, 3, 6 и 8 достоверно не отличалась от таковой при НС. Для кластера 4 было характерно более низкое количество *Enterobacteriaceae / Enterococcus spp.* (МЗ 54 % в кластере против 100 % при НС). В формировании кластера 4 при АС участвовали *Lactobacillus spp.*, доля и абсолютное количество которых были достоверно выше, чем при НС и составили 15 % и $10^{1,6}$ ГЭ/мл ($p = 0,007$). Кластер 5 при АС отличался более высоким количеством и долей *Anaerococcus spp.* в сравнении с НС ($p = 0,025$) [10]. Особенностью кластера 7 стали достоверно более высокие доля ($p = 0,019$) и количество ($p = 0,044$) *Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.* по сравнению с НС (рис.).

Присутствие в сперме *Lactobacillus spp.* ряд авторов связывал с хорошими показателями спермограммы [10, 12, 14]. Более того, было показано, что пероральное применение *Lactobacillus rhamnosus* в сочетании с *Bifidobacterium longum* улучшило подвижность сперматозоидов у пациентов с АС в 6 раз [15]. Однако другие авторы связывали присутствие в эякуляте лактобактерий с наличием гормональных нарушений у пациента [10, 15]. Таким образом, в литературе нет единого мнения относительно влияния лактобацилл на сперматогенез. В проведенном нами исследовании *Lactobacillus spp.* выявляли почти в 2 раза чаще в образцах эякулята с АС по сравнению с НС. Полученные в ходе настоящей работы данные указывают на возможную взаимосвязь между *Lactobacillus spp.* со снижением подвижности сперматозоидов, механизмы негативного воздействия лактобацилл на сперматогенез требуют дальнейшего изучения [10].

Некоторые авторы связывали снижение параметров спермограммы с присутствием облигатно анаэробных бактерий в эякуляте [16]. В настоящем исследовании показана более высокая частота присутствия *Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.* и *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* в эякуляте при АС.

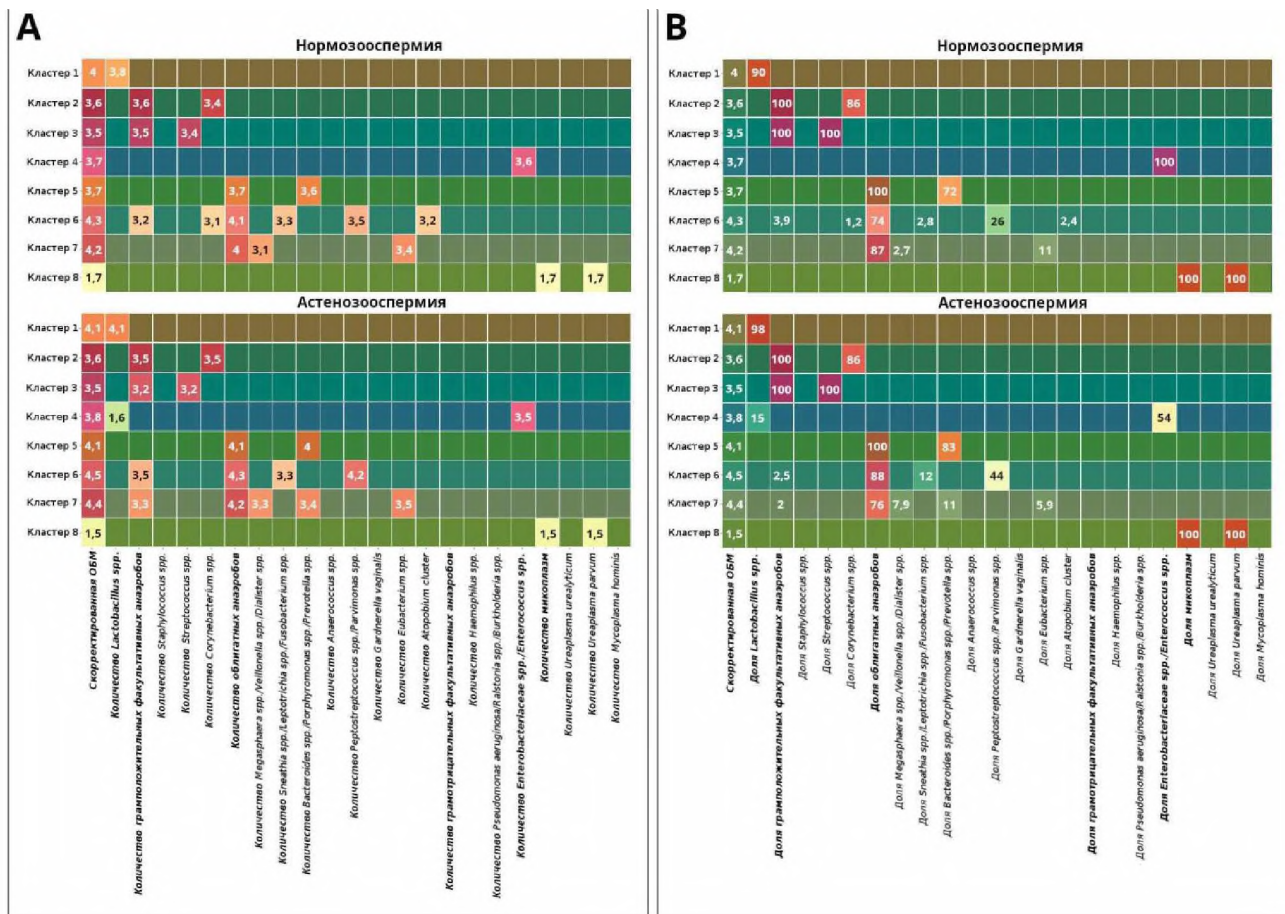


Рисунок. Медианы признаков (А – количество, Ig ГЭ/мл, В – доля, %) образцов, попавших в кластеры 1–8; *пустая ячейка означает нулевое значение медианы
 Figure. Median features (A – quantity, Ig GE/ml, B – proportion, %) of clustered samples 1-8; *empty cell means zero median

Полученные результаты свидетельствуют о том, что микробиота эякулята при АС отличается от таковой при НС. В дальнейшем необходимо установить, существует ли взаимосвязь между присутствием определенных групп бактерий в эякуляте при АС с клинико-анамнестическими данными пациентов [10]. Понимание причин формирования определенных вариантов микробного состава эякулята с АС позволит сформировать новые подходы к восстановлению фертильности у пациентов.

Выводы:

1. Микробный состав эякулята при астенозооспермии отличался от такового при нормозооспермии достоверно более частым присутствием в пробах *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.* / *Porphyromonas spp.* / *Prevotella spp.* И *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*
2. Кластер, образованный *Lactobacillus spp.*, выявляли при астенозооспермии в 2 раза чаще по сравнению с нормозооспермией, а кластеры с доминированием *Streptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* / *Parvimonas spp.* – достоверно реже.
3. Для астенозооспермии было характерно более частое присутствие *Lactobacillus spp.* в эякуляте как в качестве доминирующего вида, образующего соответствующий кластер, так и в качестве сопутствующего вида в составе других кластеров.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Faddy M. J., Gosden M. D., Gosden R. G. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth // *Reproductive Biomedicine Online*. 2018. Vol. 36, no. 4. P. 455–458.
2. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen / World Health Organization. 5th ed. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1.
3. Ruggeri M., Cannas S., Cubeddu M., Molicotti P., Piras G., Dessole S., Zanetti S. Bacterial agents as a cause of infertility in humans // *New Microbiologica*. 2016. Vol. 39, no. 3. P. 206–209.
4. EAU Guidelines / European Association of Urology. 2021.
5. Pagliuca C., Cariati F., Bagnulo F., Scaglione E., Carotenuto C., Farina F., D'Argenio V., Carraturo F., D'Aprile P., Vitiello M., Strina I., Alviggi C., Colicchio R., Tomaiuolo R., Salvatore P. Microbiological evaluation and sperm DNA fragmentation in semen samples of patients undergoing fertility investigation // *Genes*. 2021. Vol. 12 (5). P. 654.
6. Vander H., Prabha V. Alterations in human sperm parameters as a corollary of incubation with various uropathogenic microorganisms // *Gynecology and Reproductive Endocrinology*. 2019. Vol. 3, no. 1. P. 6–12.
7. Ibadin O. K., Ibeh I. N. Bacteriospermia and sperm quality in infertile male patient at University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria // *Malaysian Journal of Microbiology*. 2008. Vol. 4, no. 2. P. 65–67.
8. Ворошилина Е. С., Зорников Д. Л., Иванов А. В., Почерников Д. Г., Паначева Е. А. Микробиота эякулята у пациентов с нормозоспермией по результатам исследования методом ПЦР в реальном времени // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2021. № 5. С. 57–65.
9. Почерников Д. Г., Постовойтенко Н. Т., Стрельников А. И. Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов исследования микробиоты эякулята при мужской infertility // *Андрология и генитальная хирургия*. 2019. Т. 20, № 2. С. 40–47.
10. Паначева Е. А. Прогнозирование эффективности эмбриологического этапа вспомогательных репродуктивных технологий на основании оценки микробиоты эякулята: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2023. 140 с.
11. Kaufman L., Rousseeuw P. J. Clustering by means of medoids // *Statistical Data Analysis based on the L1 Norm* / ed. Y. Dodge. North Holland: Amsterdam, 1987. P. 405–416.
12. Rousseeuw P. J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis // *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 1987. Vol. 20. P. 53–65.
13. Ivanov I. B., Kuzmin M. D., Gritsenko V. A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome // *International Journal of Andrology*. 2009. Vol. 32, no. 5. P. 462–467.
14. Weng S.-L., Chiu C.-M., Lin F.-M., Huang W.-C., Liang C., Yang T., Liu C.-Y., Wu W.-Y., Chang Y.-A., Chang T.-H., Huang H.-D. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality // *PLoS one*. 2014. Vol. 9, no. 10. P. e110152.
15. Valcarce D. G., Genovés S., Riesco M. F., Martorell P., Herráez M. P., Ramón D., Robles V. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors // *Beneficial Microbes*. 2017. Vol. 8, no. 2. P. 193–206.
16. Почерников Д. Г., Постовойтенко Н. Т., Гетьман В. В., Галкина И. С. Диагностическая значимость выявления *Lactobacillus* spp. в эякуляте // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020. № 3. С. 42–48.
17. Yang H., Zhang J., Xue Z., Zhao C., Lei L., Wen Y., Dong Y., Yang J., Zhang L. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types of dysspermatism // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, no. 1. P. 1–11.

References

1. Faddy M. J., Gosden M. D., Gosden R. G. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reproductive Biomedicine Online*. 2018; 36 (4): 455–458.
2. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1.
3. Ruggeri M., Cannas S., Cubeddu M., Molicotti P., Piras G., Dessole S., Zanetti S. Bacterial agents as a cause of infertility in humans. *New Microbiologica*. 2016; 39 (3): 206–209.
4. EAU Guidelines / European Association of Urology. 2021.
5. Pagliuca C., Cariati F., Bagnulo F., Scaglione E., Carotenuto C., Farina F., D'Argenio V., Carraturo F., D'Aprile P., Vitiello M., Strina I., Alviggi C., Colicchio R., Tomaiuolo R., Salvatore P. Microbiological evaluation and sperm DNA fragmentation in semen samples of patients undergoing fertility investigation. *Genes*. 2021; 12 (5): 654.
6. Vander H., Prabha V. Alterations in human sperm parameters as a corollary of incubation with various uropathogenic microorganisms. *Gynecology and Reproductive Endocrinology*. 2019; 3 (1): 6–12.
7. Ibadin O. K., Ibeh I. N. Bacteriospermia and sperm quality in infertile male patient at University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria. *Malaysian Journal of Microbiology*. 2008; 4 (2): 65–67.

8. Voroshilina E. S., Zornikov D. L., Ivanov A. V., Pochernikov D. G., Panacheva E. A. Microbiota of semen samples with normozoospermia: analysis of real-time pcr data. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University. 2021; 5: 57–65 (In Russ.).
9. Pochernikov D. G., Postovoytenko N. T., Strel'nikov A. I. Comparative analysis of cultural and molecular genetic methods for studying ejaculate microbiota in male infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery. 2019; 20 (2): 40–47.
10. Panacheva E.A. Prognozirovaniye effektivnosti embriologicheskogo etapa vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy na osnovanii otsenki mikrobioty eyakulyata = Predicting the effectiveness of the embryological stage of assisted reproductive technologies based on the assessment of the ejaculate microbiota. Dissertation of Doctor of Medical Sciences. Chelyabinsk; 2023: 140 p. (In Russ.).
11. Kaufman L., Rousseeuw P. J. Clustering by means of medoids. Statistical Data Analysis based on the L1 Norm. Ed. by Y. Dodge. North Holland: Amsterdam; 1987; 405–416.
12. Rousseeuw P. J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. // Journal of Computational and Applied Mathematics. 1987; 20: 53–65.
13. Ivanov I. B., Kuzmin M. D., Gritsenko V. A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. International Journal of Andrology. 2009; 32 (5): 462–467.
14. Weng S.-L., Chiu C.-M., Lin F.-M., Huang W.-C., Liang C., Yang T., Liu C.-Y., Wu W.-Y., Chang Y.-A., Chang T.-H., Huang H.-D. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. PLoS one. 2014; 9 (10): e110152.
15. Valcarce D. G., Genovés S., Riesco M. F., Martorell P, Herráez M. P., Ramón D, Robles V. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. Beneficial microbes. 2017; 8 (2), 193–206.
16. Pochernikov D. G., Postovoytenko N. T., Getman V. V., Galkina I. S. Diagnostic significance of Lactobacillus spp. identification in ejaculate. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University. 2020; 3: 38–44 (In Russ.).
17. Yang H., Zhang J., Xue Z., Zhao C., Lei L., Wen Y., Dong Y., Yang J., Zhang L. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types of dyspermia. Scientific Reports. 2020; 10 (1): 1–11.

Информация об авторах

Е. С. Ворошилина, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач клинической лабораторной диагностики, ведущая лабораторией, медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, Россия, e-mail: voroshilina@gmail.com;

Д. Л. Зорников, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, e-mail: zornikov.rus@gmail.com;

А. В. Иванов, математик, Институт математики и механики имени Н. Н. Красовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия, e-mail: av.ivanov.2014@yandex.ru;

Е. А. Паначева, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач клинической лабораторной диагностики, медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, Россия, e-mail: evgenia.snigireva@yandex.ru;

В. М. Петров, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, e-mail: petruha_w@mail.ru.

Information about the authors

E. S. Voroshilina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; Clinical Laboratory Diagnostician, Head of the Laboratory, “Garmonia” Medical Center, e-mail: voroshilina@gmail.com;

D. L. Zornikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, e-mail: zornikov.rus@gmail.com;

A. V. Ivanov, Mathematician, Institute of Mathematics and Mechanics, Yekaterinburg, Russia, e-mail: av.ivanov.2014@yandex.ru;

E. A. Panacheva, graduate student of the department microbiology, virology and immunology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, Clinical Laboratory Diagnostician, “Garmonia” Medical Center, e-mail: evgenia.snigireva@yandex.ru;

V. M. Petrov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, e-mail: petruha_w@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 20.07.2023; одобрена после рецензирования 17.06.2024; принята к публикации 02.07.2024.

The article was submitted 20.07.2023; approved after reviewing 17.06.2024; accepted for publication 02.07.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.345-008.87:616.85:615.246

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-30-37

**МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ КОРРЕКЦИИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИСБИОЗА
С ПОМОЩЬЮ ПЕПТИДА Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro**

Марина Сергеевна Кривошлыкова¹, Ольга Анатольевна Медведева¹,
Игорь Иванович Бобынцев¹, Александра Юрьевна Мухина¹,
Антон Олегович Ворвуль¹, Алина Владимировна Шевченко¹,
Людмила Александровна Андреева², Николай Федорович Мясоедов²

¹Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

²Курчатовский институт, Москва, Россия

Аннотация. Стресс способен нарушать двунаправленную коммуникацию в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг», в том числе влияя на микробиологический ландшафт и морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки. В связи с этим представляет интерес сочетанное воздействие лекарственных препаратов как на купирование стресса, так и на микроэкологическое состояние кишечника. Исследована способность пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (тафтцин-пгп) корректировать состояние стресс-индуцированного дисбиоза при интраперитонеальном введении. Отмеченное в исследовании увеличение удельного содержания, частоты встречаемости и относительного среднего значения условно-патогенных бактерий у контрольных стрессированных животных на фоне снижения количества и доли облигатных бактерий свидетельствует об активной колонизации ими слизистой оболочки толстой кишки. Применение тафтцина-пгп дозозависимо изменяло качественный и количественный состав микробиоты исследуемого биотопа. При этом наиболее выраженное положительное влияние на признаки стресс-индуцированного дисбиоза оказало введение пептида в дозе 250 мкг/кг.

Ключевые слова: микробиота, микробиоценоз, стресс, кишечно-мозговая ось, регуляторные пептиды, селанк, тафтцин

Для цитирования: Кривошлыкова М. С., Медведева О. А., Бобынцев И. И., Мухина А. Ю., Ворвуль А. О., Шевченко А. В., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Микроэкологическое состояние толстой кишки при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 30–37. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-30-37.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**MICROECOLOGICAL STATE OF THE GUT AFTER CORRECTION
OF STRESS-INDUCED DYSBIOSIS BY PEPTIDE Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro**

Marina S. Krivoshlykova¹, Ol'ga A. Medvedeva¹, Igor' I. Bobyntsev¹,
Aleksandra Yu. Mukhina¹, Anton O. Vorvul'¹, Alina V. Shevchenko¹,
Lyuidmila A. Andreeva², Nikolay F. Myasoedov²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Abstract. Stress can disrupt bidirectional communication within the framework of the microbiota-gut-brain axis, including affecting the microbiological landscape and morphofunctional state of the mucous membrane of the colon. In this work we studied the ability of the peptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro

(tuftsin-pgp) to correct the state of stress-induced dysbiosis in doses of 80, 250 and 750 µg/kg. The increase in the specific content, frequency of occurrence and relative average value of opportunistic bacteria of control stressed animals noted in the study with a decrease in the number and proportion of obligate bacteria indicated active colonization of the mucous membrane of the colon by them. Administration of tuftsin-pgp dose-dependently changed the qualitative and quantitative composition of the studied biotope microbiota. We found out that the most pronounced positive effect on the signs of stress-induced dysbiosis was the administration of the peptide at a dose of 250 µg/kg.

Key words: microbiota, microbiocenosis, stress, gut-brain axis, regulatory peptides, Selank, tuftsin

For citation Krivoslykova M. S., Medvedeva O. A., Bobytsev I. I., Mukhina A. Yu., Vorvul A. O., Shevchenko A. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Microecological state of the gut after correction of stress-induced dysbiosis by peptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 30–37. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-30-37 (In Russ.).

Введение. Известно, что стрессорное воздействие приводит к нарушению двунаправленной коммуникации в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг» и способно влиять на микробиологический ландшафт и морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки [1, 2]. Поэтому представляется актуальным исследование сочетанного воздействия лекарственных препаратов как на механизмы развития стресса, так и на микроэкологическое состояние кишечника. К числу анксиолитиков, сопоставимых по эффективности с бензодиазепинами, относится гепатапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (тафтцин-пгп), зарегистрированный под названием Селанк (регистрационное удостоверение № ЛСР-003338/09). Наряду с другими нейропептидами тафтцин-пгп лишен нежелательных эффектов и оказывает противотревожное воздействие даже при однократном применении в минимальных дозах и может представлять собой патогенетически обоснованный метод корригирования дисбиоза, вызванного стрессорным воздействием [3–5].

Ранее были изучены стресс-лимитирующие возможности тафтцина-пгп при его профилактическом применении в условиях иммобилизационного стресса [6, 7].

Цель: оценить микроэкологическое состояние толстой кишки при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза тафтцина-пгп.

Материалы и методы. Экспериментальные работы выполнены на 45 крысах-самцах Вистар ($m = 200\text{--}230$ г), полученных из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН Животных содержали при 12-часовом цикле освещения (08:00–20:00 – свет, 20:00–08:00 – темнота) с неограниченным доступом к воде и пище [8].

Дизайн исследования представлен пятью группами животных: крысы первой группы ($n = 9$) не подвергались стрессорному воздействию и в течение 14 дней получали физиологический раствор внутрибрюшинно («Интактные животные»). В остальных группах у животных вызывали стресс-индуцированный дисбиоз на протяжении 14 дней. Затем на фоне продолжающегося стрессорного воздействия крысам второй группы ($n = 9$) ввели 0,9 % раствор NaCl («Контроль (стресс)»), а крысы из 3 ($n = 9$), 4 ($n = 9$) и 5 ($n = 9$) групп получали тафтцин-пгп интраперитонеально в дозах 80, 250 и 750 мкг/кг массы тела соответственно – соответственно группы «Стресс + тафтцин-пгп в дозе 80 мкг/кг», «Стресс + тафтцин-пгп в дозе 250 мкг/кг», «Стресс + тафтцин-пгп в дозе 750 мкг/кг». По завершении 28 дней с начала эксперимента крыс подвергали эвтаназии под легким эфирным наркозом, проводя забор крови из правого желудочка сердца. Модель стрессорного воздействия подразумевала помещение экспериментальных животных в тесные прозрачные вентилируемые боксы на 2 ч ежедневно. Животные подвергались стрессу в течение 28 дней (тафтцин-пгп/физиологический раствор вводили с 15 по 28 дни) [6, 8, 9].

Все исследования проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях и в соответствии с решением регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 8 от 06.12.2019 г.) [8].

Пептид тафтцин-пгп, синтезированный в Научно-исследовательском центре «Курчатовский институт», растворяли в 0,9 % растворе NaCl и вводили внутрибрюшинно за 15 мин до стрессорного воздействия в объеме из расчета 1 мл/кг массы тела. Контрольные животные получали эквивалентные объемы 0,9 % раствора NaCl [8].

Для оценки состояния пристеночной микробиоты применяли метод Л. И. Кафарской и В. М. Коршунова [10]. Родовую/видовую принадлежность выделенных микроорганизмов определяли на масс-спектрометре “Maldi Biotyper Microflex” (“Bruker”, США). Количественную оценку микробиоты проводили, рассчитывая десятичный логарифм количества колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма на грамм аутоптата толстой кишки (lgКОЕ/г). Дополнительно оценивали микроэкологи-

ческое состояние биотопа с помощью расчета частоты встречаемости (доля крыс, у которых идентифицирован соответствующий представитель микробиоты) и относительного среднего (доля идентифицированного представителя микробиоты в структуре микробиоценоза) [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили в "STATISTICA 13" ("TIBCO", США). Так как гипотеза о нормальности распределения (по критерию Шапиро – Уилка) была отклонена для всех исследуемых показателей, для сравнения двух групп применяли U-критерий Манна – Уитни, четырех групп – критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Для оценки частот использовали точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В микробиоте толстой кишки у крыс, подвергшихся стрессу и получавших 0,9 % раствор NaCl, наблюдалось уменьшение численности облигатных лактобацилл на 25 %, бифидобактерий – на 35,5 %, *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью (НФА) – на 40,5 % по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). В то же время содержание *E. coli* со сниженной ферментативной активностью (СФА) увеличилось на 49,7 % ($p < 0,05$; рис. 1). Также было зафиксировано увеличение численности грамотрицательных бактерий: *Enterobacter* – на 63,5 %, *Proteus* – на 75 %, *Morganella* – на 62 % ($p < 0,05$). В условиях стресса также наблюдалось увеличение грамположительных факультативных микроорганизмов – коагулазоотрицательных стафилококков на 56 %, а также появление в микробиоте *Staphylococcus aureus*, который отсутствовал у нестрессированных животных. Кроме того, в составе микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника стрессированных крыс количество грибов рода *Candida* увеличилось в среднем на 51,3 % ($p < 0,05$).

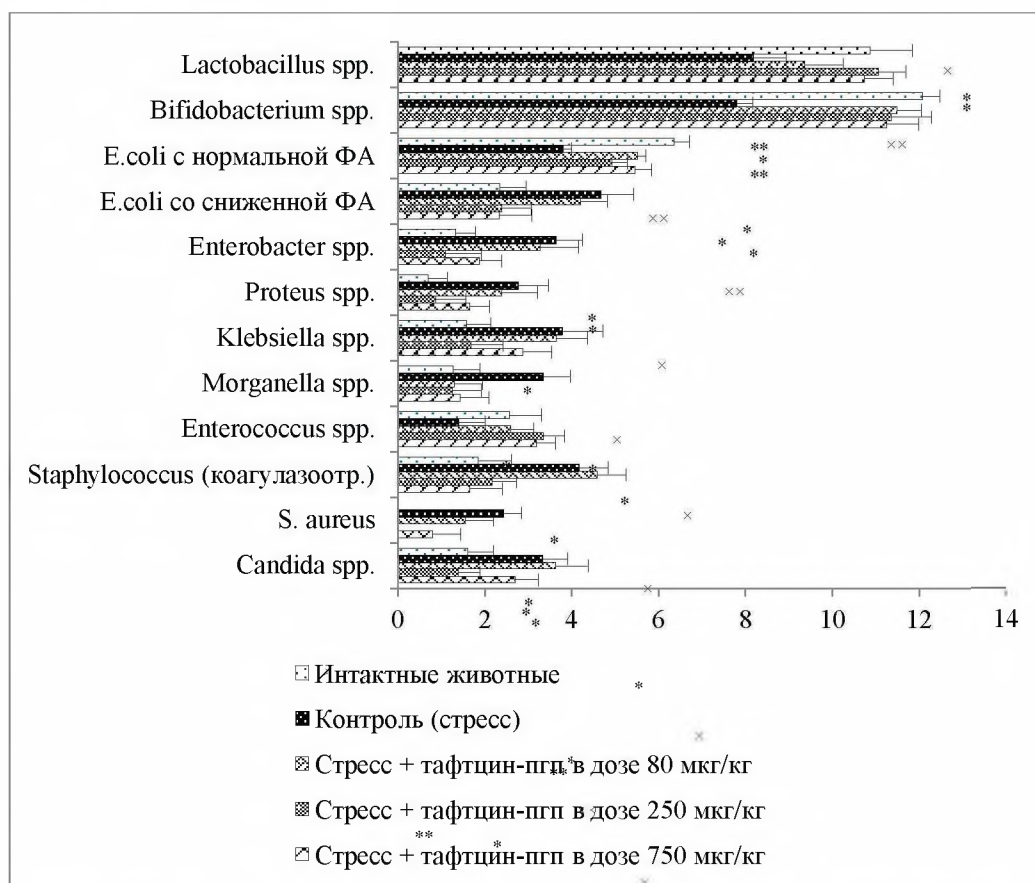


Рисунок 1. Состав микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника крыс при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью тафтцина-пгп (lg КОЕ/г; $M \pm m$): $x_p < 0,05$ по сравнению с группой «Интактные животные» (по U-критерию Манна – Уитни); $*p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль (стресс)» (по критерию Краскела – Уоллиса с post hoc тестом Данна)

Figure 1. Composition of of representatives of the microbial community of the surface of the mucous membrane of the colon of the rats after correction of stress-induced dysbiosis by tuftsin-pgp (lg CFU/g; $M \pm m$): $x_p < 0,05$ compared to the group "Intact animals" (Mann – Whitney U-test); $*p < 0,05$ compared to the group "Control (stress)" (Kruskell-Wallis test with Dunn's post hoc test)

Применение пептида тафтцин-пгп в минимальной дозе (80 мкг/кг) привело к статистически значимому увеличению удельного содержания бифидобактерий на 32,3 % и кишечной палочки с нормальной ФА на 31,2 %, а также к сокращению количества морганелл на 61,1 % ($p < 0,05$).

Коррекция стресс-индуцированного дисбиоза с помощью нейропептида в дозе 250 мкг/кг обусловила увеличение числа представителей родов *Lactobacillus* на 26,1 %, *Bifidobacterium* – на 31,5 %, а также *E. coli* НФА – на 23,1 % на фоне уменьшения количества эшерихий СФА на 48,9 % по сравнению с нестрессированными крысами ($p < 0,05$). Оценка состава факультативных представителей микробиоценоза установила снижение удельного содержания бактерий, идентифицированных как *Enterobacter* (на 66 %), *Proteus* (на 68,3 %), *Klebsiella* (на 55,3 %), *Morganella* (на 62,3 %) и *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные) (на 47,9 %), а также грибов рода *Candida* на 58,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с нестрессированными животными. При этом бактерии вида *S. aureus* в данной опытной группе не выявлены.

Показано, что тафтцин-пгп в максимальной экспериментальной дозе приводил к увеличению содержания *Lactobacillus spp.* (на 23,9 %), *Bifidobacterium spp.* (на 30,8 %), *E. coli* НФА (на 30,6 %), а также сокращение числа *E. coli* СФА на 50 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Зарегистрировано уменьшение количества условно-патогенных морганелл на 57,1 %, коагулазоотрицательных и золотистого стафилококков на 60,2 и 66,6 % соответственно ($p < 0,05$). Численность энтерококков при этом возросла на 65,4 % и составила $\lg 3,19 \pm 0,62$ против $\lg 1,39 \pm 0,48$ в стрессированном контроле ($p < 0,05$). Полученные для протея, клебсиелл, энтеробактера и грибов рода *Candida* значения определяемого показателя оказались незначимыми, однако следует отметить их увеличение в опытной группе.

Анализ частоты встречаемости (ЧВ) представителей микробиоценоза толстой кишки показал, что условия стрессорного воздействия не оказали влияния на значения определяемого показателя для облигатных лактобацилл, бифидобактерий и эшерихий с нормальной ФА (рис. 2).

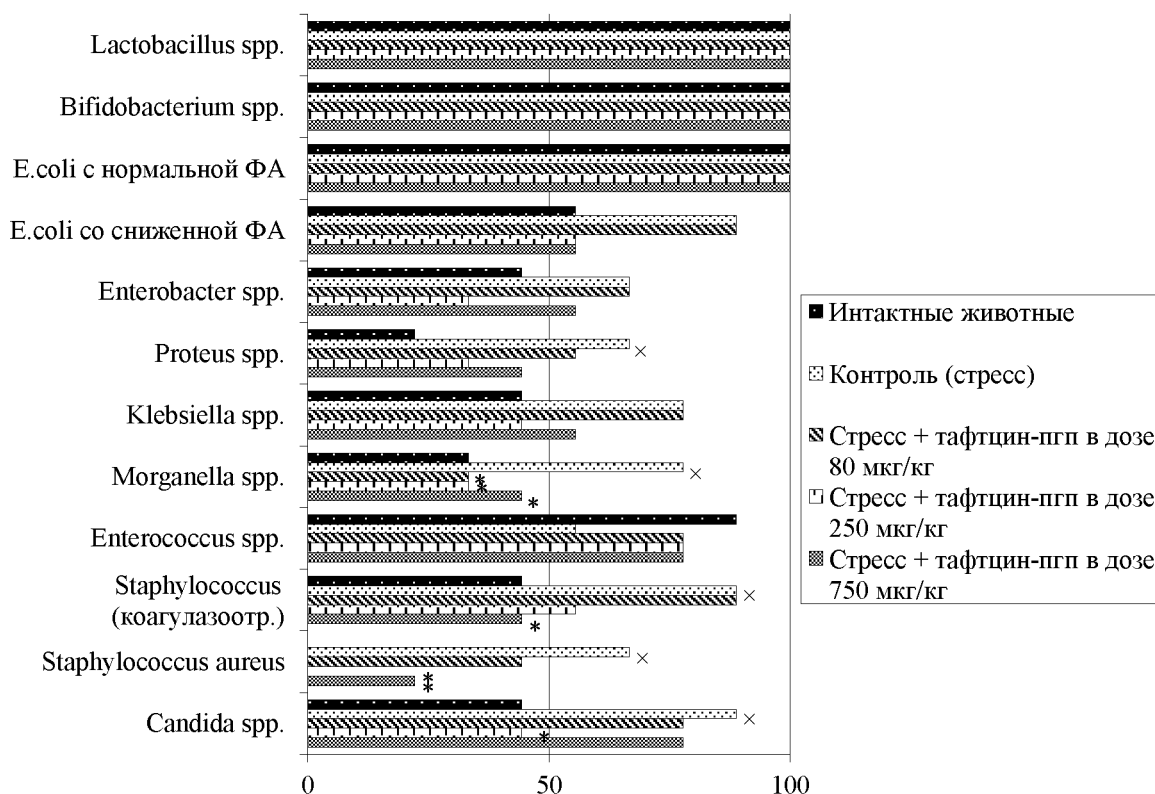


Рисунок 2. Частота встречаемости представителей микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника крыс в условиях стресса и при применении тафтцин-пгп (%; $P \pm m_p$): * $p < 0,05$ по сравнению с группой «Интактные животные» (по точному критерию Фишера); * $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль (стресс)» (по точному критерию Фишера)

Figure 2. The frequency of occurrence of representatives of the microbial community of the surface of the mucous membrane of the colon of rats under stress and when using tuftsin-pgp (%; $P \pm m_p$): * $p < 0,05$ compared to the group “Intact animals” (Fisher’s exact test); * $p < 0,05$ compared to the group “Control (stress)” (Fisher’s exact test)

ЧВ грамотрицательных условно-патогенных протеев и морганелл увеличилась на 44,5 % по сравнению с группой интактных животных, как и грамположительных коагулазоотрицательных стафилококков. При этом золотистый стафилококк зарегистрирован только в группе стрессированного контроля.

Тафтцин-пгп в минимальной экспериментальной дозе (80 мкг/кг) приводил к значимому снижению ЧВ морганелл по сравнению с контролем.

Применение исследуемого пептида в дозе 250 мкг/кг приводило к достоверному снижению ЧВ *Morganella spp.* и грибов рода *Candida* ($p < 0,05$), при этом *S. aureus* не был обнаружен ни у одного животного из данной опытной группы (ЧВ = 0 ± 0 %).

Введение наибольшей дозы нейропептида (750 мкг/кг) привело к статистически значимому уменьшению ЧВ грамположительных представителей факультативной микробиоты толстой кишки – коагулазоотрицательных и золотистых стафилококков ($p < 0,05$).

Все экспериментальные группы животных характеризовались преобладанием типичных симбионтов толстой кишки – лактобацилл и бифидобактерий. Следует отметить, что стрессорное воздействие привело к сокращению их относительного среднего наряду с кишечной палочкой НФА, тогда как доля эшерихий СФА, напротив, возросла по сравнению с интактными крысами (рис. 3).

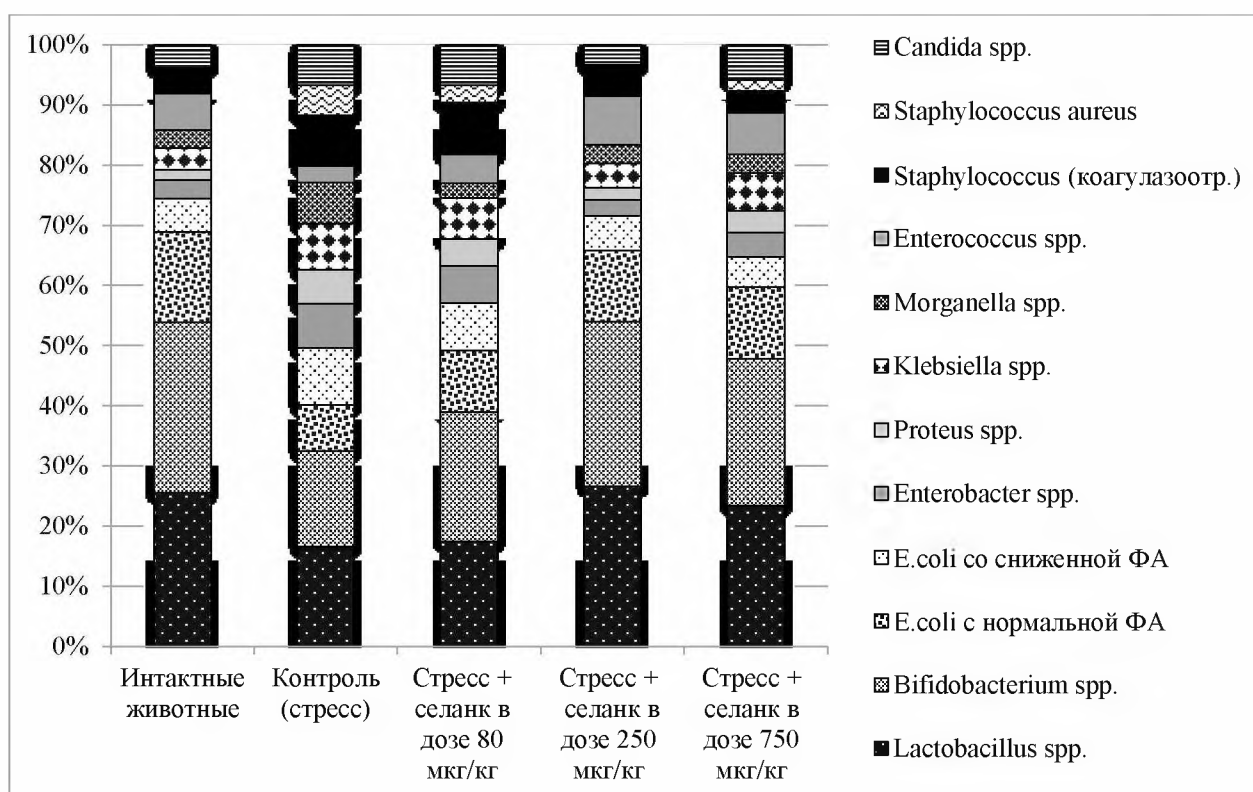


Рисунок 3. Структура микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью тафтцина-пгп, %

Figure 3. The structure of the microbial community of the surface of the mucous membrane of the large intestine in the correction of stress-induced dysbiosis after correction of stress-induced dysbiosis by tuftsin-pgp

В структуре микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника группы наблюдалось увеличение доли условно-патогенных микроорганизмов, включая *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Morganella spp.*, коагулазоотрицательные стафилококки и грибы рода *Candida*, а также появление *S. aureus*, не идентифицированного у нестрессированных крыс.

В минимальной дозе нейропептид приводил к небольшому увеличению доли облигатных бактерий, однако доля факультативных микроорганизмов оставалась близкой к показателям стрессированного контроля.

В экспериментальной группе стрессированных животных, получавших тафтцин-пгп в дозе 250 мкг/кг, показатели долевого отношения представителей микробиоты слизистого слоя толстой кишки были наиболее близки к значениям группы интактных крыс. Увеличение содержания облигатных симбионтов в биотопе привело к снижению доли условно-патогенных микроорганизмов, за исключением бактерий рода *Enterococcus*.

Подобная динамика также была зафиксирована при применении тафтцина-пгп в максимальной использованной в эксперименте дозе (750 мкг/кг). Однако менее выраженное, чем в предыдущей группе увеличение относительного среднего лактобацилл и бифидобактерий сопровождалось сохранением доли клебсиелл и коагулазоотрицательных стафилококков, соответствующей стрессированному контролю.

Полученные экспериментальные данные демонстрируют корректирующее влияние тафтцина-пгп в отношении дисбиоза, развившегося в рамках использованной в эксперименте модели стресса. Выявленные эффекты пептида могут быть реализованы как через центральные, так и через локальные механизмы его действия, иллюстрируя двунаправленность коммуникации между кишечником, его микробиотой и центральной нервной системой. Нейротропное действие тафтцина-пгп связывают с его способностью продлевать полураспад опиоидов, а также с регуляцией гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)-ергической системы внутриклеточно и через рецепторы [3, 12]. Периферические механизмы действия пептида на микробиологическое состояние кишечника могут быть связаны с его иммуномодулирующими эффектами за счет снижения экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и митоген-активируемой протеинкиназы, а также регуляции цитокинового баланса Th₁/Th₂ лимфоцитов [13–15]. Кроме того, значимую роль может играть способность тафтцина-пгп стимулировать фагоцитоз и снижать воспалительную инфильтрацию тканей [16, 17].

Заключение. Анализ полученных данных позволил определить характер и степень нарушений микробиологии кишечника крыс Вистар в условиях стресс-индуцированного дисбиоза и при его коррекции с помощью тафтцина-пгп. Отмеченное в исследовании увеличение удельного содержания, частоты встречаемости и относительного среднего значения условно-патогенных бактерий на фоне снижения количества и доли облигатных бактерий свидетельствует об активной колонизации ими слизистой оболочки толстой кишки при стрессе. Применение тафтцина-пгп дозозависимо изменяло качественный и количественный состав микробиоты исследуемого биотопа. При этом наиболее выраженное положительное влияние на признаки стресс-индуцированного дисбиоза оказало введение пептида в дозе 250 мкг/кг.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression // Trends in Neurosciences. 2013. Vol. 36. P. 305–312.
2. Sudo N. Effects of gut microbiota on stress response and behavioral phenotype of the host // Brain Nerve. 2016. Vol. 68, no. 6. P. 595–605.
3. Козловский И. И., Андреева Л. А., Козловская М. М., Надорова А. В., Колик Л. Г. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 2. С. 10–13.
4. Петровский А. К., Петровская А. Ю., Косенко М. В., Андреева Л. А., Смирнов Н. А., Федоров В. Н. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование // Медицинский альманах. 2017. № 1. С. 114–118.
5. Хавинсон В. Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 165–177.
6. Мухина А. Ю., Медведева О. А., Свищева М. В., Шевченко А. В., Ефремова Н. Н., Бобынцев И. И., Калущий П. В. Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки экспериментальных животных в условиях имобилизационного стресса // Астраханский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 54–60.
7. Mukhina A. Y., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I., Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 167, no. 2. P. 226–228.

8. Бобынцев И. И., Кривошлыкова М. С., Медведева О. А., Ворвуль А. О., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Состояние функций нервной системы крыс Вистар при применении пептида тафтцин-пгп (селанк) в условиях иммобилизационного стресса // *Человек и его здоровье*. 2023. Т. 26, № 3. С. 58–68.
9. Kim Mun Hee, Yea Hyun Leem. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus // *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2014. Vol. 18, no. 1. P. 97–104.
10. Ефимов Б. А., Кафарская Л. И., Коршунов В. М. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагаллица // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002. № 4. С. 72–78.
11. Мэгарран Э. Экологическое разнообразие и его измерение. Москва: Мир, 1992. 184 с.
12. Вьюнова Т. В., Андреева Л. А., Шевченко К. В., Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф. Пептидная регуляция специфичного лиганд-рецепторного взаимодействия ГАМК с плазматическими мембранами нервных клеток // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31, № 4. С. 300–306.
13. Андреева Л. А., Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Нагаев И. Ю., Шаповал И. М., Щербенко В. Э., Руссу Л. И., Мясоедов Н. Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противомикробной и иммуномодулирующей активностью // *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1, № 2. С. 171–176.
14. Коломин Т. А., Агапова Т. Ю., Агниуллин Я. В., Шрам С. И., Шадрин М. И., Сломинский П. А., Лимборская С. А., Мясоедов Н. Ф. Изменение транскрипционного профиля гиппокампа в ответ на введение аналога тафтцина селанка // *Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова*. 2013. Т. 63, № 3. С. 365–373.
15. Учакина О. Н., Учакин П. Н., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А., Щербенко В. Э., Мезенцева М. В., Габаева М. В., Соколов О. Ю., Зозуля А. А., Ершов Ф. И. Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2008. Т. 108, № 5. С. 71–75.
16. Григорьев С. Е. Коррекция синдрома постспленэктомического гипоспленизма тафтцинсодержащими препаратами в раннем послеоперационном периоде (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2013. 139 с.
17. Васильева Л. С., Молоков В. Д., Иванова Н. И., Иванов К. Б. Эффекты местного применения анксиолитика в комплексном лечении экспериментального пародонтита // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014. Т. 126, № 3. С. 55–58.

References

1. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013; 36: 305–312.
2. Sudo N. Effects of gut microbiota on stress response and behavioral phenotype of the host. *Brain Nerve*. 2016, 68 (6): 595–605.
3. Kozlovskiy I. I., Andreeva L. A., Kozlovskaya M. M., Nadorova A. V., Kolik L. G. On the role of the opioid system in the further anxiolytic effect of the peptide drug Selank. *Ekspierimental' naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012, 75 (2): 10–13 (In Russ.).
4. Petrovskiy A. K., Petrovskaya A. Yu., Kosenko M. V., Andreeva L. A., Smirnov N. A., Fedorov V. N. Adaptogenic activity of Semax and Selank: experimental study. *Meditinskii al'manakh = Medical AI-Manakh*. 2017; 1: 114–118 (In Russ.).
5. Khavinson V. Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98 (3): 165–177 (In Russ.).
6. Mukhina A. Yu., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I., Kalutskiy P. V. Assessment of the state of microbiocenosis of the large intestine of experimental animals under conditions of immobilization stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2019; 1: 54–60 (In Russ.).
7. Mukhina A. Y., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I., Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 167 (2): 226–228.
8. Bobyntsev I. I., Krivoslykova M. S., Medvedeva O. A., Vorvul A. O., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. State of nervous system functions of Wistar rats when using peptide taftsin-PGP (selank) in restraint stress. *Humans and Their Health*. 2023; 26 (3): 58–68.
9. Kim Mun Hee, Yea Hyun Leem. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2014; 18 (1): 97–104.
10. Efimov B. A., Kafarskaia L. I., Korshunov V. M. Study of the parietal microflora in the rat intestine. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2002; 4: 72–78 (In Russ.).
11. Magurran E. *Ekologicheskoe raznoobrazie i ego izmerenie = Ecological diversity and its measurement*. Moscow: Mir, 1992: 184 p. (In Russ.).

12. V'yunova T. V., Andreeva L. A., Shevchenko K. V., Shevchenko V. P., Myasoedov N. F. Peptide regulation of specific ligand-receptor interaction of GABA with the plasma membranes of nerve cells. *Neyrokimiya = Neurochemistry*. 2014; 31 (4): 300–306 (In Russ.).
13. Andreeva L. A., Mezentseva M. V., Narovlianskiy A. N., Nagaev I. J., Shapoval I. M., Scherbenko V. E., Russu L. I., Miasoedov N. F. The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011, 1 (2): 171–176 (In Russ.).
14. Kolomin T. A., Agapova T. Yu., Agniullin Ya. V., Shram S. I., Shadrina M. I., Slominskiy P. A., Limborskaia S. A., Myasoedov I. F. Transcriptome alteration in hippocampus under the treatment of tuftsin analog Selank. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti imeni I. P. Pavlova = Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*. 2013; 63 (3): 365–374 (In Russ.).
15. Uchakina O. N., Uchakin P. N., Miasoedov N. F., Andreeva L. A., Scherbenko V. E., Mezentseva M. V., Gabaeva M. V., Sokolov O. Yu., Zozulia A. A., Ershov F. I. Immunomodulatory effects of selank in patients with anxiety-asthenic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008, 108 (5): 71–75 (In Russ.).
16. Grigor'ev S. E. *Korreksiya sindroma postsplenektomicheskogo giposplenizma taftsinsoderzhashchimi preparatami v rannem po-sleoperatsionnom periode (eksperimentalnoe issledovanie) = Correction of Postsplenectomy Hyposplenism Syndrome with Tuftsin-Containing Drugs in the Early Postoperative Period (Experimental Study)*. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Tomsk; 2013: 139 p. (In Russ.).
17. Vasil'eva L. S., Molokov V. D., Ivanova N. I., Ivanov K. B. Effects of local application of anxiolytic in the complex treatment of experimental periodontitis. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 126 (3): 55–58 (In Russ.).

Информация об авторах

М. С. Кривошлыкова, ассистент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: lew_marina@mail.ru;

О. А. Медведева, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, заведующая лабораторией микробиологии и магнитобиологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: olgafrida@rambler.ru;

И. И. Бобынцев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: bobig@mail.ru;

А. Ю. Мухина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, старший научный сотрудник, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: 111ms@mail.ru;

А. О. Ворвуль, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: vorvul1996@mail.ru;

А. В. Шевченко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: alina7227@mail.ru;

Л. А. Андреева, кандидат химических наук, заместитель заведующего лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Курчатовский институт, Москва, Россия, e-mail: landr@img.ras.ru;

Н. Ф. Мясоедов, доктор химических наук, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Курчатовский институт, Москва, Россия, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Information about the authors

M. S. Krivoshlykova, Assistant, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: lew_marina@mail.ru

O.A. Medvedeva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: olgafrida@rambler.ru;

I. I. Bobyntsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Director, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: bobig@mail.ru;

A. Yu. Mukhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Senior Researcher, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: 111ms@mail.ru;

A. O. Vorvul', Cand. Sci. (Med.), Assistant, Senior Researcher, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: vorvul1996@mail.ru;

A. V. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: alina7227@mail.ru;

L. A. Andreeva, Cand. Sci. (Chem.), Deputy Head of the Laboratory, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, e-mail: landr@img.ras.ru;

N. F. Myasoedov, Dr. Sci. (Chem.), Academician of RAS, Head of the Laboratory, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Статья поступила в редакцию 28.11.2023; одобрена после рецензирования 03.07.2024; принята к публикации 10.07.2024.

The article was submitted 28.11.2023; approved after reviewing 03.07.2024; accepted for publication 10.07.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-08-07

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-38-44

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ В ТЕРАПИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ВОЛГОГРАДА

Инна Васильевна Макарова, Екатерина Александровна Беликова,
Марина Сергеевна Тимонова, Александр Владимирович Осипов,
Ольга Александровна Чернявская, Тамара Дементьевна Кувшинова
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется высокой заболеваемостью и летальностью. Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома. Применение селективного и обратимого ингибитора янус-киназ 1 и 2 типов препятствует вирусному эндоцитозу, снижает чрезмерный воспалительный ответ. Цель – оценить эффективность применения ингибитора янус-киназ препарата «Барицитиниба» («Олумиант», фирма-производитель «Лилли дель Карибе Инк», Испания) в лечении пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в условиях стационара. Материалы и методы: нерандомизированное проспективное исследование, включавшее в себя 70 пациентов с верифицированной инфекцией COVID-19, со среднетяжелым течением, находившихся на стационарном лечении. В процессе клинического применения барицитиниба получены значимые положительные изменения по сравнению с исходным уровнем витальных показателей и лабораторных данных. Получены весомые положительные изменения следующих показателей: сатурация кислорода повысилась (с $95,3 \pm 4,0$ до $97,5 \pm 3,2$ %, $p = 0,011$), температура тела снизилась (с $37,3 \pm 0,7$ до $36,7 \pm 0,5$ °C, $p = 0,000$), С-реактивный белок снизился (с $47,1 \pm 46,0$ г/л до $32,5 \pm 41,7$ г/л, $p = 0,010$), количество тромбоцитов повысилось (с $178,0 \pm 59,5$ до $249,5 \pm 84,5$, $p = 0,000$). При оценке состояния пациентов в баллах по шкале NEWS-2 наблюдалась положительная динамика (с $1,6 \pm 1,2$ до $1,1 \pm 1,3$, $p = 0,001$). Уровень С-реактивного белка возростал одновременно с увеличением интерлейкина-6, регистрировалось повышение до $200,0 \pm 6,2$ пг/мл. Положительная динамика выражалась в увеличении числа лимфоцитов до $2,0 \cdot 10^9$ /л. К концу стационарного лечения показатели ферритина нормализовались до референсных значений $27,7 \pm 2,1$ ммоль/л и Д-димера до верхней границы нормы. Положительная динамика изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки зафиксирована в виде уменьшения инфильтрации. По совокупности изменений клинических, лабораторных признаков и результатов компьютерной томограммы терапия больных была эффективной.

Ключевые слова: барицитиниб, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, клинические проявления

Для цитирования: Макарова И. В., Беликова Е. А., Тимонова М. С., Осипов А. В., Чернявская О. А., Кувшинова Т. Д. Опыт применения ингибиторов янус-киназ в терапии COVID-19 у пациентов города Волгограда // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 38–44. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-38-44.

**EXPERIENCE WITH THE USE OF JANUS KINASE INHIBITORS
IN THE TREATMENT OF COVID-19 IN PATIENTS IN VOLGOGRAD**

Inna V. Makarova, Ekaterina A. Belikova, Marina S. Timonova,
Aleksandr V. Osipov, Ol'ga A. Chernyavskaya, Tamara D. Kuvshinova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The new coronavirus infection (COVID-19) is characterized by high morbidity and mortality. The main approach to COVID-19 therapy should be the proactive administration of treatment before the development of a complete symptom complex of life-threatening conditions, including acute respiratory distress syndrome. The use of a selective and reversible inhibitor of janus kinase 1 and 2 prevents viral endocytosis, reduces excessive inflammatory response. The purpose of the study – to evaluate the effectiveness of the use of the Janus kinase inhibitor of the drug Baricitinib (Olumiant, manufacturer Lilly del Caribe Inc., Spain) in the treatment of patients with moderate COVID-19 in a hospital setting. During the clinical use of Baricitinib, significant positive changes were obtained compared with the initial level of vital signs and laboratory data. Significant positive changes in the following indicators were obtained: oxygen saturation increased (from 95.3 ± 4.0 to 97.5 ± 3.2 %, $p = 0.011$), body temperature decreased (from 37.3 ± 0.7 to 36.7 ± 0.5 °C, $p = 0.000$), C-reactive protein decreased (from 47.1 ± 46.0 to 32.5 ± 41.7 g/l, $p = 0.010$), the number of platelets increased (from 178.0 ± 59.5 to 249.5 ± 84.5 ; $p = 0.000$), when assessing the condition of patients in points on the NEWS-2 scale positive dynamics (from 1.6 ± 1.2 to 1.1 ± 1.3 , $p = 0.001$). The level of C-reactive protein increased simultaneously with an increase in interleukin-6, an increase to 200.0 ± 6.2 pg/ml was recorded. The positive dynamics is an increase in the number of lymphocytes to $2.0 \cdot 10^9/l$. By the end of inpatient treatment, ferritin levels had normalized to reference values of 27.7 ± 2.1 mmol/l and D-dimer to the upper limit of normal. Positive dynamics of changes on the CT scan of the chest organs in the form of a decrease in infiltration. According to the combination of changes in clinical, laboratory signs and CT scan results, the therapy of patients was effective.

Key words: baricitinib, COVID-19, new coronavirus infection, clinical manifestations

For citation: Makarova I. V., Belikova E. A., Timonova M. S., Osipov A. V., Chernyavskaya O. A., Kuvshinova T. D. The experience of using janus kinase inhibitors in COVID-19 therapy in Volgograd patients. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 38–44. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-38-44 (In Russ.).

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – заболевание с высоким потенциалом распространения и летальностью вследствие развития мультиорганных осложнений. Согласно достоверной информации от Всемирной организации здравоохранения по COVID-19, в мире зарегистрировано более 682 млн случаев заражения и более 6 млн смертей [1]. Клинические исследования показали, что у коморбидных пациентов и лиц старшего возраста исход заболевания прогностически более неблагоприятный, так как у них чаще развиваются тяжелые пневмонии с полиорганными расстройствами [2]. На современном этапе подход к терапии COVID-19 должен носить упреждающий характер, то есть реализоваться до развития основных симптомов, которые могли бы привести к состояниям, угрожающим жизни, включая острый респираторный дистресс-синдром.

В период пандемии COVID-19 «вскрылись» не только социальные и эпидемиологические проблемы, но и некоторые принципиально новые клинические и фундаментальные вопросы иммунопатогенеза заболеваний вирусной этиологии [3]. Чрезвычайно важно изучение взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными реакциями. У пациентов с тяжёлым течением заболевания увеличивается общее число нейтрофилов, возникает лимфопения, снижается число CD4+, CD8+ Т- и NK-клеток, возрастают уровни провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6 и хемокинов, что приводит к активации Т-хелперов и наблюдается повышение и лимфопоэтического фактора роста IL-7. Повышение уровня информационных гормоноподобных белков и пептидов (цитокинов), определяемое как «цитокиновый шторм», служит предпосылкой к неблагоприятному прогнозу течения заболевания и коррелирует в последующем с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Применяемые ранее препараты с противовоспалительным эффектом стероидного и нестероидного ряда показали недостаточную эффективность у пациентов с COVID-19 [4], в связи

с чем возникла необходимость использования препаратов в рамках “off-label”. С практической точки зрения – это назначение медикаментов по показаниям, не прошедшим регистрацию в официальных рекомендациях. Изначальный выбор препаратов этой группы весьма затруднителен в тех случаях, когда высокая потенциальная выгода оправдывает имеющиеся риски, ведь применение лекарственных средств по неутверждённым показаниям ведет к увеличению нежелательных лекарственных реакций и, как следствие, минимизирует их клиническую ценность. Современные реалии анонсируют выбор препарата согласно международным рекомендациям и мнениям экспертов, которые основываются на оценке степени пользы и риска терапии в режиме “off-label” [1].

В российских Временных методических рекомендациях по лечению COVID-19 (версия 16 (18.08.2022 г.)) в качестве селективного и обратимого ингибитора янус-киназ 1 и 2 типов обозначен лекарственный препарат Барицитиниб (Олумиант) [5]. Его эффекты связаны с нюансами патогенеза COVID-19. Действие препарата основано на ингибировании вирусного эндоцитоза, ослаблении избыточного воспалительного ответа вследствие остановки передачи сигнала активированных янус-киназ со специальными STAT-белками. Использование препаратов этой группы избирательно блокирует функцию провоспалительных цитокинов [6, 7], в отличие от лекарственных средств, полностью блокирующих интерлейкины. При применении янус-киназ не развивается тяжелый иммунодефицит и нарушение системы коагуляции, что ограничивает сосудистые и лёгочные альтерации у пациентов и является серьезным обоснованием использования Барицитиниба в лечении COVID-19 [4, 8–9]. Назначение данного препарата рекомендовано как на амбулаторном этапе, при среднетяжелом течении заболевания (COVID-19), так и в случае госпитализации пациента с учетом факторов риска развития тяжелого течения. Перечень показаний к использованию отражен в методических рекомендациях [5].

Цель: оценить эффективность применения ингибитора янус-киназ препарата «Барицитиниб» («Олумиант», фирма-производитель «Лилли дель Карибе Инк», Испания) в терапии пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в условиях стационара.

Материалы и методы. На базе областной клинической инфекционной больницы № 1 г. Волгограда (ГБУЗ ВОКИБ № 1) было проведено лечение 70 больных с COVID-19 в среднетяжелом течении заболевания препаратами из группы ингибиторов янус-киназ. Проводили нерандомизированное проспективное исследование. Все пациенты при поступлении в стационар подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Возраст больных, находившихся на стационарном лечении, находился в диапазоне от 30 до 65 лет (в среднем 52,5 года). На момент начала терапии барицитинибом включенных в работу пациентов распределили на три категории по дням от начала болезни: до 5 дней включительно – 54 (77 %) пациента, на 6–7 день – 11 (15 %) больных, на 8–9 день – 5 (7 %) пациентов. Состояние пациентов как среднетяжелое оценивали по следующим критериям: температура тела > 38 °С; частота дыхательных движений > 22/мин., одышка при физических нагрузках; изменения на компьютерной томограмме, типичные для вирусного поражения; SpO₂ < 95 %; С-реактивный белок сыворотки крови >10 мг/л.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенты получали необходимое этиотропное и патогенетическое лечение: фавипиравир, рекомбинантный интерферон альфа, низкомолекулярные гепарины и по показаниям антибактериальные препараты.

Результаты и их обсуждение. У всех госпитализированных пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции во время нахождения на стационарном лечении. При госпитализации с помощью мультиспиральной компьютерной томографии верифицировали двустороннее полисегментарное поражение легочной ткани. Все больные получали лечение согласно действующим Федеральным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16». Барицитиниб назначали 2 раза в день по 4 мг: утром и вечером в течение 5 дней, у некоторых пациентов курс лечения продлили до 7 дней. Все пациенты имели в анамнезе значимые фоновые заболевания, в том числе сердечно-сосудистые (52 %), сахарный диабет (9 %), ожирение (17 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (11 %), заболевания мочевыделительной системы (9 %), болезни органов дыхания другой этиологии (2 %). Повышенное внимание обращали на критерии исключения из терапии Барицитинибом. В исследование включали пациентов, не получавших ранее ингибиторы интерлейкинов и других генно-инженерных препаратов с иным механизмом действия. Кроме того, препарат не назначали пациентам с выраженной лимфопенией $\leq 0,5 \cdot 10^9$, лицам с наличием печеночной недостаточности, активного вирусного гепатита, тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе. При назначении лечения параллельно заполняли симптоматический опросник пациента, проводили оценку тяжести состояния по шкале NEWS-2, контролировали электрокардиографию, а сопутствующую терапию своевременно корректировали.

К 5 дню лечения дополнительно проводили контроль лабораторных показателей. Пациенты получали необходимое патогенетическое лечение: низкомолекулярные гепарины и по показаниям антибактериальные препараты. Улучшение клинической симптоматики предполагало: снижение счёта по шкале NEWS-2, которая основана на совокупной оценке 6 физиологических параметров: частоты дыхания, насыщения кислородом, систолического кровяного давления, частоты пульса, уровня сознания или новой спутанности сознания, температуры тела. Нормализацию температуры тела наблюдали на 3–5 сутки, восстановление SpO₂ на 2–3 день для пациентов с поражением до 50 % лёгочной ткани и на 7–10 день – с поражением лёгочной ткани до 50–75 %.

В представленных исследованиях выделение контрольной группы по этическим соображениям не проводили (в соответствии с положениями, разработанными Всемирной медицинской ассоциацией Хельсинкской декларации от 2013 г.) [10].

Лечение Барицитинибом пациентов из всех 3 категорий привело к нормализации клинической симптоматики (первая категория к 9–10 дню, вторая к 12–13, третья к 15–16 дню) перед выпиской. В отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии пациентов не переводили и летальных исходов не было. Больные находились в стационаре на лечении не менее 14 дней. Тяжёлых побочных эффектов от применения препарата в группе не отмечалось. Сохранялась недостоверная ($p > 0,05$) тенденция к более низким величинам SpO₂ в 3 категории пациентов (препарат назначен на 8–9 день болезни) – 5 (7 %) человек, но и их перевода в отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии не было, тяжелые жизнеугрожающие состояния не развивались. В процессе лечения Барицитинибом по сравнению с исходным уровнем получены весомые положительные изменения следующих показателей: сатурация кислорода повысилась (с $94,6 \pm 4,0$ до $97,6 \pm 3,2$ %, $p = 0,011$), температура тела снизилась (с $37,3 \pm 0,7$ до $36,7 \pm 0,5$ °C, $p = 0,000$), С-реактивный белок снизился (с $47,1 \pm 46,0$ до $32,5 \pm 41,7$ г/л, $p = 0,010$), количество тромбоцитов повысилось (с $178,0 \pm 59,5$ до $249,6 \pm 84,5$, $p = 0,000$), при оценке состояния пациентов в баллах по шкале NEWS-2 наблюдалась положительная динамика (с $1,6 \pm 1,2$ до $1,1 \pm 1,3$, $p = 0,001$). Уровень С-реактивного белка коррелировал с тяжестью течения болезни, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Концентрация его возрастала у большинства пациентов, одновременно с увеличением интерлейкина-6 (IL-6) регистрировали повышение до $200 \pm 6,2$ пг/мл (референтное значение – до 10 пг/мл). Выявленная положительная динамика к концу лечения в вышеприведенных показателях демонстрировала уменьшение выраженности системного воспаления, а также улучшение состояния пациентов по клиническим критериям.

Необходимо отметить, что при контроле лабораторных показателей была выявлена положительная динамика – увеличение числа лимфоцитов до $2,0 \cdot 10^9$ (в начале $1,7 \pm 0,8$). Отмечалась также и динамика в изменении ферритина. Ферритин – один из важных и привлекающих к себе внимание биомаркеров воспаления, который может расцениваться как неспецифический онкомаркер при опухолях, а при значительном повышении является показателем того, что высока вероятность летального исхода больных при среднетяжелом течении COVID-19. В начале заболевания значения ферритина существенно выходили за верхнюю границу нормы – $63,0 \pm 2,7$ ммоль/л. К концу стационарного лечения показатели ферритина нормализовались до референсных значений $27,7 \pm 2,1$ ммоль/л и Д-димера до верхней границы нормы. У пациентов до назначения препарата отмечалось увеличение лактатдегидрогеназы в среднем до 460 МЕ/л. По итогам лечения уровень лактатдегидрогеназы снизился до 388 МЕ/л ($p < 0,001$). В процессе терапии Барицитинибом наблюдалось незначительная нейтропения со снижением среднего значения количества нейтрофилов – с $(3,2 \pm 1,3) \cdot 10^9$ до $(3,0 \pm 2,1) \cdot 10^9$ и лимфопения со снижением лимфоцитов – с $(1,9 \pm 0,8) \cdot 10^9$ до $(1,7 \pm 0,8) \cdot 10^9$, а также выявлялись незначительные изменения средних значений активности трансаминаз – уровень АЛТ варьировал от $34,8 \pm 22,5$ до $34,7 \pm 45,5$ Ед/л, показатель АСТ варьировал с $40,5 \pm 48,0$ до $39,5 \pm 27,5$ Ед/л (табл.).

Таблица. Динамика основных лабораторных показателей на фоне лечения
Table. Dynamics of the main laboratory parameters during treatment

Лабораторные показатели	До лечения	После лечения
Лимфоциты, 10^9 /л	$1,7 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,8$
Лейкоциты, 10^9 /л	$8,6 \pm 1,5$	$8,2 \pm 1,3$
Нейтрофилы, 10^9 /л	$3,2 \pm 1,3$	$3,0 \pm 2,1$
Тромбоциты 10^9 /л	$178,0 \pm 59,5$	$249,6 \pm 84,5$
АЛТ, МЕ/л	$34,8 \pm 22,5$	$34,7 \pm 45,5$
АСТ, МЕ/л	$40,5 \pm 48,0$	$39,5 \pm 27,5$

Продолжение табл.

Лабораторные показатели	До лечения	После лечения
ЛДГ, МЕ/л	460 ± 19,5	388 ± 23,5
СРБ, мг/л	47,1 ± 46,0	32,5 ± 41,7
IL-6, пг/мл	200 ± 6,2	15 ± 3,4
Ферритин, мкг/л	63,0 ± 2,7	27,7 ± 2,1
Д-димер, нг/мл	836 ± 4,2	496 ± 3,1
SpO ₂ , n (%)	94,6 ± 4,0	97,6 ± 3,2
Температура тела, °C	37,3 ± 0,7	36,7 ± 0,5
NEWS-2	1,6 ± 1,2	1,1 ± 1,3

Отмечалась положительная динамика изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки в виде уменьшения инфильтрации. Однако у части пациентов сохранялись остаточные жалобы к моменту выписки: редкий непродуктивный кашель у 5 (7 %) реконвалесцентов, субфебрильная лихорадка – у 2 (2 %) пациентов, слабость – у 7 (10 %) больных, аносмия – у 4 (5 %) пациентов и одышка – у 5 (7 %) выздоравливающих.

Заключение. По совокупности изменений клинических, лабораторных признаков и данных инструментального исследования терапия больных была эффективной. Кратковременный курс использования ингибитора янус-киназ у пациентов с коронавирусной инфекцией в течение 5 дней с продлением до 7 дней может способствовать повышению его безопасности по сравнению с длительными курсами при системных заболеваниях. Поэтому данный лекарственный препарат, применяемый “off-label” при COVID-19 в качестве дополнительной терапии, может широко применяться в клинической практике, приобретаться лечебными учреждениями, оказывающими помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, несмотря на его высокую стоимость. Клинически значимых побочных эффектов терапии отмечено не было. Но в связи с тем, что в исследовании было изучено действие препарата на малочисленной когорте больных, барицитиниб не может рассматриваться в качестве единственного используемого препарата. Следовательно, необходимо проведение дополнительных клинических исследований с целью оценки места препарата в лечении тяжелой пневмонии в рамках COVID-19 и его рационального применения в различных схемах. Не стоит также недооценивать риск вторичной бактериальной инфекции, которая может развиваться на фоне его приема и противопоказания к назначению препарата. Противопоказаниями являются такие состояния, как сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19, вирусный гепатит В, сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, изменение активности трансаминаз более чем в 5 раз выше нормы, выраженная тромбоцитопения, аллергические реакции на любой компонент лекарственного средства.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Number of COVID-19 cases reported to WHO. URL: <https://covid19.who.int/>.
2. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58 (2). С. 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
3. Мишинова С. А., Журавков А. А., Журавко В. К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19 // Качественная клиническая практика. 2020. № S4. С. 120–129. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129.

4. Cantini F., Nicciji L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact // *Journal of Infection*. 2020. Vol. 81 (2). P. 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.

5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022): (утв. Минздравом России). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (дата обращения: 25.04.2023).

6. Choy E. N. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity // *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58 (6). P. 953–962.

7. Загребнева А. И., Барях Е. А., Желнова Е. И., Потешкина Н. Г., и др. Барicitиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции // *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021. Т. 4, № 3. С. 60–67.

8. Олумиант: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/olumiant-80014?ysclid=lgvzs7cf65817329017> (дата обращения: 25.04.2023).

9. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Di Natale M. E., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Di Pietro M. A., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastrì E., Sotgiu G., Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study // *Journal of Infection*. 2020. Vol. 81 (4). P. 647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052.

10. Хельсинская декларация. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием. URL: https://aix-scientifics.de/ru/_helsinki13.html.

References

1. Number of COVID-19 cases reported to WHO. URL: <https://covid19.who.int/>.

2. Nasonov E. L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a Rheumatologist. *Nauchoprakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2020; 58 (2): 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (In Russ.).

3. Mishinova S. A., Zhuravkov A. A., Zhuravko V. K. The appointment of officially prohibited medicines and the use of medicines in violation of the instructions for use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Qualitative Clinical Practice*. 2020; S4: 120–129. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129 (In Russ.).

4. Cantini F., Nicciji L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *Journal of Infection*. 2020; 81 (2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.

5. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (18.08.2022) (approved by the Ministry of Health of Russia). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (accessed: 25.04.2023) (In Russ.).

6. Choy E. N. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (6): 953–962.

7. Zagrebneva A. I., Baryakh E. A., Zhelnova E. I., Poteshkina N. G. et al. Baricitinib in the treatment of patients with COVID-19: review of international data and analysis of the results of clinical application experience in the Russian population. *Gospitalnaya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice*. 2021; 4 (3): 60–67.

8. Olumiant: instructions for the medical use of the drug. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/olumiant-80014?ysclid=LGVZS7CF65817329017DISAPPROACH25.04.2023> (In Russ.).

9. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Di Natale M. E., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Di Pietro M. A., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastrì E., Sotgiu G., Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *Journal of Infection*. 2020; 81 (4): 647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052 (In Russ.).

10. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL: https://aix-scientifics.de/en/_helsinki13.html.

Информация об авторах

И. В. Макарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-9965-278X, e-mail: mal55597@yandex.ru;

Е. А. Беликова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0004-7024-2037, e-mail: belikova.ea@mail.ru;

М. С. Тимонова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-5878-97, e-mail: tms2104@mail.ru;

А. В. Осипов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-1042-3747, e-mail: doctorvolg@yandex.ru;

О. А. Чернявская, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, заведующая кафедрой, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-7614-4463, e-mail: chernyavolga@yandex.ru;

Т. Д. Кувшинова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-9671-4850, e-mail: kuvs-tamara@mail.ru.

Information about the authors

I. V. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-9965-278X, e-mail: mal55597@yandex.ru;

E. A. Belikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0004-7024-2037, e-mail: belikova.ea@mail.ru;

M. S. Timonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-5878-97, e-mail: tms2104@mail.ru;

А. В. Осипов, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-1042-3747, e-mail: doctorvolg@yandex.ru;

О. А. Чернявская, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-7614-4463, e-mail: chernyavolga@yandex.ru;

Т. Д. Кувшинова, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-9671-4850, e-mail: kuvs-tamara@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 15.11.2023; одобрена после рецензирования 05.07.2024; принята к публикации 15.07.2024.

The article was submitted 15.11.2023; approved after reviewing 05.07.2024; accepted for publication 15.07.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.31-083:612.017.1

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-45-56

**ВЛИЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА
НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА**

Ирина Тимофеевна Решетнёва¹, Татьяна Владимировна Рукосуева¹,
Алена Сергеевна Афанасьева², Илья Александрович Гроздев³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени В. Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Россия

²Компания «ПРОТЕКО», Санкт-Петербург, Россия

³Сосновоборская городская больница, Сосновоборск, Россия

Аннотация. Профессиональная гигиена полости рта занимает значительное место среди мероприятий, направленных на профилактику и сохранение здоровья пациента. Местный иммунитет – это первый барьер иммунной защиты, способной предотвращать возникновение инфекционных заболеваний. Цель – изучить влияние профессиональной гигиены на показатели местного иммунитета. Обследованы две группы пациентов: 1) с хроническим кариесом различной глубины I класса (19 человек), 2) с признаками заболевания пародонта средней степени тяжести (15 человек). Для изучения неспецифической защиты полости рта определяли индекс естественной колонизации буккального эпителия, активность реакции адсорбции микроорганизмов клетками слизистой. Специфический иммунитет изучали, определяя концентрацию иммуноглобулинов в нестимулированной слюне. Все показатели определяли до и после проведения профессиональной гигиены полости рта. При изучении индекса естественной колонизации буккального эпителия установлено, что профессиональная чистка в обеих группах привела к нормализации спектра бактерий, адгезированных на эпителии: произошло снижение количества грамотрицательной микрофлоры, нетипичной для данного биотопа, при сохранении высокого индекса адгезии грамположительных кокков. У трети обследованных с кариесом до санации выявлена «неудовлетворительная» резистентность слизистой, после санации число таких пациентов уменьшилось в 3 раза, число больных с «удовлетворительной» резистентностью увеличилось в 2 раза. В группе пациентов с заболеванием пародонта у 100 % обследованных до профессиональной гигиены резистентность слизистой оценена как «неудовлетворительная». У 20 % пациентов после проведения санации «неудовлетворительная» резистентность сохранилась, у большинства (80 %) улучшилась до «удовлетворительной». Концентрация всех классов иммуноглобулинов в обеих группах до санации была значительно ниже нормы, после проведенных мероприятий показатели значительно возросли и достигли типичного для здоровых лиц уровня. Проведение профессиональной чистки зубов приводит к нормализации показателей местного иммунного статуса даже без проведения дополнительной медикаментозной иммунокоррекции.

Ключевые слова: иммунитет полости рта, профессиональная гигиена полости рта, иммуноглобулины слюны, естественная колонизация буккального эпителия, буккальные эпителиоциты

Для цитирования: Решетнёва И. Т., Рукосуева Т. В., Афанасьева А. С., Гроздев И. А. влияние профессиональной гигиены полости рта на показатели местного иммунитета // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 45–56. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-45-56.

**THE INFLUENCE OF PROFESSIONAL ORAL HYGIENE
ON THE INDICATORS OF LOCAL IMMUNITY**

Irina T. Reshetnyova¹, Tat'yana V. Rukosueva¹,
Alena S. Afanas'eva², Il'ya A. Grozdev³

¹Krasnoyarsk State Medical University named V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²PROTECO company group, St. Petersburg, Russia

³Sosnovoborsk City Hospital, Sosnovoborsk, Russia

Abstract. Professional oral hygiene is an important part of measures aimed at preventing and maintaining the patient's health. Local immune response is the first barrier of immune protection capable of preventing infection diseases. The aim of the study – the influence of professional hygiene on the indicators of local immunity has been studied. The study involved two groups of patients: the first group included 19 individuals with chronic caries of varying depths (class I), and the second group comprised 15 individuals with moderate periodontal disease. To evaluate nonspecific oral protection, the index of natural colonization of the buccal epithelium and the activity of microbial adsorption by oral mucosal cells were assessed. Specific immunity was evaluated by measuring the concentration of immunoglobulins in unstimulated saliva. All indicators were recorded both before and after professional oral hygiene procedures. When studying the index of natural colonization of the buccal epithelium, it was found that professional cleaning in both groups led to normalization of the spectrum of bacteria adhered to the epithelium: there was a decrease in the amount of gram-negative microflora, atypical for this biotope, while maintaining a high adhesion index of gram-positive cocci. In persons with caries, before sanitation, “unsatisfactory” resistance of oral mucosa was revealed in a third of the examined, after sanitation, the number of such patients decreased by 3 times, with “satisfactory” resistance increased by 2 times. In the group with periodontal disease, all patients exhibited “unsatisfactory” mucosal resistance before the hygiene procedures. After sanitation, 20 % “unsatisfactory” resistance persisted. In the majority of patients (80 %), the resistance of the oral mucosa improved to “satisfactory”. The concentration of all classes of immunoglobulins in both groups before sanitation was significantly below the norm, after the measures taken, the indicators increased significantly and reached the level typical for healthy individuals. Carrying out professional cleaning of the teeth leads to the normalization of local immune status even without additional medical immunocorrection.

Key words: oral immunity, professional oral hygiene, saliva immunoglobulins, natural colonization of buccal epithelium, buccal epitheliocytes

For citation: Reshetnyova I. T., Rukosueva T. V., Afanas'eva A. S., Grozdev I. A. The influence of professional oral hygiene on the indicators of local immunity. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 45–56. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-45-56 (In Russ.).

Введение. Широкое распространение стоматологических заболеваний является актуальной медицинской и социальной проблемой. Заболевания зубов и мягких тканей полости рта влияют на здоровье пациента и снижают качество его жизни. Микроорганизмы зубной бляшки могут индуцировать развитие кариеса, большого спектра гнойно-воспалительных одонтогенных инфекций (пульпитов, пародонтита, синуситов, отитов, остеомиелитов, менингитов и т. д.), а также заболевания сердечно-сосудистой системы. Это связано как с прямым действием микроорганизмов, так и с иммунно-опосредованным. Имеются сведения о канцерогенности и атерогенности некоторых пародонтопатогенных и кариесогенных возбудителей [1–4].

Развитие многих заболеваний пародонта и твердых тканей зуба напрямую зависит от уровня гигиены полости рта [5]. Профессиональная чистка зубов, наряду с индивидуальными гигиеническими мерами, является существенным звеном профилактических мероприятий, направленных на поддержание и укрепление здоровья индивидуума. С другой стороны, концепция «профессиональной гигиены полости рта» включает в себя более широкий спектр мероприятий, чем просто «профессиональная чистка зубов», так как представляет собой не только комплекс лечебных и профилактических процедур, но и просвещение пациента [6]. Низкий уровень санитарной культуры и отсутствие мотивации к профилактической гигиене приводят к ухудшению стоматологического здоровья населения [7].

Закономерными и характерными признаками здоровой полости рта являются отсутствие налета на поверхности зубов, наддесневого зубного камня, кровоточивости десен на фоне целостности зубодесневой борозды [8]. Показано, что ежедневная гигиена полости рта на 80 % снижает необходимость в профессиональном лечении, тормозит прогрессирование заболеваний и поддерживает их на стадии ремиссии или предвестников длительное время [9]. Для повышения уровня стоматологического здоровья необходимо систематическое проведение профилактических мероприятий, включающих в себя использование всех доступных методов и средств гигиенического воспитания населения, стоматологическое просвещение и обучение правильным навыкам ухода за полостью рта [10].

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что развитие заболеваний пародонта и твердых тканей зуба находится в непосредственной зависимости от регулярности и качества проводимых гигиенических процедур, однако сведений о влиянии профессиональной чистки зубов на состояние местного неспецифического иммунитета недостаточно, они разноречивы.

В этой связи интересными представляются исследования изменений показателей иммунитета при различной стоматологической патологии. Так, при заболеваниях пародонта воспалительного характера отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, изменение субпопуляций лимфоцитов крови десны, возрастание в слюне провоспалительных факторов (таких как фактор некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкинов). При более длительном и тяжелом течении наблюдалось снижение содержания иммуноглобулинов класса А (секреторных). Этиотропная комплексная терапия приводила к нормализации местного иммунитета полости рта [11, 12]. В ряде работ, напротив, установлено увеличение содержания иммуноглобулинов на фоне тяжелого пародонтита и снижение после санации [13, 14].

При наличии кариеса зубов уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и гуморальных неспецифических защитных факторов в ротовой жидкости снижается прямо пропорционально степени кариозного поражения и зависит от интенсивности кариозного процесса [15]. Использование комплекса лечебно-профилактических мероприятий в сочетании с профессиональной гигиеной приводило к нормализации данных показателей [16–18].

Нарушение местного иммунитета слизистых полости рта (как специфического, так и неспецифического) требует разработки мероприятий по его коррекции.

Цель: изучить влияние профессиональной гигиены на показатели неспецифического и специфического иммунитета полости рта.

Материалы и методы. Обследовано 34 пациента, обратившихся на прием к стоматологу. На каждого из них заполняли регистрационную карту, уточняли, что обследуемые в течение последних 3 месяцев не применяли антибиотики, антисептические средства, гормональные препараты. Критериями исключения из группы стали тяжелые соматические заболевания, недавно перенесенные инфекционные заболевания, прием антибактериальных препаратов.

Обследуемые были распределены на группы с учетом стоматологической патологии:

- 1 группа – 19 человек в возрасте 18–25 лет с диагнозом «Хронический кариес» различной глубины I класса на 16 и 26 зубах. Выбор данной локализации патологического процесса обусловлен тем, что в проекции этих зубов открывается проток околоушной слюнной железы, секрет которой является основным источником слюнных иммуноглобулинов;

- 2 группа – 15 пациентов в возрасте от 50 до 56 лет с признаками заболевания пародонта средней степени тяжести. Пациенты этой группы предъявляли жалобы на повышенную кровоточивость десен, изменение положения зубов – их смещение, наличие запаха изо рта.

Перед проведением профессиональной чистки у пациентов были определены:

- индекс КПУ (К – количество кариозных зубов, П – пломбированных, У – удаленных или подлежащих удалению) – сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов у одного индивидуума;

- индексе гигиены по Ю. А. Федорову-Володкиной [19]. В качестве теста гигиенической очистки зубов использовали окраску вестибулярной поверхности шести нижних фронтальных зубов йод-йодисто-калиевым раствором (Kalii jodati pulv. 2,0, Jodi puri. crist. – 1,0, Aquae destill. – 40,0).

Профессиональная гигиена полости рта включала в себя предварительную антисептическую обработку 0,05 % раствором хлоргексидина, мягкий зубной налет снимали при помощи щетки с пастой “Detartrine”, над- и поддесневые зубные минерализованные зубные отложения удаляли с использованием ультразвукового скейлера “Varios 750 NSK” (Япония). Пигментированный пищевой налет на зубах удаляли при помощи воздушно-абразивного наконечника “PROPHYflex” (Германия). Шлифование и полирование производили щетками, резиновыми или силиконовыми чашечками с профессиональными

низкоабразивными пастами “SuperPolish” (США). Обработку межзубных промежутков, несъемных ортопедических или ортодонтических конструкций производили флоссами (зубными нитями), штрипсами “Sof-Lex” или ершиками. В заключении повторно проводили процедуру антисептической обработки слизистой полости рта раствором антисептика и фторирование с помощью фторгеля “Sherbet APF Gel” (США). Пациентам 1 группы проводили расширенную герметизацию и восстановление небольших полостей I класса по Блэку.

Забор образцов для всех исследований осуществляли не ранее 30 мин. после приема пищи и не ранее 15 мин. после чистки зубов щеткой. Эпителий для исследования получали путем соскоба со слизистой внутренней поверхности щеки дважды: первый раз на первичном приеме перед процедурой профессиональной гигиены полости рта. Следующий отбор материала производили спустя 5 дней. Из образцов буккального эпителия готовили микроскопические препараты, фиксировали, окрашивали по Граму в модификации Копелова – Бирмана. Используя световую микроскопию (масляная иммерсия, ув. $\times 1000$), подсчитывали количество бактерий различных морфотипов, адсорбированных на поверхности эпителиальных клеток [20].

Состояние неспецифического иммунитета оценивали по показателю «Реакция адсорбции микроорганизмов» (РАМ). РАМ на эпителиоцитах полости рта определяли по методике Н. Ф. Данилевского, Т. А. Беленчук (1988) в модификации Е. С. Васильевой (1995) [21].

Клетки эпителия в зависимости от количества адсорбированных на них микроорганизмов разделяли на следующие группы:

- 1) адсорбированных микроорганизмов нет, либо единичные кокки;
- 2) 2–25 кокков;
- 3) 26–50 кокков;
- 4) ≥ 51 кокков – клетки-«муравейники».

Далее все клетки делили на две группы: РАМ (+) и РАМ (–). К группе РАМ (+) относили клетки в высокой адгезивной активности – 3 и 4 группы; к РАМ (–) – клетки 1 и 2 групп.

К пациентам с «неудовлетворительной» резистентностью слизистой оболочки полости рта (СОПР) относили лиц, которые имели 30 % и меньше клеток РАМ (+); к «удовлетворительной» – 31–69 % клеток РАМ (+); к «хорошей» – 70 % и более клеток РАМ (+).

Концентрацию иммуноглобулинов определяли в нестимулированной слюне с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА):

1. «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» – набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации секреторного иммуноглобулина класса А в сыворотке крови и других биологических жидкостях («Вектор-Бест», Россия);
2. «IgG общий-ИФА-БЕСТ» – набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего иммуноглобулина класса G в сыворотке крови и других биологических жидкостях («Вектор-Бест», Россия);
3. «IgM общий-ИФА-БЕСТ» предназначен для иммуноферментного определения концентрации общего иммуноглобулина класса M в сыворотке крови и других биологических жидкостях человека («Вектор-Бест», Россия).

Забор смешанной нестимулированной слюны производили в специальные стерильные контейнеры на 5 мл.

Для статистической обработки результатов использовали “IBM SPSS Statistics” (программное обеспечение SPSS, версия 22.0; IBM, США). Категориальные данные описывали с указанием процентных долей. Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 . Проверку на нормальность распределения количественных признаков осуществляли с использованием частотных диаграмм и критерия Шапиро – Уилка. При распределении, соответствующем нормальному, значения оценивали в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для сравнения нормальных данных применяли *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия показателей принимались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При первичном осмотре пациентов был определен уровень здоровья полости их рта. В группе обследуемых с выявленным кариесом зубов (группа «Кариес») среднее значение индекса КПУ составило $8,33 \pm 1,58$. Индекс гигиены по Ю. А. Федорову-Володкиной – $1,46 \pm 0,12$. У больных с диагностированным пародонтитом средней степени тяжести (группа «Пародонтит») значение КПУ и индекс гигиены имеют худшие показатели, чем в группе пациентов с кариесом: КПУ – $16,00 \pm 3,52$, индекс гигиены – $2,70 \pm 0,21$.

Для изучения неспецифической резистентности, в частности способности к самоочищению, предложено анализировать адгезивную активность эпителия СОПР [22]. В данном исследовании для этого оценивали два показателя: РАМ и индекс естественной колонизации (ИЕК) буккального эпителия, который характеризует среднее количество микроорганизмов, адгезированных на одной эпителиальной клетке.

В группе «Кариес» среднее число всех бактерий, колонизирующих эпителиальную клетку – индекс колонизации до профессиональной чистки составил $41,80 \pm 3,15$, после проведения санации полости рта он снизился до $37,12 \pm 3,16$ микробных клеток ($p < 0,001$; табл. 1). Основная микрофлора, адгезированная на клетках, представлена кокками, и их количество изменилось после чистки незначительно ($32,80 \pm 2,44$ и $31,00 \pm 2,61$). Количество палочковидных бактерий до санации составило $9,0 \pm 2,32$, после санации оно снизилось существенно – в 1,5 раза ($6,12 \pm 2,11$; $p < 0,001$). Это свидетельствует об эффективности проводимых процедур, так как в полости рта преобладающими типичными представителями в норме являются кокки. При развитии патологических состояний наблюдается увеличение концентрации палочковидных бактерий. Количество микроорганизмов на поверхности буккального эпителия отражает резистентность эпителиоцитов и после проведенной санации соответствует ИЕК кокками у здоровых людей [23].

Таблица 1. ИЕК буккального эпителия в группе пациентов с кариозными поражениями ($M \pm \sigma$)
Table 1. Index of natural colonization of buccal epithelium in patients with carious lesions ($M \pm \sigma$)

Среднее количество микроорганизмов на одном эпителиоците	До профессиональной чистки	После профессиональной чистки	Уровень значимости изменений, p
Все морфотипы	$41,80 \pm 3,15$	$37,12 \pm 3,16$	$< 0,001$
Кокки	$32,80 \pm 2,44$	$31,00 \pm 2,61$	$0,057$
Палочки	$9,00 \pm 2,32$	$6,12 \pm 2,11$	$< 0,001$

В группе с поражением пародонта ИЕК буккального эпителия составил $64,91 \pm 3,59$, после профессиональной чистки зубов он значительно снизился до $40,07 \pm 1,51$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении не адгезивной активности эпителия, а общей обсемененности полости рта. Высокая концентрация микроорганизмов до санации может быть связана с наличием воспалительного инфекционного процесса при пародонтите.

Среднее количество грамположительных кокков, адсорбированных на одной эпителиальной клетке до санации, составило $50,24 \pm 3,24$, а после – $36,38 \pm 1,35$, т. е. уменьшилось в 1,4 раза ($p < 0,001$; табл. 2) и приблизилось к средним показателям индекса адгезии у здоровых лиц [23].

Таблица 2. ИЕК буккального эпителия в группе пациентов с пародонтитом ($M \pm \sigma$)
Table 2. Index of natural colonization of buccal epithelium in patients with periodontitis ($M \pm \sigma$)

Среднее количество микроорганизмов на одном эпителиоците	До профессиональной чистки	После профессиональной чистки	Уровень значимости изменений, p
Все морфотипы	$64,91 \pm 3,59$	$40,07 \pm 1,51$	$< 0,001$
Кокки	$50,24 \pm 3,24$	$36,38 \pm 1,35$	$< 0,001$
Палочки	$14,67 \pm 2,15$	$3,69 \pm 0,76$	$< 0,001$

Вследствие преобладания стрептококков в облигатной микрофлоре буккальных эпителиоцитов их количество служит базовым индикатором здоровья. Наличие менее типичных микробов для данного биотопа, таких как грамотрицательные бактерии морфотипа палочек, указывает на дестабилизацию механизмов защиты слизистых оболочек, что объективно отражает снижение колонизационной резистентности [22, 24]. Обращает на себя внимание тот факт, что имеются отличия в степени адгезии бактерий разных морфотипов у пациентов с кариесом и поражением пародонта. Среднее количество грамотрицательных палочковидных бактерий до профессиональной чистки у пациентов с пародонтитом составило $14,67 \pm 2,15$, что изначально выше, чем в группе «Кариес». Гигиенические мероприятия привели к снижению количества грамотрицательных палочковидных бактерий в 4 раза – до $3,69 \pm 0,76$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о положительном влиянии профессиональной гигиены на нормализацию микробиоты за счет снижения нетипичной для биотопа микрофлоры.

Функциональная характеристика буккального эпителия включает в себя и такой важный показатель, как способность к адгезивным взаимодействиям с микроорганизмами. Естественная колонизация эпителиоцитов отражает состояние местного и системного гомеостаза организма, а также его нарушения

при патологии [25–27]. Сниженная способность эпителиоцитов слизистой к адгезивным взаимодействиям приводит к нарушению процессов самоочищения, накоплению микроорганизмов и развитию воспалительных процессов. На основе данных по обсемененности буккального эпителия были проведены дополнительные расчеты для оценки резистентности слизистой оболочки по показателю РАМ. Пациенты по уровню резистентности СОПР были распределены следующим образом:

- «хорошая» резистентность СОПР определялась у тех, у кого 70 % или более эпителиальных клеток имели положительный результат РАМ (+);
- «удовлетворительная» резистентность СОПР наблюдалась у пациентов, у которых от 31 до 69 % клеток имели положительный результат РАМ (+);
- «неудовлетворительная» резистентность СОПР была установлена у тех обследованных, у кого 30 % или меньше клеток демонстрировали положительный результат РАМ (+).

У лиц с кариесом до санации неудовлетворительная резистентность СОПР выявлена у трети обследованных (рис. 1). После санации число пациентов с «неудовлетворительной» резистентностью уменьшилось в 3 раза, а с «удовлетворительной» – увеличилось в 2 раза ($p < 0,01$). Не отмечено лиц с «хорошей» резистентностью после профессиональной гигиены. Считаем, что методика определения резистентности СОПР с помощью РАМ неоднозначна. Клетки с числом микроорганизмов от 26 до 50 действительно являются индикатором хорошей адгезивной активности слизистой. С другой стороны, к РАМ (+) также относятся так называемые клетки-«муравейники». Это клетки, на поверхности которых обнаруживалось более 50 бактерий, что указывает на значительное увеличение количества микроорганизмов в полости рта, свидетельствующее о вероятном наличии патологического процесса.

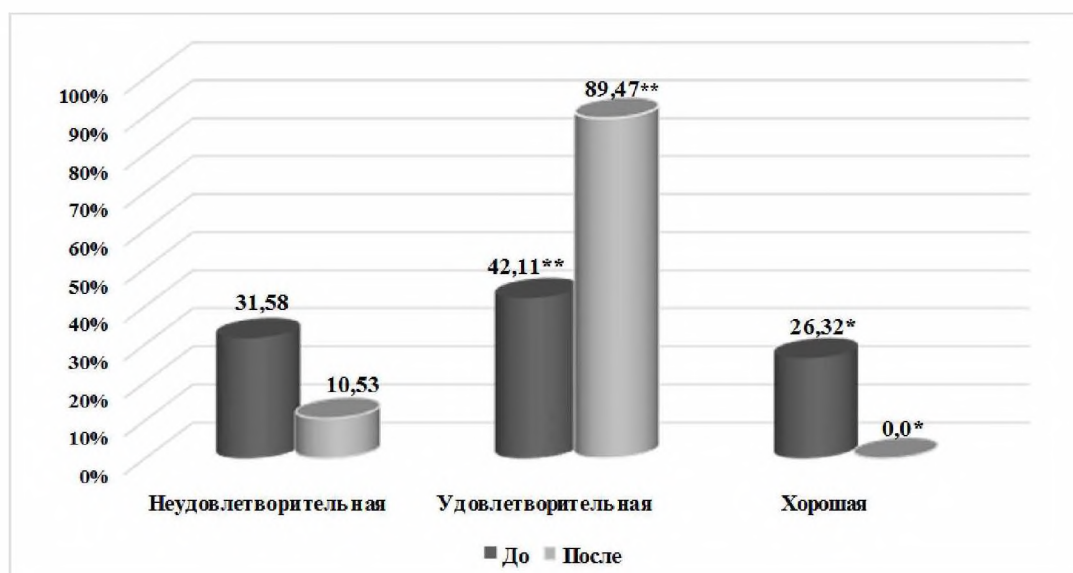


Рисунок 1. Резистентность СОПР в группе пациентов с кариозными поражениями до и после профессиональной гигиены полости рта: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – уровень значимости различий до и после профессиональной гигиены

Figure 1. Resistance of oral mucosa in patients with carious lesions before and after professional oral hygiene: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ – level of significance of differences before and after professional hygiene

У 100 % обследованных с заболеванием пародонта резистентность СОПР до проведения профессиональной гигиены оценивалась как «неудовлетворительная». После санации у $20,0 \pm 10,33$ % «неудовлетворительная» резистентность сохранилась. У большинства пациентов ($80,0 \pm 10,33$ %) резистентность СОПР улучшилась до «удовлетворительной» ($p < 0,001$; рис. 2).

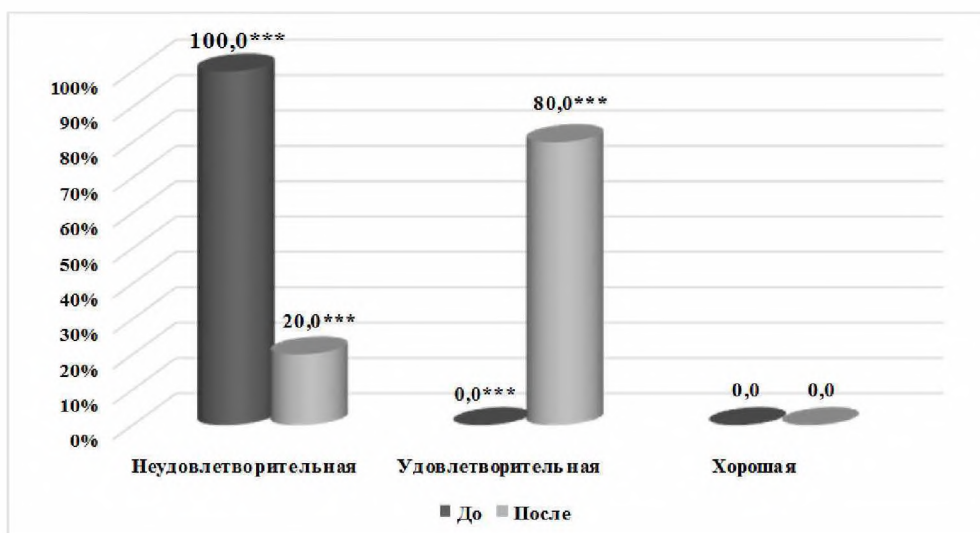


Рисунок 2. Резистентность СОПР в группе пациентов с пародонтитом до и после профессиональной гигиены полости рта: *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий до и после профессиональной гигиены
 Figure 2. Resistance of oral mucosa in patients with periodontitis before and after professional oral hygiene: *** $p < 0,001$ – level of significance of differences before and after professional hygiene

Показатели резистентности СОПР в группах с разной патологией существенно отличаются. В группе «Пародонтит» до проведения профессиональной гигиены у всех пациентов резистентность СОПР была неудовлетворительной, в группе «Кариес» – в $31,58 \pm 10,66$ % случаев ($p < 0,001$). Проведение профессиональной чистки в обеих группах привело к существенному улучшению показателей неспецифической резистентности. Тем не менее удельный вес пациентов, у которых проведенные процедуры не нормализовали данные показатели, в группе пациентов с пародонтитом в 2 раза выше, чем в группе с кариозными поражениями ($p > 0,05$). Возможно, это связано с более выраженным воздействием пародонтопатогенной микрофлоры на слизистую. При воспалении возрастает пул ареактивных – «функционально старых» клеток, не способных реагировать на стимулы, так как при хроническом пародонтите под влиянием воспалительного процесса функциональное состояние эпителиоцитов слизистой нарушается [28]. Нельзя пренебрегать и тем, что в группу «Пародонтит» вошли лица более старшего возраста, что тоже оказывает влияние на состояние местного иммунитета.

Гигиенические мероприятия оказали заметное положительное воздействие на уровень естественной колонизации клеток буккального эпителия и показатели РАМ, то есть на неспецифическую резистентность полости рта.

Для изучения состояния гуморальной защиты был определен суммарный уровень различных классов иммуноглобулинов в ротовой жидкости.

Исследование местного иммунитета обследуемых группы «Кариес» выявило существенные различия в концентрации антител до и после санации (табл. 3). До проведения процедуры профессиональной гигиены зафиксированы следующие показатели концентрации иммуноглобулинов: секреторный IgA – $0,026 \pm 0,005$ г/л; IgM – $0,034 \pm 0,008$ г/л; IgG – $0,030 \pm 0,005$ г/л. Для здоровых лиц соответствующие показатели составляют: IgA – $0,069 \pm 0,028$ г/л; IgM – $0,055 \pm 0,011$ г/л; IgG – $0,042 \pm 0,017$ г/л [29]. Через 5 дней после санации наблюдалось значительное повышение уровней иммуноглобулинов: IgA – $0,059 \pm 0,01$ г/л; IgM – $0,054 \pm 0,006$ г/л; IgG – $0,042 \pm 0,003$ г/л ($p < 0,001$). Эти показатели максимально приблизились к нормальным уровням.

Таблица 3. Концентрация различных классов иммуноглобулинов в составе ротовой жидкости до и после санации полости рта у пациентов группы «Кариес» (г/л; $M \pm \sigma$)

Table 3. The concentration of different classes of immunoglobulins in the oral fluid before and after oral sanitation in patients of the “Caries” group (g/L; $M \pm \sigma$)

Класс	Норма [29]	До санации	После санации	Уровень значимости изменений (до и после санации), p
IgA	$0,069 \pm 0,028$	$0,026 \pm 0,005$	$0,059 \pm 0,01$	$< 0,001$
IgM	$0,055 \pm 0,011$	$0,034 \pm 0,008$	$0,054 \pm 0,006$	$< 0,001$
IgG	$0,042 \pm 0,017$	$0,030 \pm 0,005$	$0,042 \pm 0,003$	$< 0,001$

При оценке состояния местного гуморального иммунитета у пациентов с патологией пародонта количество иммуноглобулинов классов А, М и G до санации было ниже нормальных показателей: секреторные IgA – $0,024 \pm 0,002$ г/л; IgM – $0,049 \pm 0,003$ г/л; IgG – $0,03 \pm 0,006$ г/л (табл. 4). Наиболее выраженные отклонения отмечены в содержании IgA – его концентрация до профессиональной чистки была в 3 раза ниже оптимальных значений. После проведения санации наблюдалось значительное повышение уровня иммуноглобулинов: IgA – $0,069 \pm 0,005$ г/л; IgM – $0,054 \pm 0,002$ г/л; IgG – $0,042 \pm 0,003$ г/л ($p < 0,001$).

Таблица 4. Концентрация различных классов иммуноглобулинов в составе ротовой жидкости до и после санации полости рта у пациентов группы «Периодонтит» (г/л, $M \pm \sigma$)

Table 4. The concentration of different classes of immunoglobulins in the oral fluid before and after oral sanitation in patients of the “Periodontitis” group (g/L, $M \pm \sigma$)

Класс	Норма [29]	До санации	После санации	Уровень значимости изменений (до и после санации), p
IgA	$0,069 \pm 0,028$	$0,024 \pm 0,002$	$0,069 \pm 0,005$	$< 0,001$
IgM	$0,055 \pm 0,011$	$0,049 \pm 0,003$	$0,054 \pm 0,002$	$< 0,001$
IgG	$0,042 \pm 0,017$	$0,03 \pm 0,006$	$0,042 \pm 0,003$	$< 0,001$

В обеих группах с разной стоматологической патологией после проведения профессиональной гигиены полости рта уровень всех классов антител увеличивается и достигает значений, характерных для здоровых людей. Нормализацию концентрации иммуноглобулинов можно связать со снижением количества основных кариесогенных и пародонтопатогенных микроорганизмов, многие из которых (*Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и др.) способны продуцировать Ig-протеазы, разрушающие иммуноглобулины ротовой жидкости [30, 31].

Более значимое увеличение концентрации IgA после санации в обеих группах (в 2,3–2,9 раз), вероятно, обусловлено тем, что IgA-димеры являются продуктом зрелых, высокодифференцированных эпителиоцитов, основная синтетическая роль которых – производство секреторного компонента [32]. Санация полости рта оказывает благотворный эффект на слизистую оболочку благодаря механическому удалению старых эпителиоцитов, что стимулирует пролиферацию новых метаболически активных клеток.

Таким образом, гигиенические мероприятия, снижая концентрацию микроорганизмов, повышают резистентность СОПР. Исследования других авторов также подтверждают нормализацию показателей местного иммунитета после проведения санации полости рта [16–18, 33].

Закключение. Воспалительные заболевания полости рта сопровождаются нарушениями иммунологической реактивности как на клеточном, так и на гуморальном уровнях.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать необходимость регулярного посещения стоматолога-гигиениста с профилактической целью. Проведение профессиональной чистки зубов приводит к нормализации показателей местного иммунного статуса без проведения дополнительной медикаментозной иммунокоррекции.

Реализация комплексной программы профилактики кариеса и заболеваний пародонта, включающая профессиональную гигиену полости рта, может существенно улучшить уровень стоматологического здоровья среди населения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Катола В. М., Комогорцева В. Е. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 117–122. doi: 10.12737/article_5b1a069e8a9318.69578013
2. Авдеева М. В., Самойлова И. Г., Щеглов Д. С. Патогенетические аспекты взаимосвязи инфекционных заболеваний ротовой полости с развитием и прогрессированием атеросклероза и возможности их комплексной профилактики // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4, № 3. С. 30–34.
3. Мамонтова Т. В., Веснина Л. Э., Кайдашев И. П. Микрофлора ротовой полости как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Украинский медицинский журнал. 2014. № 4 (102). С. 1–8.
4. Irfan M, Delgado R. Z. R., Frias-Lopez J. The Oral Microbiome and Cancer // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. 591088. doi: 10.3389/fimmu.2020.591088. PMID: 33193429; PMCID: PMC7645040.
5. Косюга С. Ю., Лекомцева О. В. Роль стоматологического просвещения в профилактике стоматологических заболеваний у школьников 14 лет // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 5–1. С. 113–118.
6. Николаев А. И., Цепов Л. М., Макеева И. М., Ведяева А. П. Профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта у взрослых. Москва: МЕДпресс-информ, 2018. 192 с.
7. Лукиных Л. М. Достижение и проблемы в профилактике и лечении кариеса в стадии белого пятна // Стоматология. 2013. № 2. С. 26.
8. Улитовский С. Б. Индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний. Москва: Медицинская книга, 2003. 292 с. EDN QLFCWN.
9. Паулина Ю. С. Преимущества контролируемой гигиены полости рта по системе iTOP // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2020. Т. 10, № 6. С. 187.
10. Кондратов А. И. Пути повышения эффективности санитарного просвещения в комплексной профилактике стоматологических заболеваний: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1990. 237 с.
11. Булгакова А. И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита // Пародонтология. 2002. № 1–2 (23). С. 55–59.
12. Ствольгин А. В., Казарина Л. Н., Кузин В. Б., Ловцова Л. В., Тепаев Д. В. Влияние лечебно-профилактической зубной пасты «мексидол Дент актив» на состояние местного иммунитета полости рта у лиц с хроническим катаральным гингивитом // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 1. С. 366. EDN HZRHTT.
13. Зубаирова Г. Ш., Булгакова А. И., Медведев Ю. А., Ефимов Г. Е., Валеев И. В., Кайданек Т. В. Изменения активности ряда гуморальных факторов иммунитета в полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом при лечении с локальным использованием пробиотика и иммуномодулятора // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т. 4, № 4. С. 39–42.
14. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите // Вестник науки и образования. 2020. № 14–4 (92). С. 35–40. doi: 10.24411/2312-8089-2020-11410.
15. Путнева А. С., Мищенко М. Н., Караваева Т. М., Мудров В. А., Максименя М. В., Дроздова А. М., Цыбиков Н. Н., Патеюк А. В. Взаимосвязь между уровнем 25(OH)D3 в крови, количеством противомикробных пептидов в ротовой жидкости и интенсивностью кариеса у молодых лиц // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 2. С. 62–68. doi: 10.20333/25000136-2022-2-62-68.
16. Лукиных Л. М., Китаева Е. В. Оценка показателей секреторного иммунитета полости рта при кариесе зубов у детей и подростков различного возраста // Dental forum. 2009. № 4. С. 23.
17. Ахкамова Т. М., Булгакова А. И., Медведев Ю. А., Валеев И. В. Состояние местного иммунитета ротовой полости в условиях комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита // Медицинский вестник Башкортостана. 2007. Т. 2, вып. 2. С. 83–86.
18. Konstanty-Kalandyk J., Kalandyk-Konstanty A., Kapelak B., Zarzecka J., Drwila R., Kieltyka A., Piątek J., Bartuś K., Sadowski J. Incomplete oral sanitation as a risk factor for elevated leucocytosis and postoperative infection // *Kardiologia Polska*. 2016. No. 74 (10). P. 1167–1173. doi: 10.5603/KP. a2016.0064. Epub 2016 May 10. PMID: 27160176.
19. Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 n 14-3/10/1-2819 «Методические рекомендации “Оказание медицинской помощи взрослому населению в центрах здоровья”» (вместе с методическими рекомендациями «Оказание медицинской помощи взрослому населению в центрах здоровья», утв. Минздравсоцразвитием России 23.04.2012). URL: sudact.ru/law/pismo-minzdravsotsrazvitiia-rossii-ot-05052012-n-14-3101-2819/.
20. Данилевский Н. Ф., Беленчук Т. А., Самойлов Ю. А. Определение неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта // Морфология. Республиканский межведомственный сборник. Киев: Здоровья, 1988. Вып. 2. С. 10–13.
21. Васильева Е. С. Основные аспекты диагностики и лечения поражений слюнных желез и органов полости рта у больных хроническим панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1995. 23 с.

22. Абаджиди М. А., Махрова Т. В., Маянская И. В., Заславская М. И., Строгова Ю. Ю., Маянский А. Н. Буккальные эпителиоциты как инструмент клиничко-лабораторных исследований. URL: <https://www.medicum.pnov.ru/nmj/2003/3-4/23.php>.
23. Петрушанко Т. А., Череда В. В., Лобань Г. А. Роль колонизационной резистентности полости рта в развитии кариеса // *Стоматология*. 2013. № 92 (1). С. 43–45.
24. Рацок М. М., Лукиных Л. М., Зеленова Е. Г. Индекс естественной колонизации буккального эпителия в клинике терапевтической стоматологии // *Нижегородский медицинский журнал*. 2003. Спец. вып.: Стоматология. С. 65–66.
25. Маянский А. Н., Абаджиди М. А., Маянская И. В., Заславская М. И., Махрова Т. В. Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 8. С. 31–34. EDN OIWZTB.
26. Полякова В. О., Пальцева Е. М., Крулевский В. А. Буккальный эпителий. Новые подходы к молекулярной диагностике социально-значимой патологии. Санкт-Петербург: Н-Л, 2015. 128 с.
27. McClure R., Massari P. TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 5. P. 386. doi: 10.3389/fimmu.2014.00386.
28. Лукова О. А., Заславская М. И., Махрова Т. В., Кропотов В. С., Китаева Е. В. Экспрессия toll-подобных и адгезивных рецепторов на эпителиальных клетках слизистой рта при пародонтите // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. № 65 (10). С. 645–648. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-645-648.
29. Тотолян А. А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // *Медицинская иммунология*. 1999. Т. 1, № 1–2. С. 75–108.
30. Губайдуллин А. Г., Туйгунов М. М., Булгаков, А. К., Савченко Т. А. Особенности патогенеза заболеваний пародонта, вызванных *Porphyromonas gingivalis*. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32628890_13178841.pdf.
31. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32628890_13178841.pdf.
32. Marshall A., Celentano A., Cirillo N., McCullough M., Porter S. Oral keratinocytes synthesize CTACK: A new insight into the pathophysiology of the oral mucosa // *Experimental Dermatology*. 2018. Vol. 27 (2). P. 207–210. doi: 10.1111/exd.13471. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29171092.
33. Inaba E., Uematsu H., Nishiyama Y., Watanabe H., Senpuku H. The role of anti-PAc (361-386) peptide SIgA antibody in professional oral hygiene of the elderly // *Gerodontology*. 2009. Vol. 26 (4). P. 259–267. doi: 10.1111/j.1741-2358.2009.00276.x. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19260991.

References

1. Katola V. M., Komogorceva V. E. The role of the oral microbiome in the development of inflammation and somatic pathology. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2018; 68: 117–122. doi: 10.12737/article_5b1a069e8a9318.69578013 (In Russ.).
2. Avdeeva M. V., Samoylova I. G., Shcheglov D. S. Pathogenetic aspects of the relationship of infectious diseases of the oral cavity with the development and progression of atherosclerosis and the possibility of their comprehensive prevention. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2012; 4 (3): 30–34 (In Russ.).
3. Mamontova T. V., Vesnina L. E., Kaydashev I. P. The microflora of the oral cavity as a factor in the development of diseases of the cardiovascular system. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal = Ukrainian Medical Journal*. 2014; 4 (102): 1–8 (In Russ.).
4. Irfan M., Delgado R. Z. R., Frias-Lopez J. The Oral Microbiome and Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2020. 11: 591088. doi: 10.3389/fimmu.2020.591088. PMID: 33193429; PMCID: PMC7645040.
5. Kosyuga S. Yu., Lekomtseva O. V. The role of dental education in the prevention of dental diseases in schoolchildren aged 14. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018; 5–1: 113–118 (In Russ.).
6. Nikolaev A. I., Tsepov L. M., Makeeva I. M., Vedyayeva A. P. Professional and individual oral hygiene in adults. Moscow: MEDpress-inform; 2018: 192 p. (In Russ.).
7. Lukinykh L. M. Achievements and problems in the prevention and treatment of caries in the white spot stage. *Stomatologiya = Dentistry*. 2013; 2: 26 (In Russ.).
8. Ulitovskiy S. B. Individual hygienic program for the prevention of dental diseases Moscow: Meditsinskaya kniga; 2003: 292 p. EDN QLFCWN (In Russ.).
9. Paulina Yu. S. Advantages of controlled oral hygiene according to the iTOP system. *Byulleten' meditsinskiykh internet-konferentsiy = Bulletin of medical Internet conferences*. 2020; 10 (6): 187 (In Russ.).
10. Kondratov A. I. Ways to increase the effectiveness of health education in the comprehensive prevention of dental diseases. Thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 1990: 237 p. (In Russ.).
11. Bulgakova A. I. Changes in the indicators of local immunity of the gums and oral cavity of patients in the treatment of chronic periodontitis. *Parodontologiya = Periodontology*. 2002; 1–2 (23): 55–59 (In Russ.).

12. Stvolynin A. V., Kazarina L. N., Kuzin V. B., Lovtsova L. V., Tepaev D. V. The effect of therapeutic and prophylactic toothpaste “mexidol Dent active” on the state of local immunity of the oral cavity in persons with chronic catarrhal gingivitis. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*. 2007; 8 (1): 366. EDN HZRHTT (In Russ.).
13. Zubairova G. Sh., Bulgakova A. I., Medvedev Yu. A., Efimov G. E., Valeev I. V., Kaydanek T. V. Changes in the activity of a number of humoral immunity factors in the oral cavity of patients with chronic generalized periodontitis during treatment with local use of probiotic and immunomodulatory. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2009; 4 (4): 39–42 (In Russ.).
14. Rizaev Zh. A., Nazarova N. Sh. The state of local immunity of the oral cavity in chronic generalized periodontitis. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*. 2020; 14–4 (92): 35–40. doi: 10.24411/2312-8089-2020-11410 (In Russ.).
15. Putneva A. S., Mishchenko M. N., Karavaeva T. M., Mudrov V. A., Maksimenya M. V., Drozdova A. M., Tsybikov N. N., Pateyuk A. V. The relationship between the level of 25(OH)D3 in the blood, the amount of antimicrobial peptides in the oral fluid and the intensity of caries in young people. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2022; 2: 62–68. doi: 10.20333/25000136-2022-2-62-68 (In Russ.).
16. Lukinykh L. M., Kitaeva E. V. Evaluation of indicators of secretory immunity of the oral cavity in dental caries in children and adolescents of various ages. *Dental Forum*. 2009; 4: 23 (In Russ.).
17. Akhkamova T. M., Bulgakova A. I., Medvedev Yu. A., Valeev I. V. The state of local immunity of the oral cavity in the conditions of complex therapy of chronic generalized periodontitis. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2007; 2 (2): 83–86 (In Russ.).
18. Konstany-Kalandyk J., Kalandyk-Konstanty A., Kapelak B., Zarzecka J., Drwila R., Kieltyka A., Piątek J., Bartuś K., Sadowski J. Incomplete oral sanitation as a risk factor for elevated leucocytosis and postoperative infection. *Kardiologia Polska*. 2016; 74 (10): 1167–1173. doi: 10.5603/KP.a2016.0064. Epub 2016 May 10. PMID: 27160176.
19. Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 05.05.2012 n 14-3/10/1-2819 “Metodicheskie rekomendatsii “Okazanie meditsinskoy pomoshchi vzrosloму naseleniyu v tseentrakh zdorov'ya” (vmeste s metodicheskimi rekomendatsiyami “Okazanie meditsinskoy pomoshchi vzrosloму naseleniyu v tseentrakh zdorov'ya”, utv. Minzdravsotsrazvitiem Rossii 23.04.2012) = Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 05.05.2012 N 14-3/10/1-2819 “Methodological recommendations “Provision of medical care to the adult population in health centers” (together with the methodological recommendations “Provision of medical care to the adult population in health centers”, approved by the Ministry of Health and Social Development of Russia on 23.04.2012). URL: sudact.ru/law/pismo-minzdravsotsrazvitiia-rossii-ot-05052012-n-14-3101-2819 (In Russ.).
20. Danilevsky N. F., Belenchuk T. A. Determination of non-specific resistance of the organism by the degree of activity of the reaction of adsorption of microorganisms by epithelial cells of the oral mucosa. *Morfologiya. Respublikanskiy mezhvedomstvennyy sbornik = Morphology. Republican interdepartmental collection*. Kyiv: Zdorov'ya; 1988; 2: 10–13 (In Russ.).
21. Vasilyeva E. S. Osnovnye aspekty diagnostiki i lecheniya porazheniy slyunnykh zhelez i organov polosti rta u bolnykh khronicheskim pankreatitom = Basic aspects of diagnostics and treatment of lesions of the salivary glands and oral cavity organs in patients with chronic pancreatitis. Abstract of dissertation of Candidate of Medical Sciences. Yekaterinburg; 1995: 23 p. (In Russ.).
22. Abadzhide M. A., Makhrova T. V., Mayanskaya I. V., Zaslavskaya M. I., Strogova Yu. Yu., Mayanskiy A. N. Bukkalnye epiteliotsity kak instrument kliniko-laboratorykh issledovaniy = Buccal epithelial cells as a tool of clinical and laboratory research. URL: <https://www.medicum.nnov.ru/nmj/2003/3-4/23.php> (In Russ.).
23. Petrushanko T. A., Chereda V. V., Loban' G. A. Role of oral cavity colonization resistance in dental caries development. *Stomatologiya = Stomatology*. 2013; 92 (1): 43–45 (In Russ.).
24. Ratsyuk M. M., Lukinykh L. M., Zelenova E. G. Index of natural colonization of buccal epithelium in the clinic of therapeutic dentistry. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal = Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2003; Dentistry: 65–66 (In Russ.).
25. Mayanskiy A. N., Abadzhide M. A., Mayanskaya I. V., Zaslavskaya M. I., Makhrova T. V. Reactivity of buccal epithelial cells: indication of local and general homeostasis disorders (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 2004; 8: 31–34. EDN OIWZTB. (In Russ.).
26. Polyakova V. O., Pal'tseva E. M., Krulevskiy V. A. Buccal epithelium. New approaches to the molecular diagnosis of socially significant pathology. *St. Petersburg: N-L*; 2015: 128 p. (In Russ.).
27. McClure R., Massari P. TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens. *Frontiers in Immunology*. 2014. 5: 386. doi: 10.3389/fimmu.2014.00386.
28. Lukova O. A., Zaslavskaya M. I., Makhrova T. V., Kropotov V. S., Kitaeva E. V. Expression of toll-like and adhesive receptors on epithelial cells of the oral mucosa in periodontitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (10): 645–648. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-645-648> (in Russ.).
29. Totolyan A. A. Modern approaches to the diagnosis of immunopathological conditions. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 1999; 1 (1–2): 75–108 (In Russ.).

30. Gubaidullin A. G., Tuigunov M. M., Bulgakov A. K., Savchenko T. A. Osobennosti patogenezа zаbolevaniy parodonta, vyzvannykh *Porphyromonas gingivalis* = Features of the pathogenesis of periodontal diseases caused by *Porphyromonas gingivalis*. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32628890_13178841.pdf (In Russ.).
31. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Ippolitov E. V. Parodontopatogennye bakterii – osnovnoy faktor vozniknoveniya i razvitiya parodontita = Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32628890_13178841.pdf (In Russ.).
32. Marshall A., Celentano A., Cirillo N., McCullough M., Porter S. Oral keratinocytes synthesize CTACK: A new insight into the pathophysiology of the oral mucosa. *Experimental Dermatology*. 2018; 27 (2): 207–210. doi: 10.1111/exd.13471. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29171092.
33. Inaba E., Uematsu H., Nishiyama Y., Watanabe H., Senpuku H. The role of anti-PAc (361-386) peptide SIgA antibody in professional oral hygiene of the elderly. *Gerodontology*. 2009; 26 (4): 259–267. doi: 10.1111/j.1741-2358.2009.00276.x. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19260991.

Информация об авторах

И. Т. Решетнева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Красноярский государственный медицинский университет имени В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: reshetnevaira@mail.ru;

Т. В. Рукосуева, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, Красноярский государственный медицинский университет имени В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: ru-ta@inbox.ru;

А. С. Афанасьева, кандидат медицинских наук, руководитель методического отдела компании «ПРО-ТЕКО», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alena-af@mail.ru;

И. А. Гроздев, стоматолог-хирург, Сосновоборская городская больница, Сосновоборск, Россия, e-mail: ilysgrosdos@mail.ru.

Information about the authors

I. T. Reshetnyova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Krasnoyarsk State Medical University named V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: reshetnevaira@mail.ru;

T. V. Rukosueva, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department, Krasnoyarsk State Medical University named V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: ru-ta@inbox.ru;

A. S. Afanas'eva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, PROTECO company group, St. Petersburg, Russia, e-mail: alena-af@mail.ru;

I. A. Grozdev, Dentist-Surgeon, Sosnovoborsk City Hospital, Sosnovoborsk, Russia, e-mail: ilysgrosdos@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 15.11.2023; одобрена после рецензирования 17.09.2024; принята к публикации 25.09.2024.

The article was submitted 15.11.2023; approved after reviewing 17.09.2024; accepted for publication 25.09.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.656

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-57-64

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА
ПЕРЕШЕЙКА, АМПУЛЫ И ВОРОНКИ МАТОЧНЫХ ТРУБ
У РОЖАВШИХ ЖЕНЩИН ПЕРВОГО И ВТОРОГО ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА**

Софья Витальевна Снигирева, Ирина Анатольевна Баландина,
Анатолий Александрович Баландин, Дмитрий Викторович Бородулин,
Анна Михайловна Некрасова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация. Во время углубленного анализа ведения пациентов старших возрастных групп из вида упускается другая, не менее важная категория населения – пациенты второго периода зрелого возраста. Упускать этот период жизни ни в коем случае нельзя, особенно в отношении лиц женского пола. Именно в этом возрастном периоде происходит процесс менопаузы, который предопределяет дальнейшую инволютивную перестройку репродуктивной системы в частности и всего организма в целом. Целесообразно изучить морфологическую динамику маточных труб, являющихся ключевым звеном женской репродуктивной системы. Цель – проанализировать в сравнительном аспекте параметры наружного диаметра перешейка, ампулы и воронки маточных труб у рожавших женщин первого и второго периодов зрелого возраста по данным секционного исследования и рассчитать корреляционную взаимосвязь. Исследование выполнено на аутопсийном материале в период 2018–2022 гг. Проведен анализ результатов морфометрии обеих маточных труб 49 рожавших женщин, умерших в возрасте 22–56 лет. В I группу было включено 26 женщин первого периода зрелого возраста (22–35 лет), во II группу – 23 женщины второго периода зрелого возраста (36–56 лет). Наружный диаметр воронки маточных труб определяли с помощью микрометра после их выделения из полости таза. Определив размер полуокружности трубы, рассчитывали их диаметр. Установлена тенденция к преобладанию параметров наружного диаметра маточных труб во втором периоде зрелого возраста по сравнению с представительницами первого периода зрелого возраста ($p > 0,05$). Так, наружный диаметр от первого периода зрелого возраста ко второму периоду в месте перешейка увеличивается на 4,5 % в правой маточной трубе и на 6,25 % в левой маточной трубе, в месте ампулы – на 1 и 0,7 % соответственно, а в месте воронки – на 3,1 и 4,2 % соответственно. Определяется тенденция к превалированию параметров в каждом исследуемом участке правой маточной трубы над аналогичными в левой ($p > 0,05$). Полученные в ходе секционного исследования аутопсийного материала результаты могут лечь в основу изучения возрастной анатомии маточных труб. Данные являются фундаментом для дальнейших клинических и морфологических исследований, а также обеспечивают понимание возрастных особенностей различных отделов маточных труб для применения этих сведений в практической медицине, например, при дифференциальной диагностике патологических состояний.

Ключевые слова: наружный диаметр, морфометрия, перешеек, ампула, воронка

Для цитирования: Снигирева С. В., Баландина И. А., Баландин А. А., Бородулин Д. В., Некрасова А. М. Сравнительный анализ параметров наружного диаметра перешейка, ампулы и воронки маточных труб у рожавших женщин первого и второго периодов зрелого возраста // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 57–64. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-57-64.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PARAMETERS OF THE EXTERNAL DIAMETER OF THE ISTHMUS, AMPULLA AND FUNNEL OF THE FALLOPIAN TUBES IN WOMEN GIVING BIRTH IN THE FIRST AND SECOND PERIODS OF ADULTHOOD

Sofia V. Snigireva, Irina A. Balandina,
Anatolii A. Balandin, Dmitrii V. Borodulin, Anna M. Nekrasova
E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract. During an in-depth analysis of the management of patients of older age groups, another equally important category of the population is overlooked – patients of the second period of adulthood. In no case should this period of life be missed, especially in relation to women. It is in this age period that the menopause process occurs, which determines the further involutive restructuring of the reproductive system in particular and the entire body as a whole. It is advisable to study the morphological dynamics of the fallopian tubes, which are a key link in the female reproductive system. Objective: in a comparative aspect, to analyze the parameters of the outer diameter of the isthmus, ampoule and funnel of the fallopian tubes in women who gave birth in the first and second periods of adulthood according to the sectional study and calculate the correlation relationship. The study was performed on autopsy material in the period 2018–2022, the analysis of the results of morphometry of both fallopian tubes of 49 deceased women who gave birth at the age of 22–56 years was carried out. Group I included 26 women of the first period of adulthood (22–35 years old), group II included 23 women of the second period of adulthood (36–56 years old). The outer diameter of the fallopian tube funnel was determined using a micrometer after their isolation from the pelvic cavity. Having determined the size of the semicircle of the pipe, their diameter was calculated. The tendency to the predominance of the parameters of the outer diameter of the fallopian tubes in the second period of adulthood in comparison with the representatives of the first period of adulthood ($p > 0.05$) has been established. Thus, the outer diameter from the first period of adulthood to the second period at the isthmus site increases by 4.5 % in the right fallopian tube and by 6.25 % in the left fallopian tube, at the ampoule site – by 1 and 0.7 %, respectively, and at the funnel site – by 3.1 and 4.2 %, respectively. The tendency to the prevalence of parameters in each studied section of the right fallopian tube over similar ones in the left ($p > 0.05$) is determined. The results obtained during the sectional examination of the autopsy material can form the basis for studying the age-related anatomy of the fallopian tubes. The data form the basis for further clinical and morphological studies, as well as provide an understanding of the age characteristics of various sections of the fallopian tubes for the application of this information in practical medicine, for example, in the differential diagnosis of pathological conditions.

Key words: outer diameter, morphometry, isthmus, ampulla, funnel

For citation: Snigireva S. V., Balandina I. A., Balandin A. A., Borodulin D. V., Nekrasova A. M. Comparative analysis of the parameters of the external diameter of the isthmus, ampulla and funnel of the fallopian tubes in women giving birth in the first and second periods of adulthood. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 57–64. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-57-64 (In Russ.).

Введение. Современные рекомендации Всемирной организации здравоохранения сводятся к тому, что средняя продолжительность жизни рассматривается как важнейший медико-демографический показатель состояния здоровья населения планеты [1]. Большая победа цивилизации – это обширный поток современных научных идей, позитивно влияющих на удлинение жизни среднестатистического гражданина как в развивающихся, так и в развитых странах. Широкий спектр технологий, позволяющий проводить сложные хирургические манипуляции, идеологическая уверенность у населения в пользу ведения здорового образа жизни, а главное – появление возможности ранней, доступной и высококачественной диагностики заболеваний за последние десятилетия значительно увеличили среднюю продолжительность жизни [1–3].

Сложившаяся ситуация диктует врачам-клиницистам разработку особых подходов к пациентам пожилого и старческого возраста в связи с их крайней уязвимостью перед болезнями [4–6]. Однако во время углубленного анализа ведения пациентов старших возрастных групп из виду упускается другая, не менее важная категория населения – пациенты второго периода зрелого возраста.

Упускать этот период ни в коем случае нельзя, особенно для лиц женского пола. Именно в этом возрастном периоде происходит процесс менопаузы, который предопределяет дальнейшую инволютивную перестройку репродуктивной системы в частности и всего организма в целом [7]. Более того, проведенные ранее исследования выявили начальные морфофункциональные изменения органов и тканей у пациентов среднего возраста, что может негативно влиять на реабилитационный прогноз при оказании медицинской помощи [8–11].

Возвращаясь к актуальности темы начальных изменений репродуктивной системы, на наш взгляд, целесообразно изучить морфологическую динамику маточных труб – одно из ключевых составляющих этой системы. Эволюционно они приобрели важнейшую функцию транспортировки яйцеклетки в матку для дальнейшего ее оплодотворения. Отдельно стоит заметить, что это не «примитивный канал» между маткой и яичником, а полноценный орган, претерпевающий структурные и функциональные изменения в ответ на изменения гормонального фона [12, 13].

Цель: проанализировать в сравнительном аспекте параметры наружного диаметра перешейка, ампулы и воронки маточных труб у рожавших женщин первого и второго периодов зрелого возраста по данным секционного исследования и рассчитать корреляционную взаимосвязь.

Материалы и методы исследования. Работа проведена в танатологическом отделении ГКУЗ ПК «Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы». Исследование, которое базировалось на анализе результатов морфометрического исследования обеих маточных труб 49 рожавших женщин, умерших в возрасте 22–56 лет, проводили в период 2018–2022 гг.

Получено разрешение ЛЭК ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 13 от 21.12.2016 г. и протокол № 10 от 27.11.2019 г.) в рамках комплексной научной темы «Исследование строения и структуры органов репродуктивной системы женщины на этапах постнатального онтогенеза».

В I группу были включены 26 умерших первого периода зрелого возраста (22–35 лет), во II группу – 23 умерших второго периода зрелого возраста (36–56 лет).

Критерии включения: отсутствие патологии органов репродуктивной системы; причина смерти, не связанная с повреждениями живота и таза; длина тела женщин – 160–175 см; индекс массы тела – 20–25 кг/м²; нормальная форма таза.

Наружный диаметр рассчитывали по формуле:

$$l = 2\pi R,$$

где R – радиус окружности;

l – длина окружности;

π – число, равное 3,14.

Статистический анализ выполняли с использованием программы “Microsoft Excel” (2016). В каждом исследовании проводили по 3 измерения. Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), максимального и минимального значений, вариационного коэффициента, медианы. Достоверными считали отличия при $p < 0,01$. Для оценки зависимости рассчитывали коэффициент корреляции методом Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные о параметрах наружного диаметра маточных труб рожавших женщин представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Наружный диаметр маточных труб рожавших женщин в первом периоде зрелого возраста (мкм, $n = 26$)
Table 1. The outer diameter of the fallopian tubes of women who gave birth in the first period of adulthood (mkm, $n = 26$)

Отдел маточной трубы	Труба	$M \pm m$	max	min	σ	Cv	Me
Перешеек	правая	6,60 ± 0,05	7,0	6,1	0,24	0,01	6,6
	левая	6,40 ± 0,05	7,0	6,0	0,26	0,01	6,4
Ампула	правая	6,61 ± 0,01	6,9	6,3	0,04	0,58	6,6
	левая	6,50 ± 0,01	6,9	6,2	0,05	0,70	6,5
Воронка	правая	9,80 ± 0,06	10,3	9,2	0,32	0,01	9,8
	левая	9,50 ± 0,07	10,2	9,0	0,35	0,01	9,5

Максимальный показатель наружного диаметра маточной трубы установлен у женщин второго периода зрелого возраста в месте воронки правой маточной трубы. Его величина составляет $10,1 \pm 0,07$ мкм. Минимальный показатель, равный $6,4 \pm 0,05$ мкм, выявлен у женщин в первом периоде зрелого возраста в области перешейка левой маточной трубы.

Таблица 2. Наружный диаметр маточных труб рожавших женщин во втором периоде зрелого возраста (мкм, $n = 23$)
 Table 2. The outer diameter of the fallopian tubes of women who gave birth in the second period of adulthood (mkm, $n = 23$)

Отдел маточной трубы	Труба	$M \pm m$	max	min	σ	Cv	Me
Перешеек	правая	$6,90 \pm 0,05$	7,4	6,5	0,24	0,01	6,9
	левая	$6,80 \pm 0,06$	7,4	6,4	0,30	0,01	6,8
Ампула	правая	$6,68 \pm 0,01$	6,9	6,2	0,05	0,72	6,8
	левая	$6,55 \pm 0,01$	6,8	6,0	0,05	0,80	6,7
Воронка	правая	$10,10 \pm 0,07$	10,7	9,6	0,32	0,01	10,0
	левая	$9,90 \pm 0,06$	10,5	9,5	0,28	0,01	9,9

В ходе исследования была установлена тенденция к преобладанию параметров наружного диаметра маточных труб во втором периоде зрелого возраста по сравнению с представительницами первого периода зрелого возраста. Так, показатели наружного диаметра увеличиваются от первого периода зрелого возраста ко второму в местах перешейка на 4,5 % в правой маточной трубе и на 6,25 % в левой маточной трубе, в местах ампулы на 1 и 0,7 % соответственно, в местах воронки на 3,1 и 4,2 % соответственно. Кроме того, определяется тенденция к превалированию параметров в каждом исследуемом участке правой маточной трубы над аналогичными в левой ($p > 0,05$).

Обсуждение. Тенденция к увеличению параметров наружного диаметра всех трех изучаемых отделов маточных труб, на наш взгляд, объясняется еще достаточно высокой концентрацией эстрогенов в организме во втором периоде зрелого возраста, так как в работах, посвященных возрастным особенностям, выявлено уменьшение наружного диаметра к старческому возрасту [14]. Эстрон, эстрадиол и эстриол – основные женские половые гормоны стероидной группы, активно синтезирующиеся в яичниках и гораздо в менее высоких концентрациях – жировой ткани. Соотношение их концентрации по отношению друг к другу не является стабильным на протяжении жизни женщины. Так, эстрадиол является наиболее преобладающим гормоном у женщин в периоде менопаузы, в то время как в постменопаузе повышается концентрация гормона эстрогена. Эстриол по сравнению с предыдущими гормонами играет «главную скрипку» в период беременности женщины, так как его синтезируют клетки плаценты [15]. Функцию гормонов эстрогенного ряда нельзя описать одним словом «вазодилатация». Как показывают работы последних лет [15, 16], эстрогены являются непосредственными участниками ремоделирования сосудистого русла репродуктивной системы, активно формируя «с ноля» маточно-плацентарное кровообращение. Причем объем крови, проходящей через русло маточно-плацентарного кровотока к концу последнего триместра беременности, увеличивается более чем в 10 раз по отношению к показателям начала беременности. Эта качественная морфофункциональная адаптация со стороны материнского организма к вынашиванию плода необходима для успешного протекания беременности с точки зрения благополучия как эмбриона, так и матери [16]. Такое активное кровоснабжение благотворно влияет и на ткани маточных труб, что приводит к увеличению их наружного диаметра к среднему возрасту и началу менопаузы. Более того, этот процесс является системным, так как и перешеек, и ампула с воронкой претерпевают изменения с тенденцией к увеличению своего наружного диаметра. При расчете корреляционных взаимосвязей между параметрами перешейка и ампулы ($\rho = 0,897$), перешейка и воронки ($\rho = 0,902$) выявлена прямая высокая корреляционная взаимосвязь, подтверждающая, что морфологические изменения на протяжении маточной трубы происходят одновременно, а ее анатомическая конфигурация как органа не претерпевает изменений.

Рассмотрим выявленную анатомическую асимметрию.

В ранее проведенных исследованиях на органах репродуктивной системы выявлена их асимметричность по лево-правой оси [17]. Ученые, занимающиеся вопросами асимметрии биологических организмов, объясняют данный феномен генетическим воздействием в ходе длительного эволюционного пути позвоночных. Так, лево-правая асимметрия появляется филогенетически во всем животном мире достаточно рано, ученые наблюдают ее уже у представителей круглых червей и некоторых насекомых, не говоря о таких высокоорганизованных представителях, как птицы и млекопитающие. Лево-правая ось формируется еще во время внутриутробного развития человека, однако чуть несколько позже, чем переднезадняя и дорсовентральная оси. Свою лепту в формирование асимметрии по лево-правой оси вносит внутренняя и функциональная асимметрия головного мозга. Интегрируясь в работу внутренних органов, мозг регулирует их деятельность на клеточно-молекулярном уровне. Так, уже во время эмбриональной закладки у человека левое легкое имеет три доли, а правое – всего две, печень локализуется в правом подреберье, а большая ее доля аналогичным образом находится с правой стороны даже

относительно внутренней симметрии этого органа. Даже сердце, будучи непарным органом, также демонстрирует лево-правую асимметрию в организме человека. Так, его верхушка расположена слева, а аорта соединена с левым желудочком, соответственно, стенка миокарда значительно толще аналогичных параметров правых отделов органа. Интересно то, что в разнообразном животном мире встречаются «радикальные» формы лево-правой асимметрии: например, у птиц яичник локализуется исключительно слева, а змеи имеют по обыкновению единственное легкое справа. Отдельно отметим способы формирования асимметрии внутри организма. Первый способ затрагивает непарные органы, присутствующие в единичном экземпляре, которые закладываются на стадии эмбриогенеза по срединной линии, а впоследствии претерпевают значительные морфологические изменения, например, образование петель кишечника, что приводит к смещению органа от срединной оси. Второй способ заключается в односторонней регрессии, примером которой может служить ремоделирование сердечно-сосудистой системы человека. Третий способ касается органов, изначальная закладка которых в эмбриогенезе подразумевала билатеральную симметрию, как, например, матка с маточными трубами. Впоследствии обе стороны от срединной оси органа подвергаются различному увеличению и ветвлению в зависимости от той самой интеграции асимметричного мозга или особенностей строения микроциркуляторного русла [18–21]. Вопросы нейроанатомической асимметрии мозга остаются в значительной степени неизвестными для современных ученых. Хотя гены, которые асимметрично экспрессируются в коре головного мозга человека, были идентифицированы, биологическую значимость такой асимметрии еще только предстоит выяснить. Наибольшее понимание развития асимметрии головного мозга было получено в результате исследований рыбок данио, чей вид характеризуется выраженной анатомической асимметрией эпиталамуса. Их эпиталамус состоит из двусторонних хабенулярных ядер и непарного комплекса шишковидной железы. Хабенулярные ядра образуют своеобразную лимбическую проводящую систему в мозге рыбок данио, чья функция заключается в соединении структур конечного мозга (передний мозг) с брыжеечным мозгом (средний мозг). Сама шишковидная железа локализуется по срединной линии, выполняя роль биологических «светочувствительных часов», которые выделяют мелатонин в зависимости от времени суток. Парапинеальная область в мозге рыбок данио смещена влево от срединной линии и выходит исключительно на дорсальную ямку с левой стороны. В результате такого анатомического расположения левая и правая дорсальные ямки получают асимметричные сигналы из таких же морфологических асимметричных нейронных цепей, что обуславливает определенное поведение. Так, например, поведенческая реакция страха у рыбок данио зависит от расторможения нейронных структур левого полушария на межпредсердное ядро их среднего мозга. Функциональная и анатомическая асимметрия существует также и между полушариями коры головного мозга человека. Ученые объясняют, что таким образом различные когнитивные функции латерализуются [20]. Особенно ярко выраженность асимметрии мозга проявляется в языковой системе. Другие асимметрично организованные когнитивные системы мозга включают слуховую обработку и поведение, зрительно-пространственное восприятие, а также системы, обеспечивающие локомоторные движения, что выражается в право- или леворукости. Асимметричен и гиппокамп. Так, синаптическое распределение рецепторов NMDA в гиппокампе взрослого человека асимметрично между структурами левого и правого полушарий, а также между апикальными и базальными дендритами отдельных нейронов. По мнению ученых, лево-правая асимметрия гиппокампа может быть необходима для пространственного обучения и запоминания [9, 19, 20]. За последние 20 лет с момента первого открытия экспрессируемых генов, отвечающих за лево-правую асимметрию, в нашем понимании асимметрии в мире живого произошел существенный прогресс. Теперь мы также в значительной степени осознаем ключевую роль ресничек в нарушении симметрии у многих животных, роль и регуляцию асимметричной узловой передачи сигналов, клеточную основу асимметричного морфогенеза многих внутренних органов. Так, на ранней стадии эмбриогенеза выделяют два типа ресничек: подвижные и неподвижные. Клетки в центральной области формирования эмбриона имеют подвижные реснички, для которых характерны вращательные движения по часовой стрелке (если смотреть на эти движения с вентральной стороны) [20].

Заключение. Полученные в ходе секционного исследования аутопсийного материала результаты расширяют знания о возрастной анатомии маточных труб. Данные являются фундаментом для дальнейших клинических и морфологических исследований, а также обеспечивают понимание возрастных особенностей различных отделов маточных труб для применения этих сведений в практической медицине, например, при дифференциальной диагностике патологических состояний.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Соян Ш. Ч. Продолжительность жизни как индикатор качества жизни населения // Природные ресурсы, среда и общество. 2021. Т. 11, № 3. С. 42–46. doi: 10.24412/2658-4441-2021-3-42-46.
2. Цапак Т. А., Клярская И. Л., Кривой В. В., Иськова И. А. Здоровый образ жизни как определяющий фактор продолжительности жизни // Крымский терапевтический журнал. 2020. № 2. С. 69–75.
3. Aburto J. M., Villavicencio F., Basellini U., Kjærgaard S., Vaupel J. W. Dynamics of life expectancy and life span equality // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2020. Vol. 117, no. 10. P. 5250–5259. doi: 10.1073/pnas.1915884117.
4. Баландин А. А., Баландина И. А., Панкратов М. К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 3. С. 461–465.
5. Чичкова М. А., Завьялов Б. Г., Чичков Ю. М., Козлова О. С., Чичков А. М., Кадиев Г. М. Влияние коморбидной патологии и клинико-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 1. С. 101–107.
6. Тихонова Н. В., Олохова Е. А., Веселова О. Ф., Мысик М. Ю., Житомирова Л. А. Влияние нарушения сна на состояние здоровья и особенности фармакотерапии у пациентов пожилого возраста // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, № 3. С. 47–58.
7. Velez M. P., Alvarado B. E., Rosendaal N., da Câmara S. M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C. M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging // Menopause. 2019. Vol. 26, no. 9. P. 958–965. doi: 10.1097/GME.0000000000001362.
8. Байтлесова Н. К., Горелов А. А., Румба О. Г. Диагностика соматического состояния женщин-преподавателей вузов, относящихся ко второму периоду зрелого возраста // Экономические и гуманитарные исследования регионов. 2012. № 4. С. 9–14.
9. Баландин А. А., Баландина И. А., Железнов Л. М. Анатомические характеристики таламусов человека по данным магнитно-резонансной томографии в первом и втором периодах зрелого возраста // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). 2021. Т. 5, № 3. С. 5–9. doi: 10.17116/operhirurg202150315.
10. Jeuken R. M., van Hugten P. P. W., Roth A. K., Ufuk Tan Timur, Boymans T. A. E. J., van Rhijn L. W., Bugbee W. D., Emans P. J. A Systematic Review of Focal Cartilage Defect Treatments in Middle-Aged Versus Younger Patients // Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 2021. Vol. 9, no. 10. P. 23259671211031244. doi: 10.1177/23259671211031244.
11. Bellard A. M., Cornelissen P. L., Mian E., Cazzato V. The ageing body: contributing attitudinal factors towards perceptual body size estimates in younger and middle-aged women // Archives of Women's Mental Health. 2021. Vol. 24, no. 1. P. 93–105. doi: 10.1007/s00737-020-01046-8.
12. Hwang T. S., Song J. Morphometrical changes of the human uterine tubes according to aging and menstrual cycle // Annals of Anatomy. 2004. Vol. 186, no. 3. P. 263–269. doi:10.1016/S0940-9602(04)80014-1.
13. Tiourin E., Velasco V. S., Rosales M. A., Sullivan P. S., Janzen D. M., Memarzadeh S. Tubal Ligation Induces Quiescence in the Epithelia of the Fallopian Tube Fimbria // Reproductive Sciences. 2015. Vol. 22, no. 10. P. 1262–1271. doi: 10.1177/1933719115574345.
14. Баландина И. А., Некрасова А. М., Баландин А. А. Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 6. С. 857–862. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006.
15. Denver N., Khan Sh., Homer N. Z. M., MacLean M. R., Andrew R. Current strategies for quantification of estrogens in clinical research // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2019. Vol. 192, no. 105373. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.022.
16. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21, no. 7. P. 2592. doi: 10.3390/ijms21072592.

17. Talukdar H., Sahu S. K. A morphological study on fallopian tube // *International Journal of Anatomy and Research*. 2016. Vol. 4, no. 4. P. 3066–3071. doi: 10.16965/ijar.2016.403.
18. Баландин А. А., Железнов Л. М., Баландина И. А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021. Т. 41, № 2. С. 101–105. doi: 10.18699/SSMJ20210214.
19. Катерлина И. Р., Изранов В. А., Соловьева И. Г., Рымар О. Д., Насонова Н. В., Абрамов В. В. Межполушарная асимметрия головного мозга и морфологическая асимметрия щитовидной железы // *Вестник Новосибирского государственного университета*. 2010. Т. 8, № 1. С. 129–132.
20. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proceedings of the Japan Academy // Physical and Biological Sciences. Series B*. 2020. Vol. 96, no. 7. P. 273–296. doi:10.2183/pjab.96.021.
21. Tena T. C., Burkhalter M. D., Philipp M. Left-right asymmetry in the light of TOR: An update on what we know so far // *Biology of the Cell*. 2015. Vol. 107, no. 9. P. 306–318. doi: 10.1111/boc.201400094.

References

1. Soyán Sh. Ch. Life expectancy as an indicator of the quality of life of the population. *Prirodnye resursy, sreda i obshchestvo = Natural Resources, Environment and Society*. 2021; 11 (3): 42–46. doi: 10.24412/2658-4441-2021-3-42-46 (In Russ.).
2. Tsapyak T. A., Klyaritskaya I. L., Krivoy V. V., Is'kova I. A. Healthy lifestyle as a determinant of life expectancy. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*. 2020; 2: 69–75 (In Russ.).
3. Aburto J. M., Villavicencio F., Basellini U., Kjærgaard S., Vaupel J. W. Dynamics of life expectancy and life span equality. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2020; 117 (10): 5250–5259. doi: 10.1073/pnas.1915884117.
4. Balandin A. A., Balandina I. A., Pankratov M. K. Efficacy of treatment of elderly patients with craniocerebral trauma complicated by subdural haematoma. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2021; 34 (3): 461–465 (In Russ.).
5. Chichkova M. A., Zav'yalov B. G., Chichkov Yu. M., Kozlova O. S., Chichkov A. M., Kadiev G. M. The influence of comorbid pathology and clinical prognostic factors on myocardial infarction outcomes in elderly and elderly patients. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2019; 14 (1): 101–107 (In Russ.).
6. Tikhonova N. V., Olokhova E. A., Veselova O. F., Mysik M. Yu., Zhitomirova L. A. Impact of sleep disturbance on health status and pharmacotherapy in elderly patients. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2020; 15 (3): 47–58 (In Russ.).
7. Velez M. P., Alvarado B. E., Rosendaal N., da Câmara S. M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C. M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2019; 26 (9): 958–965. doi: 10.1097/GME.0000000000001362.
8. Baytlesova N. K., Gorelov A. A., Rumba O. G. Diagnosis of the somatic state of female university teachers belonging to the second period of adulthood. *konomicheknie i gumanitarnye issledovaniya regionov = Regional Economic and Humanitarian Studies*. 2012; 4: 9–14 (In Russ.).
9. Balandin A. A., Balandina I. A., Zheleznov L. M. Anatomical characteristics of the human thalamus according to magnetic resonance imaging in the first and second periods of adulthood. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskiy nauchnyy zhurnal) = Operative Surgery and Clinical Anatomy (Pirogov Scientific Journal)*. 2021; 5 (3): 5–9. doi: 10.17116/operhirurg202150315 (In Russ.).
10. Jeuken R. M., van Hugten P. P. W., Roth A. K., Ufuk Tan Timur, Boymans T. A. E. J., van Rhijn L. W., Bugbee W. D., Emans P. J. A Systematic Review of Focal Cartilage Defect Treatments in Middle-Aged Versus Younger Patients. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2021; 9 (10): 23259671211031244. doi: 10.1177/23259671211031244.
11. Bellard A. M., Cornelissen P. L., Mian E., Cazzato V. The ageing body: contributing attitudinal factors towards perceptual body size estimates in younger and middle-aged women. *Archives of Women's Mental Health*. 2021; 24 (1): 93–105. doi: 10.1007/s00737-020-01046-8.
12. Hwang T. S., Song J. Morphometrical changes of the human uterine tubes according to aging and menstrual cycle. *Annals of Anatomy*. 2004; 186 (3): 263–269. doi:10.1016/S0940-9602(04)80014-1.
13. Tiourin E., Velasco V. S., Rosales M. A., Sullivan P. S., Janzen D. M., Memarzadeh S. Tubal Ligation Induces Quiescence in the Epithelia of the Fallopian Tube Fimbria. *Reproductive Sciences*. 2015; 22 (10): 1262–1271. doi: 10.1177/1933719115574345.
14. Balandina I. A., Nekrasova A. M., Balandin A. A. Morphological differences in the ampulla of the fallopian tube in young and old age. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2021; 34 (6): 857–862. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006 (In Russ.).
15. Denver N., Khan Sh., Homer N. Z. M., MacLean M. R., Andrew R. Current strategies for quantification of estrogens in clinical research. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019; 192 (105373). doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.022.
16. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (7): 2592. doi: 10.3390/ijms21072592.
17. Talukdar H., Sahu S.K. A morphological study on fallopian tube. *International Journal of Anatomy and Research*. 2016; 4: 3066–3071. doi: 10.16965/ijar.2016.403.

18. Balandin A. A., Zheleznov L. M., Balandina I. A. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 101–105. doi: 10.18699/SSMJ20210214 (In Russ.).
19. Katerlina I. R., Izranov V. A., Solovieva I. G., Rymar O. D., Nasonova N. V., Abramov V. V. Functional asymmetry of brain hemispheres and morphological asymmetry of thyroid gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin Of Novosibirsk State University*. 2010; 8 (1): 129–132 (In Russ.).
20. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proceedings of the Japan Academy. Physical and biological sciences. Series B*. 2020; 96 (7): 273–296. doi:10.2183/pjab.96.021.
21. Tena T. C., Burkhalter M. D., Philipp M. Left-right asymmetry in the light of TOR: An update on what we know so far. *Biology of the Cell*. 2015; 107 (9): 306–318. doi: 10.1111/boc.201400094.

Информация об авторах

С. В. Снигирева, методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: snigirevasofy@yandex.ru;

И. А. Баландина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: balandina_ia@mail.ru;

А. А. Баландин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: balandinnauka@mail.ru;

Д. В. Бородулин, кандидат медицинских наук, заместитель начальника бюро по экспертной деятельности, Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Пермь, Россия, e-mail: d_borodulin_perm@mail.ru;

А. М. Некрасова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: aspirant-nekrasova@yandex.ru.

Information about the authors

S. V. Snigireva. Methodologist, E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: snigirevasofy@yandex.ru;

I. A. Balandina. Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: balandina_ia@mail.ru;

A. A. Balandin. Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: balandinnauka@mail.ru;

D. V. Borodulin. Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Bureau, Perm Regional Bureau of Forensic Medicine, Perm, Russia, d_borodulin_perm@mail.ru;

A. M. Nekrasova, Assistant, E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: aspirant-nekrasova@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 24.07.2023; одобрена после рецензирования 21.08.2024; принята к публикации 29.08.2024.

The article was submitted 24.07.2023; approved after reviewing 21.08.2024; accepted for publication 29.08.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.98:579.841.11(597)

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-65-72

**ИНФОРМАТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ ЛАТЕКС-АГГЛЮТИНАЦИИ
ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОГЕННЫХ БУРКХОЛЬДЕРИЙ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МИКРОСКОПИИ И СИСТЕМЫ ВИДЕОЦИФРОВОЙ
РЕГИСТРАЦИИ**

Дмитрий Михайлович Фролов, Екатерина Владимировна Пименова,
Ирина Борисовна Захарова, Анатолий Трофимович Яковлев

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить возможности применения аппаратного анализа для регистрации результатов реакции латекс-агглютинации при выявлении патогенных буркхольдерий. Латексный диагностикум был подготовлен на основе мелиоидозных моноклональных антител по разработанной ранее методике. Учет результатов реакции латекс-агглютинации осуществляли с использованием инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System” (“Nikon”, Япония), а также системы «Эксперт-Лаб» (ЗАО «ЭкоЛаб», Россия) с применением технологий видеодигитального анализа. Полученные результаты объективной оценки реакции латекс-агглютинации были проверены с применением статистических методов анализа данных при помощи программного обеспечения “STATISTICA 12” (“Statsoft”, США). Использование приборной базы на основе инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse” для визуального учета микроагглютинации позволило повысить чувствительность метода реакции латекс-агглютинации до $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Видеодигитальный анализ на аппаратно-программном комплексе «Эксперт-Лаб» дает количественную оценку сканированного изображения результатов агглютинации, что делает возможным проведение статистического анализа полученных данных. Объективная информация о наличии или отсутствии агглютинации фиксируется, при помощи системного программного обеспечения сопоставляются численные значения интенсивности и характера реакции латекс-агглютинации между образцами и контролями. Появляется возможность сохранять протоколы и изображения исследования, архивировать полученные данные исследуемых проб биоматериала, вызывающих подозрение на наличие возбудителей мелиоидоза и сапа. Таким образом, применение инвертированного микроскопа и видеодигитальной системы «Эксперт-Лаб» для объективной оценки реакции латекс-агглютинации при поиске патогенных буркхольдерий позволяет повысить чувствительность реакции латекс-агглютинации, задокументировать и заархивировать полученные результаты, а также обеспечивает возможность проведения внутрилабораторного контроля качества исследований.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, реакция латекс-агглютинации, видеодигитальный анализ, сап, мелиоидоз, моноклональные антитела

Для цитирования: Фролов Д. М., Пименова Е. В., Захарова И. Б., Яковлев А. Т. Информативность реакции латекс-агглютинации для серологической диагностики патогенных буркхольдерий при использовании микроскопии и системы видеодигитальной регистрации // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 65–72. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-65-72.

INFORMATION VALUE OF LATEX TEST FOR PATHOGENIC BURKHOLDERIA SEROLOGICAL DIAGNOSTICS USING MICROSCOPY AND VIDEO DIGITAL RECORDING SYSTEM

Dmitriy M. Frolov, Ekaterina V. Pimenova, Irina B. Zakharova, Anatoliy T. Yakovlev
Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

Abstract. Objective: the purpose of the work is assessment of the possibility of using instrumental assay to record the results of the latex test in the detection of pathogenic burkholderia. Monoclonal based latex agglutination test was prepared according to a previously developed technique. The latex agglutination test results were obtained using a “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System microscope”, as well as the video-digital hardware-software complex “Expert-lab”. The results of an objective assessment of the latex agglutination test were obtained using statistical analysis. The use of “Nikon Eclipse” microscope for visual accounting of microagglutination increased the sensitivity of the latex test to $1 \cdot 10^7$ CFU/ml. The “Expert-lab” make arrangements for quantitative assessment of the scanned image of the latex test results, which makes it possible to determine the threshold values for discrimination between positive and negative samples. Objective information about the presence or absence of agglutination is recorded. Numerical values of the latex test intensity between samples and controls are compared using system software. Also we can a possibility to save protocols and images of the study, to archive the obtained data. The use of “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System” microscope for visual recording of the results and on the “Expert-lab” video digital system for objective evaluation of data when searching for pathogenic burkholderia allows us to document and to archive the data obtained, to conduct in-laboratory quality control of studies and increase the sensitivity of the latex-agglutination reaction.

Key words: laboratory diagnostics, latex agglutination test, video digital registration, glanders, melioidosis, monoclonal antibody

For citation: Frolov D. M., Pimenova E. V., Zakharova I. B., Yakovlev A. T. Information value of latex test for pathogenic burkholderia serological diagnostics using microscopy and video digital recording system. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 65–72. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-65-72 (In Russ.).

Введение. Патогенные буркхольдерии способны вызывать тяжелые заболевания человека и животных, среди них наиболее значимыми являются возбудители особо опасных инфекций мелиоидоза и сапа (*Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei*), обладающие высокой степенью генетического сродства, но все же отличающиеся по ряду биологических свойств (адаптационный потенциал, экологическая пластичность).

Современная лабораторная диагностика инфекционных болезней включает в себя большой спектр исследований, направленных на выявление как непосредственно возбудителей, их маркеров (ДНК/РНК или антигенов), так и антител к ним [1]. Чрезвычайно важным фактором является время от момента поступления пробы до выдачи окончательного лабораторного результата, поскольку экспресс-выявление маркеров играет важную роль в определении стратегии адекватной терапии с целью благополучного исхода заболевания в целом.

В схеме лабораторной диагностики мелиоидоза и сапа регламентированы методы ускоренного выявления возбудителей с помощью целого ряда тестов (метод флуоресцирующих антител – МФА, реакция непрямой гемагглютинации – РНГА, реакция коагглютинации – РКОА, реакция агглютинации – РА) [1]. При этом если пробирочную реакцию агглютинации проводят с целью определения титра антител, то для индикации микроорганизмов наиболее целесообразно использовать вариант реакции на стекле, при которой учет результатов вместо суток проводят в течение нескольких минут [2].

Суспензионные агглютинационные тесты относятся к простым и доступным серологическим методам обнаружения возбудителей инфекционных болезней, широко применяемым в лабораторной диагностике [3–6]. В качестве носителей иммуноглобулинов при производстве диагностических препаратов используются различные субстраты биологического или синтетического происхождения. В частности, в реакции латекс-агглютинации (РЛА) для выявления мелиоидозного антигена полимерные частицы нагружают специфическими антителами поли- или моноклонального происхождения, в результате чего образуется агглютинационная решетка, видимая глазом.

Вместе с этим одним из недостатков РЛА считается отсутствие автоматизированной объективной оценки результатов, а, следовательно, невозможность архивировать полученные данные, проводить ретроспективный анализ и контроль качества выполняемых исследований. Однако в последнее время тенденция по внедрению цифровых технологий в лабораторную практику привела к разработке систем видеоцифрового анализа и для агглютинационных тестов, которые предоставляют возможность объективизации и документирования полученной информации [7–14].

В данной работе рассмотрена возможность применения световой микроскопии с инвертируемым изображением и аппаратной видеоцифровой системы (ВЦС) «Эксперт-Лаб» (ЗАО «Эколаб», Россия) для оценки результатов РЛА. При выполнении работы использовали инвертированный микроскоп для определения микроагглютинации на дне лунки планшета для иммунологических реакций и сканирующую систему для регистрации видимой глазом агглютинации на поверхности 12-луночной пластины. ВЦС дает возможность получить первичное изображение всех исследуемых образцов, а программное обеспечение позволяет контрастировать, увеличивать размер агглютината и сопоставлять объективное цифровое значение результатов РЛА, характеризующее интенсивность реакции.

Цель: оценить возможности применения аппаратного анализа для регистрации результатов реакции латекс-агглютинации при выявлении патогенных буркхолдерий.

Материалы и методы исследования. В работе использовали штаммы возбудителей сапа и мелиоидоза, а также близкородственных культур из коллекции ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора». Перед постановкой опытов лиофильно высушенные бактериальные клетки из ампул высевали на чашки с питательными средами, рекомендуемыми для каждого вида. В исследование было взято 4 штамма *B. pseudomallei* (57576, С-141, 100, 134), 2 – *B. mallei* (10230, В-120) и *Pseudomonas aeruginosa* PAO-1 как гетерологичный микроорганизм. Работу проводили на обеззараженных в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» культурах бактерий.

Диагностикум суспензионный латексный мелиоидозный конструировали по разработанной ранее методике с использованием в качестве носителя специфических антител монодисперсного акролеина, окрашенного родамином Ж, с диаметром частиц от 0,8 до 1,1 мкм и активными альдегидными группами на поверхности (ГНЦ ИБХ РАН, Москва) [15].

РЛА проводили путем смешивания экспериментального препарата с опытными и контрольными образцами в соотношении 1 : 1. В качестве отрицательного контроля использовали 0,9 % раствор NaCl (рН 7,2 ± 0,2), а положительного – взвесь штамма *B. pseudomallei* 611083 ($1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл). Учет результатов осуществляли через 8–10 мин. при периодическом покачивании.

Постановку РЛА выполняли в двух вариантах: в 96-луночном планшете для иммунологических реакций с плоским дном и 12-луночной пластине из инертного пластика. Учет результатов РЛА осуществляли визуально с использованием инвертированного микроскопа “Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System” (“Nikon”, Япония) и на системе «Эксперт-Лаб» (ЗАО «Эколаб», Россия) с последующей программной обработкой сканированного изображения. Бактериальные взвеси исследуемых штаммов брали в концентрациях $1 \cdot 10^9$, $1 \cdot 10^8$ и $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения “STATISTICA 12” (“Statsoft”, США) с применением метода ящичных диаграмм (box plot diagram) и критерия Краскела – Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение. В работе использовали микроскопический способ учета результатов РЛА и видеоцифровой анализ в системе «Эксперт-Лаб».

Микроскопический способ учета результатов РЛА. Общепринято агглютинационные тесты учитывать визуально по 4-крестовой схеме, при этом положительная реакция сопровождается образованием видимых крупных, средних или мелких агрегатных частиц на прозрачном фоне, а при отрицательном результате смесь в лунке остается равномерно мутной. Известно, что ускоренные серологические исследования (МФА) не обладают чувствительностью, сравнимой с твердофазным иммуноферментным анализом (до $1 \cdot 10^4$). Однако, принимая во внимание, что работа с микроорганизмами I–II групп патогенности проводится в условиях бокса биологической безопасности, возможность применения специального оборудования ограничивается и увеличивается время пробоподготовки для общепринятых методов (МФА, твердофазный иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция).

Поэтому РЛА на стекле за счет простоты выполнения позволяет в короткий срок (8–10 мин.) и с достаточно высокой специфичностью получить предварительный результат. Однако с учетом его малой чувствительности (до 10^8 КОЕ/мл) возникла необходимость повысить этот показатель с помо-

щью микроскопийного учета результатов РЛА. Для этого постановку реакции производили в 96-луночной планшете для иммунологических реакций с плоским дном. Общий объем смеси в лунке составил 40 мкл, а визуальный учет микроагглютинации проводили с использованием инвертированного микроскопа "Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System". В итоге положительный результат фиксировали во всех лунках, содержащих *B. pseudomallei* и *B. mallei* с концентрацией бактериальных клеток $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Полученные фотоизображения микроагглютинации представлены на рисунке 1.

Таким образом, клетки микроорганизмов *B. pseudomallei* и *B. mallei* в РЛА образуют хорошо различимые конгломераты с многочисленными зонами просветления по всему полю зрения.

Видеоцифровой анализ результатов РЛА в системе «Эксперт-Лаб». В качестве объективного приборного регистрирующего компонента РЛА была использована видеоцифровая система «Эксперт-Лаб», которая состоит из сканера и программного обеспечения для анализа изображения. Для каждого исследования создается протокол, в котором можно задавать и редактировать параметры оценки, контрастировать и увеличивать изображение конкретной или всех лунок пластины. Также производится расчет и численное выражение результата РЛА в условных единицах агглютинации с одновременным выводом цветовой схемы, обозначающей контроли, положительную и отрицательную реакции агглютинации (рис. 2).

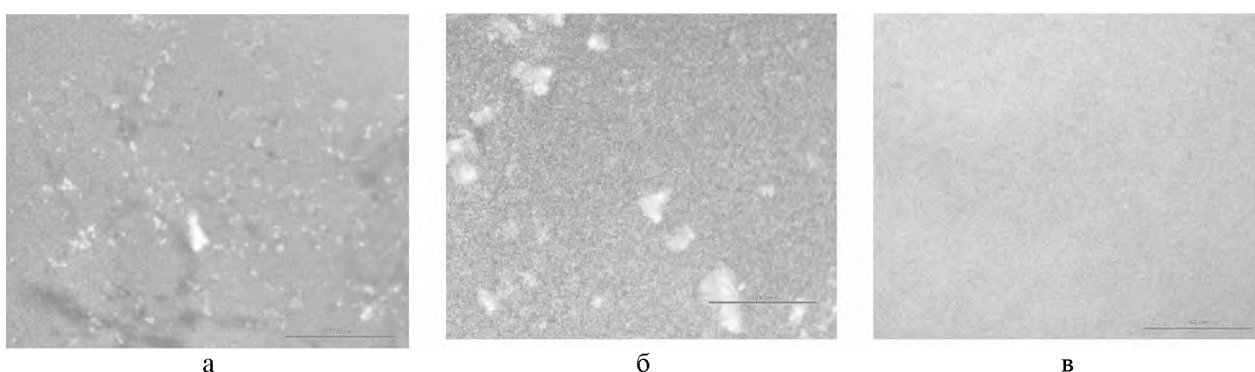


Рисунок 1. Результаты визуального учета микроагглютинации на микроскопе "Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System" (ув. $\times 40$): а – *B. mallei*; б – *B. pseudomallei*; в – отрицательный контроль
Figure 1. Visual microagglutination, documented on the "Nikon Eclipse TE 2000-U HMC/System microscope" (zoom 40): A – *B. mallei*; Б – *B. pseudomallei*; В – control

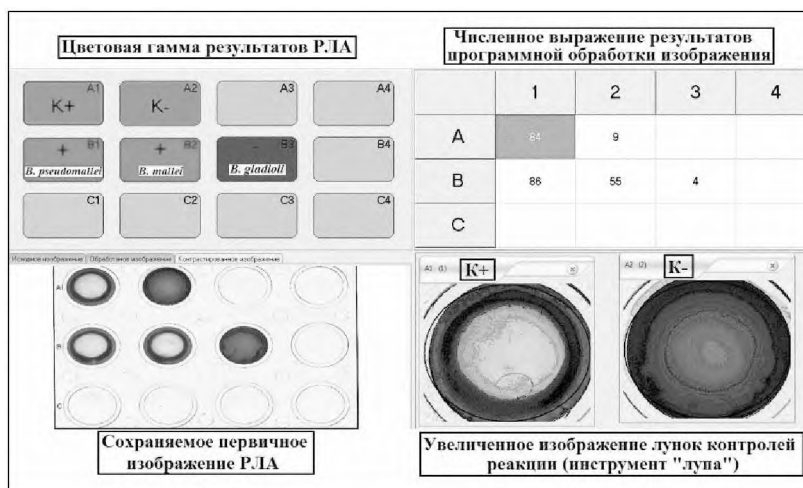


Рисунок 2. Фрагменты интерфейса видеоцифровой системы «Эксперт-Лаб»
Figure 2. Video-digital hardware-software complex "Expert-lab" interface

Постановку реакции производили на 12-луночной пластине с общим объемом смеси 200 мкл. Для лучшей визуализации процесса реакции агглютинации латекса использовали опытные образцы бактериальных взвесей в концентрации $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл.

Система «Эксперт-Лаб» позволяет самостоятельно определить количество лунок для исследования, задать площадь в лунке для вычисления значения параметра (агглютинация, интенсивность, оп-

тическая плотность) и пороговое значение. При этом архивирование изображений позволяет накапливать результаты в базе данных и оценивать возможные ошибки. Несомненным преимуществом ВЦС «Эксперт-Лаб» является возможность количественно оценивать результаты РЛА и определять пороговые значения для дискриминации положительных и отрицательных образцов биоматериала.

Статистическая обработка результатов объективного анализа РЛА на «Эксперт-Лаб». Отсканированное изображение лунок планшета, в которых осуществлялась постановка РЛА, при помощи программного обеспечения «Эксперт-Лаб» автоматически обчисляет и присваивает каждому опытному и контрольному образцу числовое значение, выражаемое в условных единицах агглютинации. Средние значения показателя агглютинации исследуемых образцов, определяемые после программного анализа, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Средние значения показателя условных единиц агглютинации исследуемых образцов ($n = 10$)
Table 1. The average value of sample's agglutination AU ($n = 10$)

К +	К –	Штамм						
		<i>B. pseudomallei</i>				<i>B. mallei</i>		<i>P. aeruginosa</i>
		57576	C-141	134	100	10230	B-120	PAO-1
47 ± 5.3	7.4 ± 1.4	51.1 ± 5.7	180.4 ± 19.6	58.3 ± 5.8	90.6 ± 14	228.7 ± 28.1	88.9 ± 13	8.7 ± 3.28

Чтобы определить, какие статистические тесты необходимо использовать – параметрические или непараметрические, были проанализированы выборки и произведена оценка нормальности распределения среднего значения исследуемого параметра образцов путем построения ящичных диаграмм (box plot diagram; рис. 3).

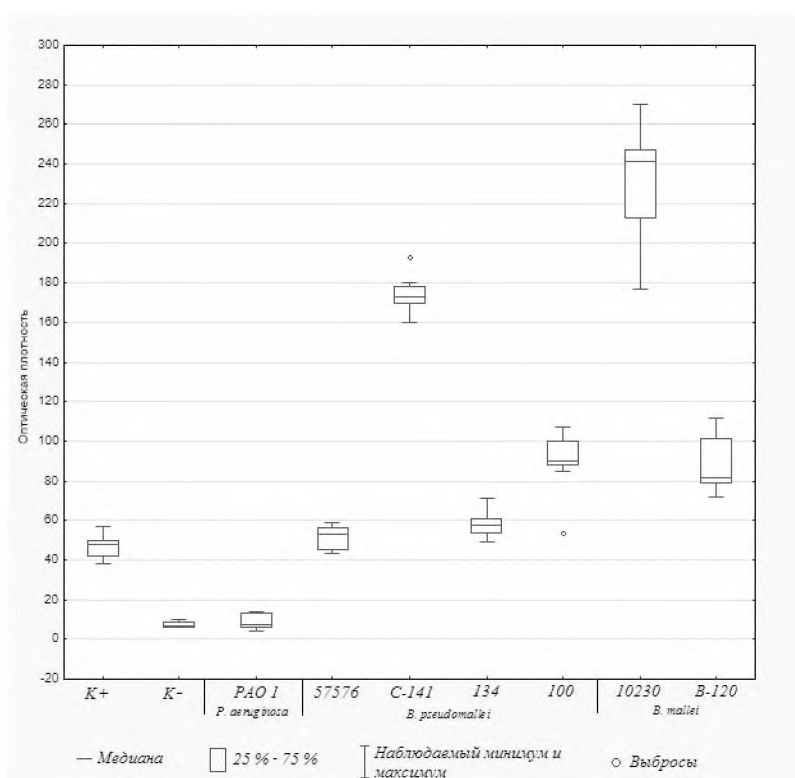


Рисунок 3. Ящичные диаграммы распределения среднего значения исследуемого параметра образцов в РЛА
Figure 3. Box plot diagram of the average samples parameter in latex test

Из диаграммы видно, что средние значения показателя в подгруппах распределены ненормально (несимметричное расположение «усов», медианы смещены от центра нижнего и верхнего процентилля), поэтому для оценки достоверности полученных результатов применяли непараметрические тесты. Сравнение проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса, который является альтернативой межгрупповому дисперсному анализу и используется для сравнения данных, проверяя нулевую гипотезу, согласно которой различные выборки были взяты из одного и того же распределения.

Для статистической проверки сформировали 5 групп сравнения:

- 1 группа – положительный и отрицательный контроли;
- 2 группа – положительный контроль и все опытные образцы *B. pseudomallei* / *B. mallei*;
- 3 группа – отрицательный контроль и все опытные образцы буркхольдерий;
- 4 группа – положительный контроль и *P. aeruginosa*;
- 5 группа – отрицательный контроль и *P. aeruginosa*.

Для каждой группы была сформулирована нулевая гипотеза (H0) – среднее значение показателя агглютинации в условных единицах сравниваемых выборок принадлежат одной генеральной совокупности, и альтернативная (H1) с обратным утверждением. Сводная таблица 2 с уровнем значимости нулевых гипотез каждой группы представлена ниже.

Таблица 2. Уровень значимости нулевой гипотезы в сравниваемых группах
Table 2. Significance level of the null hypothesis in the compared groups

Группы	Уровень значимости, <i>p</i>	Опровержение H0
1 группа – К + / К -	0,0001	да
2 группа – К + / <i>B. pseudomallei</i> ; <i>B. mallei</i>	0,00001	да
3 группа – К - / <i>B. pseudomallei</i> ; <i>B. mallei</i>	0,00001	да
4 группа – К + / <i>P. aeruginosa</i>	0,002	да
5 группа – К - / <i>P. aeruginosa</i>	0,5123	нет

Уровень значимости отражает возможность отвергнуть H0 и принять альтернативную гипотезу, поэтому из всех сформированных групп только в 5 группе (К - / *P. aeruginosa*) было представлено недостаточно аргументаций, чтобы утверждать, что средние значения не принадлежат одной генеральной совокупности.

Закключение. Проведенный статистический анализ показал, что среднее значение условных единиц агглютинации контрольных и опытных образцов принадлежат к собственным генеральным совокупностям и достоверно различаются между собой. Группа «К - / *P. aeruginosa*» не имела достаточных оснований для отвержения утверждения, что эти значения не принадлежат одной совокупности, то есть данные из этих групп подчиняются одной закономерности распределения средних величин. Этот факт не снижает информативность РЛА для положительных образцов и даже в какой-то мере подтверждает достоверность отрицательных образцов, содержащих клеточные взвеси, поскольку отрицательный контроль представляет собой стерильный физиологический раствор.

Таким образом, использование инвертированного микроскопа позволяет повысить чувствительность анализа реакции латекс-агглютинации для визуального учета до $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл, а применение видеоцифровой системы анализа «Эксперт-Лаб» объективизировать результаты реакции за счет применения программных средств обработки изображения, задокументировать и заархивировать полученные данные, а также и осуществить внутрिलाбораторный контроль качества исследований.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство / ред.: Г. Г. Онищенко, В. В. Кутырев. Москва: Шико, 2013. 560 с.
2. Lau S. K., Sridhar S., Ho C. C., Chow W. N., Lee K. C., Lam C. W., Yuen K. Y., Woo P. C. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future // *Experimental biology and medicine* (Maywood, N. J.). 2015. Vol. 240 (6). P. 742–751. doi: 10.1177/1535370215583801.

3. Козлов А. В. Аналитические возможности методов латекс-агглютинации // Terra Medica. 2005. № 1 (6). С. 11–19.
4. Жарникова И. В., Жданова Е. В., Жарникова Т. В., Старцева О. Л., Курчева С. А., Геогджаян А. С., Семирчева А. А., Кошкидько А. Г., Гаркуша Ю. Ю. Сравнительная характеристика биотехнологии получения эритроцитарных и латексных диагностикумов для выявления возбудителя туляремии // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю. А. Овчинникова. 2019. Т. 15 (4). С. 27–31.
5. Хлынцова А. Е., Лунева Н. М., Белова Е. В., Дятлов И. А., Шемякин И. Г. Разработка и испытания диагностикума на основе моноклональных антител для определения спор возбудителя сибирской язвы в реакции латекс-агглютинации // Проблемы особо опасных инфекций. 2011. Т. 4 (110). С. 71–75.
6. Волина Е. Г., Шкарлат П. Е., Яшина Н. В., Прокопов Н. И., Верховский О. А. Применение диагностической латексной тест-системы для обнаружения антигенов лептоспир в крови экспериментально инфицированных животных // Вестник Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Сер.: Медицина. 2000. Т. 3. С. 31–34.
7. Стериополо Н. А., Старовойтова Т. А., Зайко В. В., Маргынкина Л. П., Калачева О. С., Кутвицкий В. А., Тугалуков А. Е., Волошук С. Г., Венгеров Ю. Ю., Тогузов Р. Т. Видеоцифровая система Эксперт-Лаб для регистрации и объективизации результатов латекс-агглютинационных тестов в формате 96-луночного планшета // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. Т. 9. С. 37.
8. Мажукин Н. В., Марданлы С. Г., Туголуков А. Е. Универсальный аппаратно-программный комплекс «Эксперт-Лаб» для регистрации и интерпретации результатов диагностических лабораторных исследований // Медицинский алфавит. 2016. Т. 19 (282). С. 42.
9. Kitao K., Norisuye T. Latex agglutination analysis by novel ultrasound scattering techniques // Ultrasonics. 2022. Vol. 119. P. 106581. doi: 10.1016/j.ultras.2021.106581.
10. Gupta S., Sklavounos A. A., Dahmer J., Yong A. K. C., Mohammed A. A. Machine learning to automate the visual interpretation of chemical agglutination tests // 2022 IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communications Workshops and Other Affiliated Events. Pisa, Italy, 2022. P. 230–235. doi: 10.1109/PerComWorkshops53856.2022.9767280.
11. Luo Y., Joung H. A., Esparza S., Rao J., Garner O., Ozcan A. Quantitative particle agglutination assay using mobile holographic imaging and neural networks // CLEO: Applications and technology. 2022. DOI.org/10.1364/CLEO_AT.2022.Ath2I.5.
12. Oyamada Y., Ozuru R., Masuzawa T., Miyahara S., Nikaido Y., Obata F., Saito M., Villanueva S. Y. A. M., Fujii J. A machine learning model of microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis // PloS One. 2021. Vol. 16 (11). e0259907. doi: 10.1371/journal.pone.0259907.
13. Park C., Ngo H., Lavitt L. R., Karuri V., Bhatt S., Lubell-Doughtie P., Shankar A.H., Ndwiga L., Osoti V., Wambua J. K. The design and evaluation of a mobile system for rapid diagnostic test interpretation // Proceedings of the ACM on interactive mobile wearable and ubiquitous technologies. 2021. Vol. 5 (1). P. 1–26. doi: 10.1145/3448106.
14. Старовойтова Т. А., Стериополо Н. А., Зайко В. В., Венгеров Ю. Ю. Латексная агглютинация с видеоцифровой регистрацией: повышение диагностической значимости традиционного метода // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. Vol. 2. P. 7–13.
15. Фролов Д. М., Тетерятникова Н. Н., Вуй Т. Л., Захарова И. Б., Храпова Н. П. Разработка теста латекс-агглютинации для выявления патогенных буркхольдерий и его апробация в эндемичных регионах Вьетнама // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. Т. 4. С. 133–138. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-133-138.

References

1. Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh bolezney. Prakticheskoe rukovodstvo = Laboratory diagnosis of dangerous infectious diseases. Practical guide. Ed. by G. G. Onishchenko, V. V. Kutyrev. Moscow: Shiko; 2013: 560 p.
2. Lau S. K., Sridhar S., Ho C. C., Chow W. N., Lee K. C., Lam C. W., Yuen K. Y., Woo P. C. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.). 2015; 240 (6): 742–751. doi: 10.1177/1535370215583801.
3. Kozlov A. V. Analytical capabilities of latex agglutination methods. Terra Medica. 2005; 1 (6): 11–19.
4. Zharnikova I. V., Zhdanova E. V., Zharnikova T. V., Startseva O. L., Kurcheva S. A., Geogjayan A. S., Semircheva A. A., Koshkidko A. G., Garcusha Yu. Yu. Comparative characteristics of biotechnology for the production of erythrocyte and latex diagnosticums to identify the causative agent of tularemia. Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii imeni Yu. A. Ovchinnikova = Bulletin of Biotechnology and Physico-Chemical Biology named after Yu. A. Ovchinnikov. 2019; 15 (4): 27–31.
5. Khlyntseva A. E., Luneva N. M., Belova E. V., Dyatlov I. A., Shemyakin I. G. Development and testing of monoclonal antibodies-based diagnostic preparation for *Bacillus anthracis* spores' detection using latex agglutination method. Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections. 2011; 4 (110): 71–75.
6. Volina E. G., Shkarlat P. E., Yashina N. V., Procopov N. I., Verkhovsky O. A. Diagnostic latex test-system for detecting of leptospira antigens in blood samples of experimentally infected animals and its using. Vestnik

Rossiyskogo universiteta druzhby narodov imeni Patriza Lumumby. Seriya "Meditsina" = RUDN Journal of Medicine. 2000; 3: 31–34.

7. Sterbpolo N. A., Starovoitova T. A., Zaiko V. V., Martynkina L. P., Kalacheva O. S., Kutvitsky V. A., Tugolukov A. Ye., Voloshchuk S. G., Vengerov Yu. Yu., Toguzov R. T. Expert-lab videodigital system for recording and making an objective assessment of the results of latex-agglutination tests in a 96-well plate. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007; 9: 37.

8. Mazhukin N. V., Mardanly S. G., Tugolukov A. E. Universal hardware-software complex 'Expert-lab' for registration and interpretation of results of diagnostic laboratory tests. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2016; 19 (282): 42.

9. Kitao K., Norisuye T. Latex agglutination analysis by novel ultrasound scattering techniques. *Ultrasonics*. 2022; 119: 106581. doi: 10.1016/j.ultras.2021.106581.

10. Gupta S., Sklavounos A. A., Dahmer J., Yong A. K. C., Mohammed A. A. Machine learning to automate the visual interpretation of chemical agglutination tests. 2022 IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communications Workshops and Other Affiliated Events. Pisa, Italy; 2022: 230–235. doi: 10.1109/PerComWorkshops53856.2022.9767280.

11. Luo Y., Joung H. A., Esparza S., Rao J., Garner O., Ozcan A. Quantitative particle agglutination assay using mobile holographic imaging and neural networks. *CLEO: Applications and technology*. 2022: DOI.org/10.1364/CLEO_AT.2022.Ath2I.5.

12. Oyamada Y., Ozuru R., Masuzawa T., Miyahara S., Nikaido Y., Obata F., Saito M., Villanueva S. Y. A. M., Fujii J. A machine learning model of microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *PloS One*. 2021. Vol. 16 (11). e0259907. doi: 10.1371/journal.pone.0259907.

13. Park C., Ngo H., Lavitt L. R., Karuri V., Bhatt S., Lubell-Doughtie P., Shankar A. H., Ndwiga L., Osoti V., Wambua J. K. The design and evaluation of a mobile system for rapid diagnostic test interpretation. *Proceedings of the ACM on interactive mobile wearable and ubiquitous technologies*. 2021; 5 (1): 1–26. doi: 10.1145/3448106.

14. Starovojtova T. A., Steriopolu N. A., Zayko V. V., Vengerov Yu. Yu. The latex agglutination with video digital registration: the enhancement of diagnostic significance of conventional technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 2: 7–13.

15. Frolov D. M., Teteryatnikova N. N., Bui T. L., Zakharova I. B., Khrapova N. P. Development of a Latex Agglutination Test for Detecting Pathogenic Burkholderia and its Approbation in the Endemic Regions of Vietnam. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 4: 133–138. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-133-138.

Информация об авторах

Д. М. Фролов, научный сотрудник лаборатории иммунологии, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-5025-0791, e-mail: frodm86@yandex.ru;

Е. В. Пименова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-8632-203X, e-mail: ekaterina-304@mail.ru;

И. Б. Захарова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенных буркхольдерий, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-7808-7658, e-mail: zib279@gmail.com;

А. Т. Яковлев, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-2974-1497, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Information about the authors

D. M. Frolov, Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-5025-0791, e-mail: frodm86@yandex.ru;

E. V. Pimenova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-8632-203X, e-mail: ekaterina-304@mail.ru;

I. B. Zakharova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-7808-7658, e-mail: zib279@gmail.com;

A. T. Yakovlev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-2974-1497, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Статья поступила в редакцию 02.10.2023; одобрена после рецензирования 04.07.2024; принята к публикации 12.07.2024.

The article was submitted 02.10.2023; approved after reviewing 04.07.2024; accepted for publication 12.07.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 617.726:617.753.2-085.457-053.2
doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-73-79

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ НА АККОМОДАЦИЮ ФЕНИЛЭФРИНА
В СРАВНЕНИИ С КОМБИНАЦИЕЙ ТРОПИКАМИДА И ФЕНИЛЭФРИНА
У ДЕТЕЙ С МИОПИЕЙ СЛАБОЙ СТЕПЕНИ**

Дмитрий Муталифович Ярмамедов, Оксана Муталифовна Ярмамедова
Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Аннотация. Сегодня во всем мире отмечается стремительный рост количества детей с миопией, в том числе высокой степени, что, несомненно, ведет к дальнейшей инвалидизации населения. В большей степени эта проблема актуальна для развивающихся и развитых стран. Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности влияния на аккомодационный аппарат глаза инстилляций фенилэфрина в сравнении с комбинацией тропикамида и фенилэфрина у детей с миопией слабой степени. Проанализированы результаты обследования двух групп детей при первичном осмотре и после реализации курса медикаментозной терапии в течение 1 месяца. Рассмотрены следующие показатели: некоррегированная острота зрения, показатель сферической коррекции, авторефрактометрия, запас относительной аккомодации, объем относительной аккомодации и объем абсолютной аккомодации. В первую группу вошли 76 детей (152 глаза), которым проводили инстилляцию фенилэфрина 2,5 % 1 раз в день в течение 1 месяца. Во второй группе, включавшей в себя 24 ребенка (48 глаз), проводили инстилляцию тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5 % 1 раз в день в течение 1 месяца. При анализе полученных данных выявлена положительная динамика: улучшение некоррегированной остроты зрения, уменьшение показателя сферической коррекции, необходимой для достижения максимальной корригированной остроты зрения. В обеих исследуемых группах возросли запасы относительной аккомодации, объем относительной и абсолютной аккомодации. Однако данные, полученные при исследовании второй группы, свидетельствуют о более выраженном эффекте комбинации препаратов в сравнении с использованием фенилэфрина 2,5 % на динамику изменения анализируемых показателей.

Ключевые слова: миопия, аккомодация, фенилэфрин, тропикамид, детская офтальмология

Для цитирования: Ярмамедов Д. М., Ярмамедова О. М. Анализ эффективности влияния на аккомодацию фенилэфрина в сравнении с комбинацией тропикамида и фенилэфрина у детей с миопией слабой степени // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 73–79. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-73-79.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE EFFECT ON ACCOMMODATION
OF PHENYLEPHRINE IN COMPARISON WITH THE COMBINATION OF TROPICAMIDE
AND PHENYLEPHRINE IN CHILDREN WITH MILD MYOPIA**

Dmitiy M. Yarmamedov, Oksana M. Yarmamedova
Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Abstract. At the moment there is a rapid increase in the number of children with myopia, including high degree, which undoubtedly leads to further disability of the population. This problem is more relevant for developing and developed countries. Purpose of the study: to carry out a comparative analysis of the

effectiveness of the effect of phenylephrine instillations on the accommodative apparatus of the eye in comparison with the combination of tropicamide and phenylephrine in children with mild myopia. The study analyzed the results of examination of 2 groups of children. At the initial examination, as well as after a course of drug therapy for 1 month. The following parameters were evaluated: determination of uncorrected visual acuity, spherical correction index, autorefractometry, relative accommodation reserve, relative accommodation volume and absolute accommodation volume. In the first group, which included 76 children (152 eyes), phenylephrine 2.5 % injections were performed once a day for 1 month. In the second group, which included 24 children (48 eyes), tropicamide 0.8 % in combination with phenylephrine 5 % 1 time a day for 1 month was administered. The analysis of the obtained data revealed positive dynamics to the improvement of uncorrected visual acuity, reduction of the index of spherical correction required to achieve the maximum corrected visual acuity. The reserves of relative accommodation, the volume of relative and absolute accommodation in both studied groups increased. However, the data obtained in the study of the second group, where the effect of tropicamide 0.8% in combination with phenylephrine 5% in the form of instillations was investigated.

Key words: myopia, accommodation, phenylephrine, tropicamide, pediatric ophthalmology

For citation: Yarmamedov D. M., Yarmamedova O. M. Analysis of the effectiveness of the effect on accommodation of phenylephrine in comparison with the combination of tropicamide and phenylephrine in children with mild myopia. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 73–79. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-73-79 (In Russ.).

Введение. Во всем мире наблюдается тенденция к стремительному росту распространенности миопии у детей и подростков [1–3]. В восточной и юго-восточной Азии количество людей с миопией в возрасте до 20 лет составляет 80–90 % [4–6]. Растет количество подростков с миопией высокой степени [7–9]. Это, в свою очередь, может способствовать распространенности стойкого снижения остроты зрения и инвалидизации населения из-за изменений, происходящих с сетчаткой при прогрессирующей миопии высокой степени [10]. У детей с обоими родителями, страдающими миопией, отмечается более высокая распространенность и склонность к прогрессированию заболевания [11, 12].

Многие ученые связывают тенденцию к росту количества детей с миопией с увеличившимся объемом образовательной нагрузки, а также повсеместным использованием гаджетов, что приводит к дестабилизации работы аккомодационного аппарата глаза, а это, в свою очередь, является одной из причин появления и прогрессирования миопии [13–15]. Формирование миопии и скорость ее прогрессирования напрямую коррелирует со временем, проводимым за работой с гаджетами на близком расстоянии [16]. Таким образом, очевидно, что на формирование и прогрессирование миопии оказывают влияние как генетические факторы, так и окружающая среда [17, 18].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов с миопией, рекомендуется использовать медикаментозное лечение в виде применения инстилляций в конъюнктивную полость лекарственных препаратов, оказывающих влияние на аккомодацию, детям с прогрессирующей миопией, которая сопровождается нарушениями аккомодации, для нормализации аккомодационной функции и оптимизации рефрактогенеза [19]. Рекомендовано использовать детям с 6 лет препарат фенилэфрин 2,5 % в форме инстилляций по 1 капле 1 раз в день в течение 1 месяца курсами по 4 раза в год. Препарат является неселективным α -адреномиметиком и обладает выраженным стимулирующим действием на постсинаптические α -адренорецепторы. После инстилляций фенилэфрин сокращает дилататор зрачка. Пациентам с 12 лет рекомендовано использовать инстилляций фенилэфрина 5,0 % в комбинации с тропикамидом 0,8 % по 1 капле 1 раз в день в течение 1 месяца курсами по 4 раза в год. Помимо повышенной концентрации фенилэфрина, выраженное влияние на аккомодацию оказывает тропикамид. Препарат является м-холиноблокатором, блокирует м-холинорецепторы сфинктера зрачка и цилиарной мышцы, вызывая кратковременный мидриаз и паралич аккомодации. Таким образом, актуален поиск наиболее эффективных лекарственных средств, а также их комбинаций, влияющих на нормализацию работы аккомодационного аппарата глаза [20, 21].

Цель: провести сравнительный анализ эффективности влияния на аккомодационный аппарат глаза инстилляций фенилэфрина в сравнении с комбинацией тропикамида и фенилэфрина у детей с миопией слабой степени.

Материалы и методы исследования. В представленное исследование были включены пациенты с миопией слабой степени, подобранные случайным образом. Все они имели показатель астигматизма, по данным авторефрактометрии, до 0,5 дптр.

Проанализировано действие медикаментов в двух группах:

- 1 группа состояла из детей в возрасте $13,08 \pm 1,81$ г, в нее вошли 50 девочек (100 глаз) и 26 мальчиков (52 глаза), всего 76 детей (152 глаза). Им осуществлены инстилляциии фенилэфрина 2,5 % 1 раз в день на ночь ежедневно в течение 1 месяца;

- 2 группа состояла из детей в возрасте $13,67 \pm 0,61$ г, в нее вошли 16 девочек (32 глаза) и 8 мальчиков (16 глаз), всего 24 ребенка (48 глаз). Им осуществлены инстилляциии тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5 % 1 раз в день на ночь ежедневно в течение 1 месяца.

Офтальмологическое обследование, проводившееся при первичном обращении и после проведенного медикаментозного лечения, включало в себя определение:

- некоррегированной остроты зрения (VIS н/к);
- минимального показателя сферической коррекции, необходимого для достижения максимальной корригированной остроты зрения (SPH);
- показателя сферы по данным авторефрактометра (REF) URK-800F (Unicos, Южная Корея);
- запаса относительной аккомодации (ЗОА);
- объема относительной аккомодации (ООА);
- объема абсолютной аккомодации (ОАА) [22].

Однократно в момент первичного исследования проводили определение длины передне-заднего размера глаза с использованием А-scan. Длина глаза была больше возрастной нормы у всех детей в обоих исследуемых группах, что подтверждает наличие осевой миопии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления значений среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (δ), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического (m), медиана и мода. Результаты исследования были обработаны с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Зафиксировано отсутствие отклонений от стандартного распределения. В качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовали критерий Манна – Уитни при допустимом для экспериментальных медико-биологических исследований уровне с вероятностью 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования. Выявлено, что в 1 группе острота зрения без коррекции составила $0,24 \pm 0,135$ (табл. 1), после проведенного курса медикаментозной терапии она улучшилась до $0,28 \pm 0,246$. Показатель сферической коррекции до максимальной корригированной остроты зрения до лечения составил минус $1,67 \pm 1,235$ дптр, а после лечения – минус $1,66 \pm 1,28$ дптр. Статистически значимых отличий не зафиксировано ($p > 0,05$). Данные авторефрактометрии по сферическому компоненту при первичном обследовании составили минус $1,49 \pm 1,145$ дптр, после проведенного лечения в виде инстилляций фенилэфрина 2,5 % показатель сферической коррекции составил минус $1,43 \pm 1,250$ дптр ($p \leq 0,05$).

Таблица 1. Результаты обследования пациентов в обеих группах до и после лечения ($M \pm m$)

Table 1. Results of examination of patients in both groups before and after treatment ($M \pm m$)

Группы	1 месяц	VIS, н/к	SPH, дптр	REF, дптр	ЗОА, дптр	ООА, дптр	ОАА, дптр
1	до	$0,24 \pm 0,135$	$-1,67 \pm 1,235$	$-1,49 \pm 1,145$	$1,31 \pm 1,048$	$4,80 \pm 1,602$	$11,17 \pm 3,756$
	после	$0,28 \pm 0,246$	$-1,66 \pm 1,28$	$-1,43 \pm 1,250$	$1,78 \pm 1,482$	$5,34 \pm 1,682$	$11,16 \pm 3,699$
2	до	$0,18 \pm 0,134$	$-2,56 \pm 1,096$	$-2,31 \pm 1,123$	$1,29 \pm 1,775$	$4,46 \pm 1,950$	$10,44 \pm 3,201$
	после	$0,25 \pm 0,230$	$-2,34 \pm 1,179$	$-2,21 \pm 1,974$	$2,25 \pm 2,005$	$5,25 \pm 2,691$	$11,83 \pm 2,273$

ЗОА был ниже возрастной нормы и составил $1,31 \pm 1,048$ дптр, курс проведенной медикаментозной терапии позволил улучшить этот показатель на $0,47$ дптр ($p \leq 0,05$). Показатель ООА до лечения составил $4,80 \pm 1,602$ дптр, инстилляциии фенилэфрина 2,5 % 1 раз в сутки в течение 1 месяца позволили его улучшить на $10,1$ % ($p \leq 0,05$). Был исследован ОАА, составивший до лечения $11,17 \pm 3,756$ дптр. После проведенного курса медикаментозной терапии показатель ОАА не претерпел статически значимых отличий ($p \leq 0,05$).

Как было указано выше, во 2 группе проводили лечение с использованием комбинированной терапии в виде инстилляций тропикамида 0,8 % и фенилэфрина 5 % 1 раз в день ежедневно на ночь в течение 1 месяца. Острота зрения в момент первичного обследования составила $0,18 \pm 0,134$, после проведенного курса медикаментозной терапии она возросла до $0,25 \pm 0,230$ ($p \leq 0,05$). Показатель сферической коррекции до максимальной корригированной остроты зрения до лечения составил минус $2,56 \pm 1,096$ дптр. После лечения зафиксировано уменьшение силы сферической коррекции на $9,4$ % ($p \leq 0,05$). Данные авторефрактометрии составили минус $2,31 \pm 1,123$ дптр в момент первичного обследования, после курса комбинированной терапии они снизились на $4,5$ % ($p \leq 0,05$).

Во 2 группе показатель ЗОА до лечения был снижен и составлял $1,29 \pm 1,775$ дптр. После проведенного курса медикаментозной терапии зафиксировано увеличение анализируемого показателя до уровня $2,25 \pm 2,005$ дптр ($p \leq 0,05$). Значение ООА до лечения составляло $4,46 \pm 1,950$ дптр, после лечения этот показатель увеличился на 15 % ($p \leq 0,05$). ОАА во 2 группе составлял $10,44 \pm 3,201$ дптр. После проведенного курса медикаментозной терапии этот показатель вырос на 11,7 % ($p \leq 0,05$).

По результатам проведенного исследования у всех пациентов была зафиксирована динамика улучшения некорригированной остроты зрения. Установлено уменьшение показателя сферической коррекции миопии, необходимого для достижения максимальной корригированной остроты зрения, а также снижение показателя сферической коррекции по данным авторефрактометрии. Отмечено увеличение показателя ЗОА у пациентов в обеих исследуемых группах. Уровень ООА также вырос после проведенного курса медикаментозной терапии в течение 1 месяца. Зарегистрировано увеличение показателя ОАА у всех обследованных пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Дельта исследуемых показателей до и после лечения
Table 2. Delta of the studied parameters before and after treatment

Группы	VIS н/к	SPH, дптр	REF, дптр	ЗОА, дптр	ООА, дптр	ОАА, дптр
1	0,04	0,01	0,06	0,47	0,54	-0,01
2	0,07	0,22	0,10	0,96	0,79	1,39

Однако во 2 группе выявлена динамика более выраженных изменений в сравнении с 1 группой. Разница в изменении некорригированной остроты зрения до и после лечения во 2 группе почти в 2 раза превышала показатель динамики изменений в 1 группе. Значительное улучшение зафиксировано в показателе сферической коррекции, необходимой для достижения максимальной корригированной остроты зрения. Во 2 группе показатель сферической коррекции уменьшился на 0,22 дптр. Данные объективной авторефрактометрии также подверглись изменениям после проведенного лечения. Разница в сферическом показателе авторефрактометрии в 1 группе составила 0,06 дптр, в то время как во 2 группе показатель сферической коррекции снизился на 0,10 дптр.

Разница в ЗОА выросла почти в 2 раза во 2 группе в сравнении с 1 группой. Динамика изменений ООА также была различна в исследуемых группах. У пациентов в 1 группе этот показатель увеличился на 0,47 дптр, а во 2 группе – увеличился на 0,96 дптр. При анализе ОАА в 1 группе не выявлено статистически значимых отличий от аналогичного показателя до лечения, в то время как во 2 группе показатель ОАА увеличился на 1,39 дптр.

Обсуждение результатов исследования. В работе Е. Л. Ефимовой и соавторов доказана эффективность четырехнедельного курса ежедневных инстилляций препарата фенилэфрин 2,5 %, которая выражалась в виде повышения некорригированной остроты зрения, увеличения ОАА, значений положительной и отрицательной частей ООА, а также частоты и выраженности проявлений астенопии [23]. По данным Т. Н. Воронцовой, после курса медикаментозной терапии в группах пациентов, получавших инстилляцию фенилэфрина 2,5 % и фенилэфрина 5 % в комбинации с тропикамидом 0,8 %, зафиксировано статистически значимое приближение к глазу ближайшей точки ясного видения и отдаление от глаза дальнейшей точки ясного видения. Зафиксировано достоверное повышение ОАА в обеих исследуемых группах [24]. Использование фенилэфрина 5 % в комбинации с тропикамидом 0,8 % приводит к нормализации и/или улучшению всех показателей аккомодограммы в 83,3 % случаев.

Согласно данным Л. А. Катаргиной, в 10–14 лет возрастная норма ЗОА составляет 3–5 дптр. Возрастная норма ООА составляет 7–11 дптр [22]. Динамика изменений данных, полученных в ходе настоящего исследования, выражена в процентном соотношении. Было выявлено, что ЗОА увеличился на 35,88 % в 1 группе и на 74,42 % во 2 группе. ООА в 1 группе вырос на 11,25 %, а во 2 группе – на 17,71 %. ОАА в 1 группе уменьшился на 0,01 %, а во 2 группе увеличился на 13,31 %.

Таким образом, по результатам проведенного исследования у детей с миопией зафиксировано более выраженное влияние комбинации тропикамида с фенилэфрином, так как имело место комплексное воздействие: препарат фенилэфрин сокращает дилататор зрачка, а тропикамид вызывает паралич сфинктера зрачка и оказывает более выраженное влияние на цилиарную мышцу, вызывая временный ее паралич. Эффект терапии заключается в улучшении после лечения некоррегированной остроты зрения, минимального показателя сферической коррекции, показателя сферы по данным авторефрактометрии. Выявлено увеличение ЗОА, ООА и ОАА. Таким образом, препараты, использованные в составе комплексной терапии, действуют синергически, вызывая более выраженное воздействие на аккомодационный аппарат глаза в сравнении с использованием монотерапии в виде инстилляций фенилэфрина.

Закключение. Использование тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5,0 % в форме инстилляций оказывает более выраженный эффект в сравнении с применением фенилэфрина 2,5 % на динамику изменений аккомодационного аппарата глаза у детей с миопией слабой степени.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Bullimore M. A., Ritchey E. R., Shah S. et al. The Risks and Benefits of Myopia Control // *Ophthalmology*. 2021. No. 128. P. 1561–1579. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.032.
2. Grzybowski A., Kanclerz P., Tsubota K. et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide // *BMC Ophthalmology*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 20–27. doi: 10.1186/s12886-019-1220-0.
3. Holden B. A., Fricke T. R., Wilson D. A. et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 // *Ophthalmology*. 2016. No. 123. P. 1036–1042. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
4. Li Q., Guo L., Zhang J. et al. Effect of School-Based Family Health Education via Social Media on Children's Myopia and Parents' Awareness: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Ophthalmology*. 2021. No. 139. P. 1165–1172. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3695.
5. Mak C. Y., Yam J. C., Chen L. J. et al. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review // *Hong Kong Medical Journal*. 2018. No. 24. P. 602–609. doi: 10.12809/hkmj187513.
6. Qu J., Lyu F., Xu L.D. Effective prevention and control of myopia in children and adolescents // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2019. No. 11. P. 81–85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.02.001.
7. Baird P. N., Saw S. M., Lanca C. et al. Myopia // *Nature Reviews Disease Primers*. 2020. No. 17. P. 90–99. doi: 10.1038/s41572-020-00231-4.
8. Foreman J., Salim A. T., Praveen A. et al. Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Digit Health*. 2021. No. 3. P. 806–818. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00135-7.
9. Morgan I. G., French A. N., Ashby R. S. et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention // *Progress in retinal and eye research*. 2018. No. 62. P. 134–149. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
10. Hopf S., Pfeiffer N. Epidemiologie der Myopie // *Ophthalmologie*. 2017. No. 114. P. 20–23. doi: 10.1007/s00347-016-0361-2.
11. Schuster A. K., Krause L., Kuchenbäcker C. et al. Prevalence and Time Trends in Myopia Among Children and Adolescents // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020. No. 117. P. 855–860. doi: 10.3238/arztebl.2020.0855.
12. Mutti D. O., Jordan L. A., Zadnik K. Predicting the onset of myopia in children: results from the CLEERE study // *BMC Ophthalmology*. 2021. No. 279. P. 98–107. doi: 10.1186/s12886-021-02036-9.
13. Медведева М. В., Ярмамедов Д. М. Эффективность комплексного подхода в профилактике инвалидизации детского населения с миопией на примере Курской области // *Человек и его здоровье*. 2017. № 3. С. 61–65.
14. Bremond-Gignac D. Myopie de l'enfant // *Medecine Sciences (Paris)*. 2020. No. 36. P. 763–768. doi: 10.1051/medsci/2020131.
15. Flanagan J., Fricke T., Morjaria P., Yasmin S. Myopia: a growing epidemic // *Community Eye Health*. 2019. No. 32. P. 98–108.
16. Cooper J., Tkatchenko A. V. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia // *Eye & Contact Lens*. 2018. No. 44. P. 231–247. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499.
17. Cai X. B., Shen S. R., Chen D. F. et al. An overview of myopia genetics // *Experimental Eye Research*. 2019. No. 188. P. 86–98. doi: 10.1016/j.exer.2019.107778.
18. Fricke T. R., Jong M., Naidoo K. S. et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling // *British Journal of Ophthalmology*. 2018. No. 102. P. 855–862. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311266.
19. Клинические рекомендации: Миопия. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/257-miopiya> (дата обращения: 20.12.2023).

20. Brennan N. A., Toubouti Y. M., Cheng X., Bullimore M. A. Efficacy in myopia control // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021. No. 83. P. 127–135. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100923.
21. Schaeffel F. Prävention der Myopie [Prevention of myopia] // *Ophthalmologie*. 2019. No. 116. P. 509–517. doi: 10.1007/s00347-019-0892-4.
22. Катаргина Л. А. Аккомодация. Руководство для врачей. Москва: Апрель, 2012. 136 с.
23. Ефимова Е. Л., Бржеский В. В., Панова И. Е. и др. Эффективность препаратов «Ирифрин 2,5 %» и «Ирифрин-БК» в лечении компьютерного зрительного синдрома // *Российский офтальмологический журнал*. 2017. Т. 10, № 1. С. 74–79.
24. Воронцова Т. Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов // *Российский офтальмологический журнал*. 2016. Т. 9, № 2. С. 18–21.

References

1. Bullimore M. A., Ritchey E. R., Shah S. et al. The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology*. 2021; 128: 1561–1579. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.032.
2. Grzybowski A., Kanclerz P., Tsubota K. et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmology*. 2020; 20 (1): 20–27. doi: 10.1186/s12886-019-1220-0.
3. Holden B. A., Fricke T. R., Wilson D. A. et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1036–1042. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
4. Li Q., Guo L., Zhang J. et al. Effect of School-Based Family Health Education via Social Media on Children's Myopia and Parents' Awareness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*. 2021; 139: 1165–1172. doi: 10.1001/jamaophthol.2021.3695.
5. Mak C. Y., Yam J. C., Chen L. J. et al. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review. *Hong Kong Medical Journal*. 2018; 24: 602–609. doi: 10.12809/hkmj187513.
6. Qu J., Lyu F., Xu L. D. Effective prevention and control of myopia in children and adolescents. *Chinese journal of ophthalmology*. 2019; 11: 81–85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.02.001.
7. Baird P. N., Saw S. M., Lanca C. et al. Myopia. *Nature reviews disease primers*. 2020; 17: 90–99. doi: 10.1038/s41572-020-00231-4.
8. Foreman J., Salim A. T., Praveen A. et al. Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health*. 2021; 3: 806–818. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00135-7.
9. Morgan I. G., French A. N., Ashby R. S. et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention // *Progress in retinal and eye research*. 2018; 62: 134–149. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
10. Hopf S., Pfeiffer N. Epidemiology of myopia. *Ophthalmology*. 2017; 114: 20–23. doi: 10.1007/s00347-016-0361-2.
11. Schuster A. K., Krause L., Kuchenbäcker C. et al. Prevalence and Time Trends in Myopia Among Children and Adolescents. *German Medical Journal International*. 2020; 117: 855–860. doi: 10.3238/arztebl.2020.0855.
12. Mutti D.O., Jordan L.A., Zadnik K. Predicting the onset of myopia in children: results from the CLEERE study. *BMC Ophthalmology*. 2021; 279: 98–107. doi: 10.1186/s12886-021-02036-9.
13. Medvedeva M. V., Yarmamedov D. M. Chelovek i ego zdorove = Humans and their health. 2017; 3: 61–65 (In Russ.).
14. Bremond-Gignac D. Myopia in children. *Medecine Sciences (Paris)*. 2020; 36: 763–768. doi: 10.1051/medsci/2020131.
15. Flanagan J., Fricke T., Morjaria P., Yasmin S. Myopia: a growing epidemic. *Community Eye Health*. 2019; 32: 98–108.
16. Cooper J., Tkatchenko A. V. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. *Eye & Contact Lens*. 2018; 44: 231–247. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499.
17. Cai X. B., Shen S. R., Chen D. F. et al. An overview of myopia genetics. *Experimental Eye Research*. 2019; 188: 86–98. doi: 10.1016/j.exer.2019.107778.
18. Fricke T. R., Jong M., Naidoo K. S. et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *British Journal of Ophthalmology*. 2018; 102: 855–862. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311266.
19. Klinicheskie rekomendacii: Miopia = Clinical guidelines: Myopia. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/257-miopiya> (accessed: 20.12.2023) (In Russ.).
20. Brennan N. A., Toubouti Y. M., Cheng X., Bullimore M. A. Efficacy in myopia control. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021; 83: 127–135. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100923.
21. Schaeffel F. Prevention of myopia. *Ophthalmology*. 2019; 116: 509–517. doi: 10.1007/s00347-019-0892-4.
22. Katargina L. A. Akkomodatsiya: Rukovodstvo dlya vrachey = Accommodation: A Guide for Physicians. Moscow: April; 2012: 136 p. (In Russ.).
23. Efimova E. L., Brzheskii V. V., Panova I. E. et al. Efficiency of the drugs “Irifrin 2.5%” and “Irifrin-BK” in the treatment of computer vision syndrome. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10 (1): 74–79 (In Russ.).

24. Vorontsova T. N. Results of drug therapy of habitually excessive accommodation tension in children and students. Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal. 2016; 9 (2): 18–21 (In Russ.).

Информация об авторах

Д. М. Ярмамедов, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: d-yarmamedov@yandex.ru;

О. М. Ярмамедова, студент, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: oksana.yarmamedova@mail.ru.

Information about the authors

D. M. Yarmamedov, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: d-yarmamedov@yandex.ru;

O. M. Yarmamedova, student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: oksana.yarmamedova@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 03.01.2024; одобрена после рецензирования 05.07.2024; принята к публикации 15.07.2024.

The article was submitted 03.01.2024; approved after reviewing 05.07.2024; accepted for publication 15.07.2024.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.248-053.2 3.1.9

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-80-86

АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТА С НЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Наталья Анатольевна Ильенкова¹, Диана Фикретовна Сергиенко²,
Людмила Викторовна Степанова¹, Светлана Юрьевна Пастухова³,
Светлана Сергеевна Дворянская³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, Красноярск, Россия

Аннотация. Главным принципом лечения бронхиальной астмы является рациональная базисная терапия с приоритетным назначением ингаляционных глюкокортикостероидов. Основу эффективности лечения определяет правильный выбор формы доставки лекарственных средств, обучение пациента навыкам ингаляции и постоянный контроль правильности использования ингалятора. В работе показано клиническое наблюдение формирования астматического статуса у ребенка с нетяжелой бронхиальной астмой. К ухудшению состояния и тяжелому обострению привело недостаточное поступление средств базисной терапии в респираторный тракт за счет неправильной техники ингаляции вследствие отсутствия навыков у пациента использования ингалятора. При этом на амбулаторном этапе обучение пациента и необходимый контроль за правильностью техники ингаляции не проводились.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционное устройство, обострение, астматический статус, неотложная терапия, дети

Для цитирования: Ильенкова Н. А., Сергиенко Д. Ф., Степанова Л. В., Пастухова С. Ю., Дворянская С. В. Астматический статус в педиатрической практике у пациента с нетяжелой бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 80–86. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-80-86.

OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

ASTHMATIC STATUS IN PEDIATRIC PRACTICE IN PATIENTS WITH MILD BRONCHIAL ASTHMA

Natal'ya A. Il'yenkova¹, Diana F. Sergienko², Lyudmila V. Stepanova¹,
Svetlana Y. Pastukhova³, Svetlana S. Dvoryanskaya³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Abstract. The main principle of the treatment of bronchial asthma is rational basic therapy, with priority appointment of inhaled glucocorticosteroids. The basis of the effectiveness of treatment is determined by the correct choice of the form of drug delivery, training the patient in inhalation skills and constant monitoring of the correct use of the inhaler. The article demonstrates the clinical observation of the formation of asthmatic status in a child with mild bronchial asthma. The deterioration of the condition and severe exacerbation was caused by insufficient intake of basic therapy funds into the respiratory tract due to improper inhalation techniques due to the patient's lack of skills in using an inhaler. At the same time, the patient was not trained

and the necessary control over the correctness of the inhalation technique was not carried out at the outpatient stage.

Key words: bronchial asthma, inhalation device, exacerbation, asthmatic status, emergency therapy, children

For citation: Ilyenkova N. A., Sergienko D. F., Stepanova L. V., Pastukhova S. Yu., Dvoryanskaya S. V. Asthmatic status in pediatric practice in a patient with mild bronchial asthma. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 80–86. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-80-86 (In Russ.).

Введение. Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся угрозой приступов удушья, может стать причиной драматических исходов [1, 2]. Основными принципами лечения БА, направленными на достижение и поддержание контроля, следует считать проведение рациональной базисной терапии (БТ) и эффективное купирование симптомов [3, 4]. Приоритетной группой лекарственных средств для БТ остаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [1, 2]. Основу эффективности терапии БА составляют: приверженность пациента, рациональный выбор ингаляционного устройства, обучение навыкам ингаляции и оценка правильности использования ингалятора, особенно при смене ингаляционного устройства [2, 5–7].

Риск обострения сохраняется даже у пациентов с хорошо контролируемой БА, что обусловлено действием биологически активных веществ (гистамина, ацетилхолина, серотонина, лейкотриенов и др.), которые высвобождаются при межклеточных взаимодействиях в процессе воспаления [1, 2]. Главная цель лечения обострений БА – это быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии [8–11]. Препаратами первого выбора для купирования приступа БА у пациентов до 12 лет являются коротко действующие β_2 -агонисты (КДБА) или их комбинация с ипратропия бромидом [1, 2]. Особого внимания заслуживают тяжелые обострения, относящиеся к опасным для жизни экстренным ситуациям, которые характеризуются значениями: пиковой скорости выдоха – 33–50 % от лучших значений, частоты дыхания (ЧД) – 25/мин., пульса – 110/мин. и невозможностью пациентом произнести фразу на одном выдохе [1, 2, 10].

Прогноз тяжелого обострения БА в первую очередь определяется своевременной диагностикой тяжести состояния и обязательным применением быстродействующих бронхолитиков, оксигенотерапии, и системных глюкокортикостероидов (СГКС) [10–13]. При отсутствии достаточного клинического эффекта после терапии КДБА, ипратропия бромидом, ИГКС, СГКС в течение 4 ч, допускается возможность рассмотреть парентеральное использование раствора сульфата магния или аминофиллина и более высоких доз СГКС [8, 9, 12, 13]. Самым серьезным проявлением БА является астматический статус (АС) – это эпизод выраженной и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН), сопровождающейся нарушением дренажной функции бронхов и возникновением гипоксемии [10–13].

Цель: продемонстрировать случай из педиатрической практики формирования угрожающего жизни состояния – астматического статуса у пациента с нетяжелой бронхиальной астмой из-за неправильного применения ингаляционного устройства для базисной терапии, показать важность обучения пациента навыкам техники ингаляций, особенно при смене ингалятора.

Клинический случай. В сентябре 2023 г. в приемное отделение детского соматического корпуса Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 имени И. С. Берзона бригадой скорой медицинской помощи скорой медицинской помощи был доставлен мальчик 10 лет.

Жалобы при поступлении: одышка, свистящее дыхание и общая слабость.

Анамнез жизни: ребенок родился от первых родов в срок, развивался в соответствии с возрастными нормами. До 3 лет у пациента отмечались проявления атопического дерматита. В 7 лет впервые зарегистрирована бронхиальная обструкция. После чего мальчика беспокоил длительный сухой приступообразный кашель без признаков респираторной инфекции. В возрасте 8 лет диагностирован аллергический риноконъюнктивит с предположительной сенсibilизацией к пыльце деревьев (симптомы с апреля по май). Со слов мамы отмечаются симптомы в виде чихания и приступообразного кашля при контакте с теплокровными животными (преимущественно собака). При этом аллергодиагностика не осуществлялась.

Анамнез болезни. В 2021 г. поставлен диагноз: «Бронхиальная астма». Был определен объем БТ, соответствующий 3 ступени терапии БА – будесонид, суспензия в дозе 1000 мкг в сутки через компрессионный небулайзер. На фоне получаемой БТ отмечались редкие кратковременные симптомы болезни (до 1–2 раз в месяц), которые купировались самостоятельно, ночных пробуждений из-за БА не отмечалось, физическая нагрузка не была ограничена. В марте 2023 г. пациенту была произведена

смена ингаляционного устройства препарата будесонид на капсульный дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) с эквивалентной суточной дозой 400 мкг. При этом обучение пациента о правилах использования капсульного ДПИ врачом амбулаторного звена не проводилось. Со слов мамы в домашних условиях были трудности использования данного ингалятора – непонятны подготовка устройства к использованию, глубина и сила вдоха, отмечалось отсутствие ощущения полноценности проведенной ингаляции. Ребенок проводил ингаляцию «как получалось». Уже через месяц использования капсульного ДПИ участились приступы БА до 1–2 раз в неделю. Для купирования симптомов заболевания самостоятельно использовали ингаляции через небулайзер препарата будесонид, суспензия в дозе 500 мкг. В беседе с мамой выявлено, что КДБА для купирования приступов не применялись, так как от врача территориальной поликлиники была получена информация о том, что короткодействующие бронхолитики можно использовать только «в крайнем случае».

Данный приступ БА возник остро ночью в виде мучительного приступообразного кашля, утром появилось затрудненное дыхание, свистящие хрипы, которые были слышны на расстоянии. Самостоятельно была проведена ингаляция препаратом будесонид, суспензия в дозе 500 мкг, на фоне которой улучшения не отмечалось. После повторной ингаляции с ИГКС в связи с отсутствием эффекта была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Ее специалисты установили: увеличение ЧД до 26 в мин., пульса – до 115 в мин и снижение сатурации (SpO_2) до 90 %. На дому был парентерально введен раствор преднизолона в дозе 60 мг с последующей госпитализацией.

При осмотре в приемном покое установлено тяжелое состояние пациента. Температура тела 36,2 °С. Сознание мальчика было спутанным, ребенок был вял, не способен произнести фразу на одном выдохе. Беспокоил приступообразный кашель. Регистрировалось чувство нехватки воздуха. Отмечалось втяжение межреберных промежутков. При осмотре кожных покровов выявлена их бледность, цианоз носогубного треугольника. Оценка органов дыхания установила, что грудная клетка правильной формы. Перкуссия грудной клетки выявила звук с коробочным оттенком. При аускультации легких выслушивалось ослабленное дыхание по всем легочным полям, отмечались сухие свистящие хрипы. Регистрировалась экспираторная одышка с ЧД до 50/мин. Значение пиковой скорости выдоха составляло 20 % от нормы, SpO_2 – 82–83 %. При аускультации сердца выслушивалась синусовая тахикардия с ЧСС до 140–150/мин. Артериальное давление составляло 111/67–108/62 мм рт. ст. Живот при пальпации был мягкий, безболезненный. Перистальтика не выслушивалась. Мочеиспускание у ребенка сохранялось самостоятельное.

С учетом тяжести состояния ребенок был госпитализирован в палату интенсивной терапии педиатрического отделения.

При обследовании в первые сутки в клиническом анализе крови был установлен лейкоцитоз до $14,8 \cdot 10^9$ /л с увеличением лимфоцитов до 79 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 14 мм/ч; показатели кислотно-основного состояния (КОС) крови составляли: pH 7,30 pCO_2 33 mmHg pO_2 55 mmHg; оценка электролитного статуса установила содержание Na^+ – 130 ммоль/л, K^+ – 2,2 ммоль/л; Ca^{2+} – 0,12 ммоль/л; уровень глюкозы крови составил 5,7 ммоль/л; лактат – 1,2 ммоль/л; гематокрит (НСТ) – 29 %, pH (Т) – 7,38, pCO_2 (Т) – 55,0 mmHg, Ca^{2+} (pH 7,4) – 0,12 ммоль/л, HCO_3^- – 16,2 ммоль/л, HCO_3^- std – 17,4 ммоль/л, TCO_2 – 17,2 ммоль/л, BE_{ef} – 9,1 ммоль/л $BE(B)$ – 9,3 ммоль/л, SO_2 – 84 %, гемоглобин – 96 г/л.

Биохимические показатели крови не были изменены. Уровень общего иммуноглобулина Е сыворотки крови составил 583 Ед/мл (при норме до 90 Ед/мл). Общий анализ мочи патологии не выявил.

Проведенное рентгенологическое обследование грудной клетки не установило травматических, деструктивных изменений видимых ребер и грудного отдела позвоночника, а также инфильтративных и очаговых теней в легких, деформаций легочного рисунка. Корни были структурны, не расширены, Тень средостения не смещена. Купола диафрагмы ровные, четкие. Синусы свободны.

На основании клинико-anamnestических данных выставлен диагноз: «Бронхиальная астма, atopическая, средней степени тяжести, тяжелое обострение ДН 2–3. Астматический статус 1».

Находясь в палате интенсивной терапии, пациент получил лечение:

- оксигенотерапия увлажненным кислородом через лицевую маску (FiO_2 -0,4–0,6) до достижения показателей SpO_2 не менее 95 % при дыхании атмосферным воздухом, длительностью 4 дня;
- фенотерол + ипратропия бромид, раствор 0,25 мг + 0,5 мг/мл, в объеме 0,8 мл + натрия хлорид, раствор 0,9 %, в объеме 2 мл в виде ингаляции через компрессионный небулайзер, 4 раза в день, курсом 6 дней;

- будесонид, суспензия 500 мкг/мл, в объеме 1 мл + раствор натрия хлорида 0,9 %, в объеме 2 мл в виде ингаляции через компрессионный небулайзер, 2 раза в день, курсом 10 дней;
- преднизолон, раствор 30 мг/мл, в объеме 4 мл + натрия хлорид, раствор 0,9 %, в объеме 100 мл внутривенного (в/в) введения через инфузомат 5 мл/час в течение 20 ч 48 мин, курсом 2 дня, затем преднизолон, раствор 30 мг/мл, в объеме 1 мл + натрия хлорид, раствор 0,9 %, в объеме 100 мл в виде в/в капельного введения, 2 раза в день, курсом 2 дня;
- аминофиллин, раствор 24 мг/мл, в объеме 8 мл + натрия хлорид, раствор 0,9 %, в объеме 200 мл в виде внутривенного капельного введения, со скоростью 250 мл/ч в течение 50 мин. – однократно в первый день госпитализации (по жизненным показаниям и по заключению врачебной комиссии в связи с тяжелым обострением БА и отсутствием достаточного клинического эффекта после ингаляционной терапии КДБА, ипратропия бромидом, ИГКС, СГКС в течение 4 ч) [10, 11].

На фоне проведенного лечения положительная динамика была зарегистрирована в виде снижения одышки до 24 в мин. – на 2 день лечения, улучшения самочувствия (ребенок мог самостоятельно передвигаться, появился аппетит) – на 3 день, стабилизации SpO_2 до 95–98 % на дыхании атмосферным воздухом – на 4 день, уменьшение физикальных признаков бронхиальной обструкции – на 3 день и полное их купирование – на 7 день терапии.

В результате динамического наблюдения инструментально-лабораторных показателей в клиническом анализе крови установлено: снижение лейкоцитов до $7,4 \cdot 10^9/л$, нормализация лимфоцитов – до 38 %, СОЭ – до 5 мм/ч и стабилизация значений КОС крови. Показатели спирограммы на 9 день лечения были зарегистрированы в нормальном диапазоне: жизненная емкость легких – 82 % и объем форсированного выдоха за первую секунду – 90 % от нормативных значений.

Пациент выписан из стационара на 10 суток в удовлетворительном состоянии.

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует, что исход тяжелого обострения БА определяется своевременностью оценки тяжести состояния больного, выявления признаков тяжелого обострения, особенно АС (нарастание одышки, ДН, гипоксемии) и оказания медицинской помощи в соответствии с установленной тяжестью приступа БА.

Для купирования обострения ребенок получил оксигенотерапию, ингаляционный бронхолитик короткого действия в комбинации с ипратропия бромидом, ИГКС и парентерально ГКС, что является основой терапии АС [14]. Кроме того, по жизненным показаниям и по заключению врачебной комиссии был однократно введен аминофиллин, раствор 2,4 % в связи с отсутствием достаточного клинического эффекта после терапии, проводимой пациенту в течение 4 ч [10, 11].

Однако основной причиной развития АС у пациента стала неадекватная противовоспалительная терапия за счет неправильной техники ингаляции и отсутствия контроля эффективности лечения на этапе амбулаторного звена. Залогом достижения положительных результатов лечения бронхолегочной патологии является правильный выбор формы доставки лекарственных средств в бронхи [6, 7]. Оптимальным устройством для ингаляционной терапии пациентов всех возрастов является небулайзер, процедура ингаляции через который технически проста и удобна и не требует специальных навыков, что определяет эффективность терапии без особых усилий со стороны пациента [6]. Так, в данной ситуации использование препарата БТ через компрессионный небулайзер позволяло достигнуть хорошего контроля над БА.

В последующем была произведена смена ингаляционного устройства на капсульный ДПИ, применение которого требует определенных навыков, кардинально отличающихся от техники использования небулайзера. Основными правилами выполнения ингаляции через капсульный ДПИ являются: правильная установка капсулы в устройство, обязательный выдох перед ингаляцией, быстрый и глубокий вдох лекарственного средства продолжительностью 2–3 с, далее задержка дыхания, затем спокойный выдох и проверка остатков порошка в капсуле после ингаляции. Аналитические данные о наличии ошибок при использовании капсульного ДПИ показывают, что около 30 % пациентов допускают ошибки при подготовке устройства к использованию, 46 % больных не осуществляют глубокий выдох перед ингаляцией, 30–40 % пациентов осуществляют вдох лекарства без усилий, 46 % больных не задерживают дыхание после вдоха и примерно 1/3 больных не осуществляет визуальную проверку капсулы после ингаляции [7].

Представленное клиническое наблюдение показывает, что несмотря на то, что пациент был переведен на эквивалентную дозу ИГКС, соответствующий предыдущему объему БТ, лечащий врач

не учел отсутствие у пациента навыков использования капсульного ДПИ и необходимость его обучения. В последующем в связи с непониманием техники использования устройства ингаляции проводились с нарушениями, что привело к снижению клинического эффекта. В процессе наблюдения за пациентом на амбулаторном этапе учащение симптомов БА должно было насторожить лечащего врача и мотивировать на поиск причин ухудшения состояния [1]. Кроме того, мама мальчика была дезинформирована о необходимости применения в первую очередь КДБА или их комбинации с ипротропия бромидом для купирования обострений БА [1, 2].

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что астматический статус может сформироваться даже у пациентов с нетяжелой бронхиальной астмой. Важными факторами профилактики обострений бронхиальной астмы, особенно тяжелых, является рациональный выбор ингаляционного устройства с обязательным обучением пациента навыкам техники ингаляций, особенно при смене ингалятора, регулярная оценка эффективности терапии и правильности использования ингаляционного устройства, а также составление и обсуждение с пациентом плана рациональной тактики при обострении.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. URL: www.ginaasthma.org.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд., перераб. и доп. Москва: МедКом-Про, 2021. 228 с.
3. Геппе Н. А., Кондюрина Е. Г., Ревякина В. А., Малахов А. Б., Колосова Н. Г. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты. *Педиатрия // Consilium Medicum*. 2021. № 2. С. 113–122. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200928.
4. Суруренко Т. Н., Глушкова Е. Ф. Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков // *Медицинский совет*. 2020. № 10. С. 101–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-101-107.
5. Ильенкова Н. А., Черепанова И. В., Вохмина Т. А. Проблемы приверженности к терапии у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13, № 6. С. 565–570. doi: 10.15690/pf.v13i6.1670.
6. Потапова Н. Л. Место небулайзерной терапии в лечении бронхиальной астмы у детей // *Медицинский совет*. 2022. Т. 16, № 1. С. 82–87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-82-87.
7. Терехова Е. П., Ненашева Н. М., Терехов Д. В. Персонализированный подход к выбору ингалятора и режиму терапии бронхиальной астмы // *Практическая пульмонология*. 2019. № 4. С. 3–12.
8. Amnuapattanapon K., Limjindaporn C., Srivilaithon W., Dasanadeba I. Characteristics and outcomes of treatment in status asthmaticus patients at emergency department. *Asian Pac // Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 37, no. 2. P. 87–93. doi: 10.12932/AP-261217-0224.
9. Mahesh S., Ramamurthy M. B. Management of Acute Asthma in Children // *Indian Journal of Pediatrics*. 2022. Vol. 89, no. 4. P. 366–372.
10. Овсянников Д. Ю., Фурман Е. Г., Елисеева Т. И. Бронхиальная астма у детей / под ред. Д. Ю. Овсянникова. Москва: РУДН, 2019. 211 с.
11. Неотложная помощь у детей: пер. с нем. / З. Мюллер, Т. Маттиас; под ред. Л. С. Намазовой-Барановой, Т. В. Куличенко. Москва: МЕДпрессинформ, 2014. 304 с.
12. Aralihond A., Shanta Z., Pullattayil A., Powell C. V. E. Treating acute severe asthma attacks in children: using aminophylline // *Breathe (Sheff)*. 2020. Vol. 16, no. 4. P. 200081. doi: 10.1183/20734735.0081-2020.
13. Mega T. A., Gugsu H., Dejenie H., Hussien H., Lulseged K. Safety and Effectiveness of Magnesium Sulphate for Severe Acute Asthma Management Among Under-five Children: Systematic Review and Meta-analysis // *Journal*

of Asthma and Allergy. 2023. No. 16. P. 241–247. doi: 10.2147/JAA.S390389. eCollection 2023.

14. Ильенкова Н. А., Степанова Л. В., Коноплева О. С., Алексеева О. В., Пастухова С. Ю. Астматический статус в педиатрической практике. Клинический случай // Пермский медицинский журнал. 2019. Т. 36, № 4. С. 88–96. doi: 10.17816/pmj36488-96.

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. URL: www.ginaasthma.org.

2. Natsionalnaya programma “Bronkhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika” = The national program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 6th ed., rep. and add. Moscow: MedCom-Pro; 2021: 228 p. (In Russ.).

3. Geppe N. A., Kondyurina E. G., Revyakina V. A., Malakhov A. B., Kolosova N. G. Therapy of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; 2: 113–122. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200928 (In Russ.).

4. Surovenko T. N., Glushkova E. F. Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; 10: 101–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-101-107 (In Russ.).

5. Ilyenkova N. A., Cherepanova I. V., Vokhmina T. A. Problems of adherence to therapy in children with bronchial asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 565–570. doi: 10.15690/pf.v13i6.1670 (In Russ.).

6. Potapova N. L. The place of nebulizer therapy in the treatment of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2022; 16 (1): 82–87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-82-87 (In Russ.).

7. Terekhova E. P., Nenasheva N. M., Terekhov D. V. Personalized approach to the choice of an inhaler and treatment regimen for bronchial asthma. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical pulmonology*. 2019; 4: 3–12 (In Russ.).

8. Annuaupattanapon K., Limjindaporn C., Srivilaithon W., Dasanadeba I. Characteristics and outcomes of treatment in status asthmaticus patients at emergency department. *Asian Pac. Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 37 (2): 87–93. doi: 10.12932/AP-261217-0224.

9. Mahesh S., Ramamurthy M. B. Management of Acute Asthma in Children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2022; 89 (4): 366–372. doi: 10.1007/s12098-021-04051-6.

10. Ovsyanikov D. Y. Bronkhialnaya astma u detey = Bronchial asthma in children. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2019: 211 p. (In Russ.).

11. Namazova-Baranova L. S., Kulichenko T. V. Neotlozhnaya pomoshch u detey = Emergency care for children. Moscow: MEDpressinform; 2014: 304 p. (In Russ.).

12. Aralihond A., Shanta Z., Pullattayil A., Powell C. V. E. Treating acute severe asthma attacks in children: using aminophylline. *Breathe (Sheff)*. 2020; 16 (4): 200081. doi: 10.1183/20734735.0081-2020.

13. Mega T. A., Gugsu H., Dejenie H., Hussien H., Lulseged K. Safety and Effectiveness of Magnesium Sulphate for Severe Acute Asthma Management Among Under-five Children: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Asthma and Allergy*. 2023; 16: 241–247. doi: 10.2147/JAA.S390389. eCollection 2023.

14. Ilyenkova N. A., Stepanova L. V., Konopleva O. S., Alekseeva O. V., Pastukhova S. Y. Asthmatic status in pediatric practice. Clinical case. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019; 36 (4): 88–96. doi: 10.17816/pmj36488-96 (In Russ.).

Информация об авторах

Н. А. Ильенкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0001-8058-7806, e-mail: ilenkova1@mail.ru;

Д. Ф. Сергиенко, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

Л. В. Степанова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0003-3241-7655, e-mail: stepanova1udmila1@mail.ru;

С. Ю. Пастухова, врач-педиатр, заместитель главного врача, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, Красноярск, Россия, ORCID: 0009-0009-5587-5940, e-mail: pastuhova20@mail.ru;

С. С. Дворянская, врач-педиатр, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, Красноярск, Россия, ORCID: 0009-0005-2924-6674, e-mail: dvor.swetlana@yandex.ru.

Information about the authors

N. A. Ilyenkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Krasnoyarsk State Medical University

named after professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8058-7806, e-mail: ilenkoval@mail.ru;

D. F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

L. V. Stepanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3241-7655, e-mail: stepanovvaludmilal@mail.ru;

S. Yu. Pastukhova, Pediatrician, Deputy Chief Physician, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0009-0009-5587-5940, e-mail: pastuhova20@mail.ru;

S. S. Dvoryanskaya, Pediatrician, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0009-0005-2924-6674, e-mail: dvor.swetlana@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 19.01.2024; одобрена после рецензирования 02.09.2024; принята к публикации 10.09.2024.

The article was submitted 19.01.2024; approved after reviewing 02.09.2024; accepted for publication 10.09.2024.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616-036.17

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-87-96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖИВОРОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА С ТРИПЛОИДИЕЙ

Марина Алексеевна Ильина¹, Дарья Владимировна Колядина¹,
Алла Юрьевна Шуткова^{1,2}, Ольга Николаевна Якимова²,
Татьяна Алексеевна Запевалова², Марина Александровна Сусллова^{1,2},
Анастасия Игоревна Халецкая³, Елена Евгеньевна Яцышина¹,
Ольга Владимировна Халецкая¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия

³Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Представлены теоретические сведения об этиопатогенезе и клинических проявлениях триплоидии, продолжительности жизни детей в случае живорождения при данной хромосомной аномалии. Дано описание клинического случая триплоидии у ребенка. Девочка родилась от первой беременности у молодых и здоровых родителей. Брак не близкородственный. Беременность была осложнена анемией, повторными угрозами прерывания, прогрессирующим маловодием, прогрессирующим нарушением маточно-плацентарного кровотока, задержкой внутриутробного развития плода. Пренатально был диагностирован врожденный порок сердца. Девочка родилась на сроке 38 недель с низкими показателями физического развития путем кесарева сечения. После рождения выявлены множественные аномалии развития и пороки. При инструментальном обследовании было подтверждено наличие комбинированного врожденного порока сердца. Кариотипирование выявило кариотип 69, XXX. При наблюдении в динамике психомоторные навыки у ребенка не формировались. С 4-месячного возраста присоединились эпилептические приступы, имевшие статусное течение. Пациентке была проведена оперативная коррекция врожденного порока сердца в два этапа: в 4,5 и 9,5 месяцев. При нарастании полиорганной недостаточности в возрасте 10 месяцев наступил летальный исход. Проанализированы особенности клинического случая, возможности пренатальной диагностики триплоидии.

Ключевые слова: триплоидия, кариотип 69, XXX, живорожденный ребенок, врожденные пороки и аномалии развития, пренатальная и постнатальная диагностика

Для цитирования: Ильина М. А., Колядина Д. В., Шуткова А. Ю., Якимова О. Н., Запевалова Т. А., Сусллова М. А., Халецкая А. И., Яцышина Е. Е., Халецкая О. В. Клинический случай живорождения ребенка с триплоидией // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 87–96. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-87-96.

CLINICAL CASE OF A LIVE-BORN CHILD WITH TRIPLOIDY

Marina A. Il'ina¹, Dar'ya V. Kolyadina¹, Alla Yu. Shutkova^{1,2},
Ol'ga N. Yakimova², Tat'yana A. Zapevalova², Marina A. Suslova^{1,2},
Anastasiya I. Khaletskaya³, Elena E. Yatsyshina¹, Olga V. Khaletskaya¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia

³N. I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Theoretical data on etiopathogenesis, clinical manifestations of triploidy, life expectancy of children in case of live-birth with this chromosomal anomaly are presented. A clinical case of a triploidy in a child is described. The girl was born from the first pregnancy from young healthy parents. Parents are not close relatives. Pregnancy was complicated with anemia, recurrent threats of miscarriage, progressive lack of water, progressive violation of uteroplacental blood flow and delay in fetal development. A congenital heart defect was diagnosed prenatally. The girl was born at 38 weeks of pregnancy with low indicators of physical development by caesarean section. Multiple developmental anomalies and malformations were revealed after birth. Combined congenital heart disease was confirmed by instrumental examination. Karyotyping revealed karyotype 69, XXX. Dynamic observation revealed that the child's age-related skills were not formed. Epileptic seizures occurred from the age of 4 months. The seizures had a status course. Surgical correction of congenital heart disease was performed in two stages: at 4.5 months and at 9.5 months in this patient. A fatal outcome occurred with an increase in multiple organ failure at the age of 10 months. The features of the clinical case, the possibilities of prenatal diagnosis of triploidy are analyzed.

Key words: triploidy, karyotype 69,XXX, live-born child, congenital malformations and developmental anomalies, prenatal and postnatal diagnostics

For citation: Il'ina M. A., Kolyadina D. V., Shutkova A. Yu., Yakimova O. N., Zapevalova T. A., Suslova M. A., Khaletskaya A. I., Yatsyshina E. E., Khaletskaya O. V. Clinical case of a live-born child with triploidy. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 87–96. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-87-96 (In Russ.).

Введение. Триплоидия – хромосомное нарушение, при котором в кариотипе имеется три гаплоидных набора хромосом. Проявления триплоидии во время беременности зависят от материнского или отцовского происхождения лишнего хромосомного набора, что определяется эффектом геномного импринтинга [1, 2]. Триплоидия практически не встречается среди живорожденных детей, так как данное состояние приводит к серьезным нарушениям эмбрионального развития и завершается внутриутробной гибелью эмбриона. Впервые триплоидия у плодов при исследовании abortного материала была описана в научной литературе в начале 60-х гг. XX в., а первый случай живорождения ребенка с полной триплоидией (69, ХХУ) – в 1967 г. [3].

Триплоидия встречается примерно в 1–3 % естественных зачатий и является наиболее распространенной хромосомной аберрацией при самопроизвольных абортах в I триместре беременности [2, 4, 5]. Наряду с этим, среди всех хромосомных аномалий, выявленных при неразвивающейся беременности, независимо от срока беременности и возраста женщин, триплоидия обнаруживалась в большом проценте случаев (от 10 до 20 %), при этом четкая зависимость между возрастом женщины и повышением вероятности возникновения триплоидии отсутствует [3].

Триплоидия может быть диагностирована примерно у 1 из 20–50 тыс. живорожденных младенцев, появившихся на свет в срок. Частота обнаружения данной патологии увеличивается среди детей с очень низкой массой тела при рождении (1 : 5 000). Отмечено, что при беременностях, наступивших с помощью экстракорпорального оплодотворения, частота триплоидий выше по сравнению с беременностями, наступившими естественным образом, и может составлять до 20 % [5].

Триплоидию можно разделить на два типа в зависимости от происхождения дополнительного набора хромосом: дигинию (триплоидия материнского происхождения, характеризуется двойным набором материнских хромосом в кариотипе плода) и диандрию (триплоидия отцовского происхождения). Вероятны следующие варианты кариотипов: 69, XXX, 69, XXУ, 69, ХУУ [1, 4]. В большинстве случаев (90 %) дополнительный хромосомный набор имеет отцовское происхождение и чаще (в 50–65 %) является следствием оплодотворения нормальной яйцеклетки двумя сперматозоидами с гаплоидным набором хромосом вследствие неэффективного блока полиспермии. Данный вариант аномального оплодотворения называется диспермией. Триплоидный набор хромосом может появиться также при слиянии гаплоидной и диплоидной гаметы, например, при оплодотворении яйцеклетки спермием с нередуцированным, диплоидным кариотипом. Диплоидный набор в гамете является результатом нарушения расхождения хромосом в мейозе. Редкой причиной триплоидии является удвоение одного из родительских пронуклеусов в зиготе [1, 6]. Расчетное соотношение кариотипов 69, XXX, 69, XXУ, 69, ХУУ, являющееся результатом диспермии, должно составлять 1 : 2 : 1, в реальности же у триплоидных плодов обнаруживаются преимущественно первые два кариотипа в соотношении 1 : 2, а плоды с кариотипом 69, ХУУ встречаются крайне редко. Редкость обнаружения хромосомной аберрации 69, ХУУ при триплоидии связана с тем, что данный кариотип приводит к низкой жизнеспособности эмбриона и раннему выкидышу, причина которого может и не верифицироваться [1].

Цель: описать клиническое наблюдение случая живорождения ребенка с синдромом триплоидии для расширения представлений о фенотипических проявлениях и продолжительности жизни детей с данной патологией.

Клиническое наблюдение. Девочка М. поступила в Детскую городскую клиническую больницу № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода в возрасте 2 дней жизни в состоянии крайней степени тяжести с множественными врожденными пороками и малыми аномалиями развития.

Родители ребенка здоровы. Брак не близкородственный. Отцу девочки 26 лет, работает автослесарем, наличие в родословной отклонений отрицает. Матери 24 года, бухгалтер, воспитывалась приемными родителями, о биологических родителях информация неизвестна. Наличие хронических соматических и неврологических заболеваний родители отрицают.

Девочка родилась от первой желанной самостоятельной беременности, протекавшей с анемией легкой степени. На 13–14 неделе гестации мать перенесла острую респираторную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей, кольпит. С 15 недели гестации наблюдалась многократная угроза прерывания (рецидивирующие маточные кровотечения), в связи с чем проводились повторные курсы стационарного лечения.

При ультразвуковом скрининге беременной в I триместре патологии не выявлено. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода во II и III триместрах отмечено прогрессирующее маловодие с 23 недели до конца беременности, к 38 неделе – околоплодные воды отсутствовали. Кроме того, имела место прогрессирующая недостаточность маточно-плацентарного кровотока с 23–24 недели 1 А степени, с 27 недели – 2 степени, с 23 недели – прогрессирующая задержка внутриутробного развития плода. По результатам УЗИ, на сроке 24 недель были диагностированы множественные врожденные пороки развития (ВПР): врожденный порок сердца (ВПС) – кардиомегалия, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка.

Беременность завершилась родами путем планового кесарева сечения на сроке 38 недель гестации в чисто ягодичном предлежании. Вес при рождении составил 1220 г, рост – 38 см, окружность головы – 30 см, окружность груди – 28 см. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Показатели физического развития ребенка при рождении оценивались как очень низкие – значения массы и роста попадали в интервал ниже 3 процентиля по процентильным шкалам [7]. Состояние при рождении было крайне тяжелым: крик слабый, двигательная активность снижена, мышечная гипотония, гипорефлексия, множественные малые аномалии и ВПР. С учетом пренатальной задержки физического развития в сочетании с ВПС и стигмами дизэмбриогенеза у ребенка имела место задержка внутриутробного развития по диспластическому типу.

После рождения девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где в 1 сутки жизни отмечался длительный приступ апноэ с десатурацией, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с последующим переводом на nCPAP. В возрасте 2 дней пациентка доставлена в ОРИТ ДГКБ № 1, где находилась до стабилизации состояния. В возрасте 19 дней ребенок был переведен в отделение новорожденных и недоношенных детей, где находился на лечении вплоть

до летального исхода в возрасте 10 месяцев. Периодически при ухудшении состояния требовались повторные госпитализации в ОРИТ.

При поступлении состояние девочки крайней степени тяжести. Вес – 1211 г. При осмотре отмечено: гримаса плача, хаотичные движения конечностей, полуфлексорная поза, глаза не открывала, верхние конечности были согнуты в локтевых суставах за счет врожденных контрактур, кисти свисали. Кожные покровы бледно-розовые на иктеричном фоне, периоральный цианоз при беспокойстве. Рефлексы новорожденных не вызывались, отмечалась диффузная мышечная гипотония. Эпизоды возбуждения сменялись эпизодами угнетения. Дыхание аппаратное, аускультативно в легких выслушивались рассеянные влажные немногочисленные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений 136 в мин. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Артериальное давление (АД) на верхних конечностях 72/48 мм рт. ст. Пульс на бедренных артериях пальпировался, АД на нижних конечностях 73/49 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +1,0 см из-под реберной дуги. Селезенка и пупочные сосуды не пальпировались. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. В неврологическом статусе преобладала выраженная мышечная гипотония, умеренное снижение безусловных рефлексов новорожденных. Большой родничок пальпировался размером 3,0 × 2,5 см, не выбухал, не пульсировал, отмечалось расхождение сагиттального шва на 0,6 см; малый родничок размером 1,0 × 0,5 см; окружность головы – 29 см, окружность груди – 25 см.

У девочки были выявлены следующие фенотипические особенности: короткие и узкие глазные щели, гетерохромия радужки, микрофтальм, гипертелоризм, клювовидная форма носа, низкорасположенные ушные раковины, гипоплазия нижней челюсти, короткая шея, длинные предплечья, единственная поперечная ладонная складка на обеих руках, кожные перепонки на пальцах, длинные «паучьи» пальцы на руках, стопа в форме «качалки», аномальное расположение 4 пальца стопы, недоразвитие мизинца на стопах, воронкообразная деформация грудной клетки, кожные перетяжки, утолщение паховых складок.

В ходе инструментального обследования, по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ), был диагностирован ВПС: перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки, двойное отхождение сосудов от правого желудочка 1 типа за счет декстропозиции расширенного корня аорты на 2/3 диаметра, стеноз легочной артерии за счет умеренной гипоплазии ствола легочной артерии, открытый артериальный проток, аневризма межпредсердной перегородки. Наряду с этим были зафиксированы малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно, диагональная трабекула в полости левого желудочка. По данным доплерографии, диагностированы признаки недостаточности кровообращения 1 степени. По данным ЭКГ, при поступлении были выявлены признаки перегрузки правого желудочка и правого предсердия, а к 2 месяцам сформировалась гипертрофия миокарда правого желудочка. По данным ЭХО-КГ, в динамике к возрасту 2 месяцев отмечалось прогрессирующее нарастание легочной гипертензии, гипертрофия правого желудочка. По данным холтеровского мониторирования, выявлены признаки выраженной синусовой аритмии дневного циркадного ритма. По тяжести состояния оперативная коррекция ВПС сразу после рождения ребенка была противопоказана.

По данным нейросонографии, после рождения выявлены эхографические признаки незрелости, перивентрикулярного кровоизлияния 1 степени слева и 2 степени справа, гипоксически-ишемические изменения головного мозга, асимметрия передних рогов боковых желудочков без дилатации, дилатация полости прозрачной перегородки. Осмотр глазного дна выявил ангиопатию сетчатки. При наблюдении и осмотре окулистом диагностирован микрофтальм.

По данным УЗИ органов брюшной полости, пороков и аномалий развития обнаружено не было. Рентгенография грудной клетки выявила тени рассеянных ателектазов, купирование которых произошло к возрасту 1 месяца.

С учетом наличия у ребенка множественных ВПР и малых аномалий развития было проведено кариотипирование. Выявлен несбалансированный женский кариотип (три гаплоидных набора хромосом), 69, XXX. Выставлен диагноз «Синдром триплоидии хромосом».

Течение неонатального периода осложнилось наличием тяжелой конъюгационной желтухи, тяжелой анемии смешанного генеза, тромбоцитопении, что потребовало переливаний препаратов крови. Кроме того, было выявлено тяжелое перинатальное гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени слева и 2 степени справа, синдром угнетения, вегето-висцеральных нарушений. Возрастные навыки у ребенка не формировались. В неврологическом статусе мышечная гипотония сменилась повышением тонуса, сухожильной

гиперрефлексией, постепенно сформировалась картина спастического тетрапареза. Ребенку был диагностирован синдром грубой задержки в психомоторном и предречевом развитии.

В возрасте 4 месяцев у девочки появились и в дальнейшем стойко сохранялись приступы судорог (генерализованные тонические, фокальные, билатеральные тонико-клонические, немоторные с нарушением сознания). Наблюдалось статусное течение припадков. Данные электроэнцефалографии позволили выявить мультирегиональную эпилептиформную активность. По согласованию с эпилептологом был выставлен диагноз: «Генетическая эпилепсия (эпилептическая энцефалопатия)». Проводилась противосудорожная терапия с нестойким положительным эффектом. Консервативная терапия включала в себя и респираторную поддержку в зависимости от динамики состояния (ИВЛ, nCPAP, высокочастотная вспомогательная вентиляция, постоянная кислородотерапия), искусственное вскармливание через зонд с подбором кратности, объема, варианта смеси в зависимости от состояния и возраста больной. Проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с учетом возрастных потребностей, патологических потерь, коррекция сердечной недостаточности, анемии, гипербилирубинемии согласно стандартам ведения этих патологических состояний.

В возрасте 4,5 месяцев ребенку был проведен первый этап, а в 9,5 месяцев – второй этап оперативной коррекции ВПС. Однако компенсировать все имеющиеся патологические состояния у ребенка не удалось. При нарастании полиорганной недостаточности в возрасте 10 месяцев наступил летальный исход.

Обсуждение. Диагностика синдрома триплоидии сопряжена с необходимостью решения ряда вопросов, таких как дифференциальный диагноз типа триплоидии, причина формирования синдрома, тактика ведения семьи и самого пациента с триплоидией и других вопросов, важных для медико-генетического консультирования. Дифференцировать материнскую и отцовскую триплоидии при планировании следующей беременности крайне важно, так как дигиническая (материнская) триплоидия несет низкий риск повторного возникновения данной аномалии и осложнений у женщины, а диандрическая (отцовская) и наличие частичного пузырного заноса может представлять серьезную угрозу развития онкологической патологии органов репродуктивной системы женщины [1].

Клинические проявления триплоидии в эмбриогенезе зависят от происхождения дополнительного хромосомного набора. Так, если имеет место отцовское его происхождение (один материнский, два отцовских набора хромосом), то формируется картина частичного пузырного заноса, проявляющаяся гиперплазией клеток трофобласта, кистозным перерождением ворсин хориона. При этом могут присутствовать измененные части плода или плод целиком. Течение беременности у женщины с частичным пузырным заносом в большинстве случаев осложняется рецидивирующим кровотечением и рвотой, преэклампсией, клиникой гипертиреоза, увеличением матки больше срока гестации. На УЗИ обнаруживаются изменения хориона, описываемые как «снежная буря» (отек и гиперплазия ворсин хориона, множественные кисты) [1, 2, 8]. Указывается также, что маркерами диандрической триплоидии могут быть следующие признаки: нормальные размеры плода либо симметричная задержка роста плода по данным УЗИ в сочетании недоразвитием костей черепа с изменением их структуры (повышенная прозрачность затылочных костей), а также высокие значения b-субъединицы хорионического гонадотропина (b-ХГЧ) [1, 2, 9–11].

Для дигинического варианта триплоидии характерны гипотрофия плаценты, отсутствие кистозного ее перерождения, асимметричная задержка роста плода в сочетании с низкими значениями уровня ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) и b-ХГЧ [8, 10, 11]. Асимметричной задержкой внутриутробного роста плода считается преимущественное отставание в массе тела по сравнению с ростом, а соотношение окружности головы к окружности живота будет составлять более 95 центиля [10]. Симметричной задержкой развития плода считается равномерное отставание в росте, массе и размерах всех анатомических структур плода.

Наряду с этим при триплоидной беременности независимо от ее происхождения характерно развитие маловодия, а по данным биохимического скрининга будет выявляться высокий риск трисомии по 13, 18 и 21 хромосомам [11].

Согласно данным литературы, беременность триплоидными плодами диандрического происхождения в большинстве случаев заканчивается самопроизвольным прерыванием или неразвивающейся беременностью на сроке до 14–17 недели. Напротив, наличие дополнительного гаплоидного набора хромосом, полученного от матери, может быть совместимо с внутриутробным развитием и увеличивает вероятность живорождения. Описаны случаи беременности двумя плодами, один из которых имел триплоидный, а другой – нормальный диплоидный кариотип [1, 5, 12, 13].

С учетом клинических характеристик плода, приведенных в описанном клиническом случае, можно предположить материнское происхождение триплоидии. Однако для подтверждения этого факта требуется дополнительное молекулярно-генетическое исследование.

Актуальной является диагностика триплоидии пренатально. Необходимо отметить, что осложненное течение беременности (упорно рецидивирующие маточные кровотечения, прогрессирующее нарушение маточно-плацентарного кровотока и маловодие, а также задержка развития плода в сочетании с пороками развития) также являются характерными признаками нарушения хромосомного баланса и показанием для проведения этапов пренатального скрининга. Биохимическими маркерами, определяемыми в I триместре беременности, являются PAPP-A и b-ХГЧ, а во втором – b-ХГЧ, неэстрифицированный эстриол и альфафетопротеин. Учет УЗИ-маркеров хромосомной патологии плода (величина носовой кости и толщина воротникового пространства) в сочетании со значениями биохимических маркеров позволяет рассчитать индивидуальный риск наличия у данного плода хромосомной патологии и отклонений в развитии [14].

Если по результатам комбинированного пренатального скрининга беременная попадает в группу высокого риска по развитию патологии, должно быть проведено медико-генетическое консультирование. Цель его – решение вопроса о сроках и характере проведения инвазивных пренатальных методов исследования для подтверждения наличия хромосомной патологии, а также для определения тактики ведения беременной и коррекции состояния у плода и/или новорожденного. Должны быть решены вопросы: целесообразно ли пролонгировать беременность, если да, то в каких учреждениях и условиях, совместимо ли с жизнью обнаруженное у плода патологическое состояние и каким образом можно его корректировать, как вести этого ребенка после рождения и др. Таким образом, целью всех этапов пренатальной диагностики считается раннее выявление патологии плода и предотвращение рождения ребенка с тяжелой некорректируемой патологией [14].

По данным исследований, триплоидия может быть с высокой вероятностью заподозрена по результатам пренатального УЗИ-скрининга при наличии маловодия в сочетании с пороками развития, прогрессирующей задержкой развития плода как в I, так и во II триместре беременности [10]. В случае отсутствия структурных изменений плода на УЗИ, но наличия выраженной задержки внутриутробного развития так же следует предположить возникновение триплоидии [9].

Так как у матери имелась многократная угроза выкидыша, то ей было противопоказано проведение инвазивных методов пренатальной диагностики. В данном случае необходимо было использовать неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), который основан на исследовании циркулирующей в крови беременной внеклеточной ДНК плода и подсчета фрагментов (полиморфизмов) каждой из хромосом. Определение фрагментов хромосом проводится методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). С помощью программного обеспечения обнаруженные фрагменты «раскладываются» по хромосомам, подсчитывается количество этих фрагментов, соответствующих каждой хромосоме, далее рассчитывается вероятность хромосомной аномалии по данной хромосоме (хромосомам). Таким образом можно получить кариотип будущего ребенка и выявить его нарушения в количестве хромосом. Чувствительность НИПТ составляет 100 %, специфичность – 99 %. Забор крови беременной можно проводить с 10–11 недели беременности [14].

Важно знать типичные симптомы триплоидии у плода и новорожденного. По данным литературы, дигинические и диандрические триплоидные эмбрионы имеют одинаковую частоту и набор пороков и микроаномалий развития. Помимо выраженной пренатальной и постнатальной задержки в физическом развитии, триплоидия ассоциируется с различными множественными ВПР: пороки развития головного мозга (гидроцефалия, голопрозенцефалия, миеломенингоцеле), пороки почек, сердца, аномалии и пороки лица и черепа (расщелина неба, микрогнатия), конечностей (укорочение, синдактилия III–IV пальцев рук) [1, 4, 5]. Также указывается на различные аномалии развития и особенности фенотипа у детей с триплоидией. Это могут быть макро- и микроцефалия, асимметрия туловища и конечностей, шейная складка, низкая граница роста волос, диспластичные черты лица и ушных раковин, микрофтальм, аномалии положения кистей и расположения пальцев на стопах и кистях, поперечная ладонная складка [3]. У родившихся живыми триплоидных детей при дальнейшем обследовании часто обнаруживается мозаицизм. Наличие диплоидных клеток, наряду с клетками с аномальным кариотипом, повышает вероятность живорождения. В литературе также описывается рождение детей-мозаиков с сочетанием клеток с триплоидным кариотипом и трисомией по тем или иным хромосомам, например, 69, XXX / 47, XX, +8 либо 69 XXX / 47, XX, +15. Фенотипические проявления у таких пациентов

соответствуют как триплоидии, так и трисомии по соответствующей хромосоме. В случае живорождения дети с триплоидией имеют грубую задержку в развитии возрастных навыков и формирование тяжелого неврологического дефицита [1, 3]. Таким образом, фенотипические признаки триплоидии у пациентки в представленном клиническом случае не противоречат литературным данным об описании клинических проявлений данного заболевания.

Следующий важный вопрос – в чем причина формирования триплоидии? Ранее считалось, что наследственной предрасположенности к этой аномалии у человека нет, фактически она возникает случайно. Риск повторения триплоидии у одних и тех же родителей крайне низок. Но современные молекулярно-генетические методы исследования начинают опровергать это мнение. В литературе описаны случаи повторения триплоидии в родословной. В одном из исследований описаны гены-кандидаты, ассоциированные с риском повторения триплоидии, в частности PLCD4, OSBPL5, а также выдвинуты предположения о возможном характере наследования феномена повторной триплоидии [3, 15, 16]. Эти данные вынуждают осторожно относиться к вопросу прогнозирования риска повторного рождения ребенка с триплоидией в семье.

Тактика ведения данных пациентов очень сложна вследствие тяжелой сочетанной соматической и неврологической патологии. Следовательно, основная задача на сегодняшний день – это диагностика хромосомных аномалий у плода на пренатальном этапе с целью решения родителями вопроса об исходе беременности в ранние сроки. На пренатальном этапе стоит уделять больше внимания ультразвуковой и биохимической диагностике в декретированные сроки. Пренатальная диагностика является одним из основных механизмов снижения младенческой смертности и инвалидизации. Благодаря техническому прогрессу в области медицины, введению методов коррекции ВПР состояние пациента с триплоидией может быть стабилизировано, но из-за грубых проблем с развитием и функциональным состоянием органов и систем такие дети имеют крайне неблагоприятный прогноз.

Согласно данным литературы, описаны случаи живорождения при полной форме триплоидии, с кариотипом, как и в представленном случае (69, XXX). Продолжительность жизни этих младенцев составляла от нескольких часов [17] до 1,5 месяцев [18] и даже около 6 месяцев [19]. При мозаичной форме триплоидии вероятность живорождения выше, чем при полной, а продолжительность жизни может достигать нескольких лет или даже десятков лет [1, 20]. Тем интереснее представляется описанный клинический случай, так как продолжительность жизни представленной пациентки с триплоидией (69, XXX) на фоне посиндромной терапии составила 10 месяцев, что значительно дольше, чем в найденных литературных источниках.

Заключение. Представлен редкий случай живорождения ребенка с триплоидией. Фенотипические проявления триплоидии соответствуют описанию данного заболевания в литературе [1, 3, 4, 17, 20]. Необходимо расширять осведомленность акушеров-гинекологов, специалистов по функциональной диагностике, педиатров, неонатологов о пренатальных и постанальных проявлениях триплоидии с целью своевременного выявления данной хромосомной аномалии и предотвращения рождения детей с некорригуемым генетическим заболеванием.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева, С. И. Куцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 896 с.
2. Massalska D., Bijok J., Kucinska-Chahwan A., Zimowski J. G., Ozdarska K., Panek G., Roszkowski T. Triploid pregnancy – Clinical implications // *Clinical Genetics*. 2021. Vol. 100, no. 4. P. 368–375. doi: 10.1111/cge.14003.
3. Прокофьева А. Д., Василькова И. В., Лязина Л. В. Триплоидия: взгляд клинициста // *Медицинская генетика*. 2015. Т. 14, № 11. С. 29–35.
4. Toufaily M. H., Roberts D. J., Westgate M. N., Holmes L. B. Triploidy: Variation of Phenotype // *American Journal of Clinical Pathology*. 2016. Vol. 145, no. 1. P. 86–95. doi: 10.1093/ajcp/aqv012.
5. Vakrilova L., Hitrova-Nikolova S., Bradinova I. Triploidy in a Live-Born Extremely Low Birth Weight Twin: Clinical Aspects // *Journal of Pediatric Genetics*. 2020. Vol. 11, no. 3. P. 227–231. doi: 10.1055/s-0040-1716828.
6. Kantor V., Jelsema R., Xu W., Di Nonno W., Young K., Demko Z., Benn P. Non-invasive prenatal screening for fetal triploidy using single nucleotide polymorphism-based testing: Differential diagnosis and clinical management in cases showing an extra haplotype // *Prenatal Diagnosis*. 2022. Vol. 42, no. 8. P. 994–999. doi: 10.1002/pd.6169.
7. Кильдиярова Р. Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 6. С. 62–68.
8. Кривоносова Н. В., Голосеев К. Ф., Морозова Р. В., Томашевский Д. В., Васина И. Б., Сандомирская О. В. Клинический случай беременности с частичным пузырным заносом // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9, № 3. С. 40–44. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.040-044.
9. Massalska D., Bijok J., Ilnicka A., Jakiel G., Roszkowski T. Triploidy – variability of sonographic phenotypes // *Prenatal Diagnosis*. 2017. Vol. 37, no. 8. P. 774–780. doi: 10.1002/pd.5080.
10. Lughart M. A., Horenblas J., Kleinrouweler E. C. Prenatal sonographic features can accurately determine parental origin in triploid pregnancies // *Prenatal Diagnosis*. 2020. Vol. 40, no. 6. P. 705–714. doi: 10.1002/pd.5666.
11. Engelbrechtsen L., Brondum-Nielsen K., Ekelund C., Tabor A., Skibsted L. Danish Fetal Medicine Study Group Detection of triploidy at 11–14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013. Vol. 42, № 5. P. 530–535. doi: 10.1002/uog.12460.
12. Massalska D., Ozdarska K., Roszkowski T., Bijok J., Kucinska-Chahwan A., Panek G. M., Zimowski J. G. Distribution of diandric and digynic triploidy depending on gestational age // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021. Vol. 38, no. 9. P. 2391–2395. doi: 10.1007/s10815-021-02202-4.
13. Gulersen M., Vohra N., Bonanno C. Selective fetal termination for preeclampsia treatment in a dichorionic gestation with a triploid fetus: A case report // *Case Report in Women's Health*. 2022. Vol. 34. P. 1–3. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00415.
14. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. К. Кашеева, Т. Э. Иващенко. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017. 471 с.
15. Oliveira A. F., Torrao M. M., Nogueira R., Ferreira M. Recurrent fetal triploidy: is there a genetic cause? // *BMJ Case Reports*. 2021. Vol. 14, no. 3. P. 1–3. doi: 10.1136/bcr-2020-239843.
16. Filges I., Manokhina I., Penaherrera M. S., McFadden D. E., Louie K., Nosova E., Friedman J. M., Robinson W. P. Recurrent triploidy due to a failure to complete maternal meiosis II: whole-exome sequencing reveals candidate variants // *Molecular Human Reproduction*. 2015. Vol. 21, no. 4. P. 339–346. doi: 10.1093/molehr/gau112.
17. Yeh H. Y., Shen S. Y. A liveborn infant with triploidy (69, XXX): report of one case // *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1994. Vol. 35, no. 6. P. 559–564.
18. Hasegawa T., Harada N., Ikeda K., Ishii T., Hokuto I., Kasai K., Tanaka M., Fukuzawa R., Niikawa N., Matsuo N. Digynic triploid infant surviving for 46 days // *American Journal of Medical Genetics*. 1999. Vol. 87, no. 4. P. 306–310. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19991203)87:4<306:aid-ajmg5>3.0.co;2-6.
19. Iliopoulos D., Vassiliou G., Sekerli E., Sidiropoulou V., Tsiga A., Dimopoulou D., Voyiatzis N. Long survival in a 69, XXX triploid infant in Greece // *Genetics and Molecular Research*. 2005. No. 4. P. 755–759.
20. Rittinger O., Kronberger G., Pfeifenberger A., Kotzot D., Fauth C. The changing phenotype in diploid/triploid mosaicism may mimic genetic syndromes with aberrant genomic imprinting: follow up in a 14-year-old girl // *European Journal of Medical Genetics*. 2008. Vol. 51, no. 6. P. 573–579. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.07.004.

References

1. Meditsinskaya genetika: natsionalnoe rukovodstvo = Medical genetics: national guidelines. Ed. by E. K. Ginter, V. P. Puzyrev, S. I. Kutsev. Moscow: GEOTAR-Media; 2022: 896 p. (In Russ.).
2. Massalska D., Bijok J., Kucinska-Chahwan A., Zimowski J.G., Ozdarska K., Panek G., Roszkowski T. Triploid pregnancy – Clinical implications. *Clinical Genetics*. 2021; 100 (4): 368–375. doi: 10.1111/cge.14003.
3. Prokofyev A. D., Vasil'kova I. V., Lyazina L. V. Triploidy: a clinician's view. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2015; 14 (11): 29–35 (In Russ.).
4. Toufaily M. H., Roberts D. J., Westgate M. N., Holmes L. B. Triploidy: Variation of Phenotype. *American Journal of Clinical Pathology*. 2016; 145 (1): 86–95. doi: 10.1093/ajcp/aqv012.

5. Vakilova L., Hitrova-Nikolova S., Bradinova I. Triploidy in a Live-Born Extremely Low Birth Weight Twin: Clinical Aspects. *Journal of Pediatric Genetics*. 2020; 11 (3): 227–231. doi: 10.1055/s-0040-1716828.
6. Kantor V., Jelsema R., Xu W., DiNonno W., Young K., Demko Z., Benn P. Non-invasive prenatal screening for fetal triploidy using single nucleotide polymorphism-based testing: Differential diagnosis and clinical management in cases showing an extra haplotype. *Prenatal Diagnosis*. 2022; 42 (8): 994–999. doi: 10.1002/pd.6169.
7. Kil'diyarova R. R. Assessment of physical development of newborns and young children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62 (6): 62–68 (In Russ.).
8. Krivososova N. V., Goloseyev K. F., Morozova R. V., Tomashevskiy D. V., Vasina I. B., Sandomirskaya O. V. Clinical case of pregnancy with partial hydatidiform mole. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015; 9 (3): 40–44. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.040-044 (In Russ.).
9. Massalska D., Bijok J., Ilnicka A., Jakiel G., Roszkowski T. Triploidy – variability of sonographic phenotypes. *Prenatal Diagnosis*. 2017; 37 (8): 774–780. doi: 10.1002/pd.5080.
10. Lughart M. A., Horenblas J., Kleinrouweler E. C. Prenatal sonographic features can accurately determine parental origin in triploid pregnancies. *Prenatal Diagnosis*. 2020; 40 (6): 705–714. doi: 10.1002/pd.5666.
11. Engelbrechtsen L., Brondum-Nielsen K., Ekelund C., Tabor A., Skibsted L. Danish Fetal Medicine Study Group Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013; 42 (5): 530–535. doi: 10.1002/uog.12460.
12. Massalska D., Ozdarska K., Roszkowski T., Bijok J., Kucinska-Chahwan A., Panek G. M., Zimowski J. G. Distribution of diandric and digynic triploidy depending on gestational age. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021; 38 (9): 2391–2395. doi: 10.1007/s10815-021-02202-4.
13. Gulersen M., Vohra N., Bonanno C. Selective fetal termination for preeclampsia treatment in a dichorionic gestation with a triploid fetus: A case report. *Case Report in Women's Health*. 2022; 34: 1–3. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00415.
14. Baranov V. S., Kuznetsova T. V., Kashcheyeva T. K., Ivashchenko T. E. *Prenatalnaya diagnostika nasledstvennykh bolezney. Sostoyaniye i perspektivy = Prenatal diagnosis of hereditary diseases. State and prospects*. 2nd ed., rev. and add. St. Petersburg: Eco-Vector; 2017: 471 p. (In Russ.).
15. Oliveira A. F., Torrao M. M., Nogueira R., Ferreira M. Recurrent fetal triploidy: is there a genetic cause? *BMJ Case Report*. 2021; 14 (3): 1–3. doi: 10.1136/bcr-2020-239843.
16. Filges I., Manokhina I., Penaherrera M. S., McFadden D. E., Louie K., Nosova E., Friedman J. M., Robinson W. P. Recurrent triploidy due to a failure to complete maternal meiosis II: whole-exome sequencing reveals candidate variants. *Molecular Human Reproduction*. 2015; 21 (4): 339–346. doi: 10.1093/molehr/gau112.
17. Yeh H. Y., Shen S. Y. A liveborn infant with triploidy (69, XXX): report of one case. / *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1994; 35 (6): 559–564.
18. Hasegawa T., Harada N., Ikeda K., Ishii T., Hokuto I., Kasai K., Tanaka M., Fukuzawa R., Niikawa N., Matsuo N. Digynic triploid infant surviving for 46 days. *American Journal of Medical Genetics*. 1999; 87 (4): 306–310. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19991203)87:4<306:aid-ajmg5>3.0.co;2-6.
19. Iliopoulos D., Vassiliou G., Sekerli E., Sidiropoulou V., Tsigas A., Dimopoulou D., Voyiatzis N. Long survival in a 69, XXX triploid infant in Greece. *Genetics and Molecular Research*. 2005; 4: 755–759.
20. Rittinger O., Kronberger G., Pfeifenberger A., Kotzot D., Fauth C. The changing phenotype in diploid/triploid mosaicism may mimic genetic syndromes with aberrant genomic imprinting: follow up in a 14-year-old girl. *European Journal of Medical Genetics*. 2008; 51 (6): 573–579. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.07.004.

Информация об авторах

М. А. Ильина, студентка, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, e-mail: marina_ilyina99@mail.ru;

Д. В. Колядина, студентка, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, e-mail: dasha-vi@bk.ru;

А. Ю. Шуткова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, e-mail: a_shutkova@mail.ru;

О. Н. Якимова, врач-неонатолог отделения новорожденных и недоношенных, Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия, e-mail: gosped@pimunn.net;

Т. А. Запелова, врач-неонатолог, заведующий отделением новорожденных и недоношенных, Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия, e-mail: gosped@pimunn.net;

М. А. Сулова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет; заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия, e-mail: suslova37@mail.ru;

А. И. Халецкая, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней, Институт клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия, e-mail: a.khaletskaya@mail.ru;

Е. Е. Яцышина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, e-mail: eeya16@list.ru;

О. В. Халецкая, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, e-mail: ovh@mail.ru.

Information about the authors

М. А. П'ина, student, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: marina_ilyina99@mail.ru;

Д. В. Кольядина, student, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: dasha-vi@bk.ru;

А. Ю. Шуткова, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: a_shutkova@mail.ru;

О. Н. Якимова, Neonatologist, Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: gosped@pimunn.net;

Т. А. Запевалова, Neonatologist, Head of the Department, Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: gosped@pimunn.net;

М. А. Суслова, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; Deputy Chief Physician, Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: suslova37@mail.ru;

А. И. Халецкая, Cand. Sci (Med.), Senior Lecturer, Institute of Clinical Medicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: a.khaletskaya@mail.ru;

Е. Е. Яцышина, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: eeya16@list.ru;

О. В. Халецкая, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: ovh@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 16.11.2023; одобрена после рецензирования 28.06.2024; принята к публикации 08.07.2024.

The article was submitted 16.11.2023; approved after reviewing 28.06.2024; accepted for publication 08.07.2024.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.27-006.3-089

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-97-102

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

**Владимир Владимирович Кутуков^{1,2}, Марат Алилович Газиев²,
Ярославна Александровна Якименко^{1,2}, Николай Петрович Лемешев¹,
Анвар Хасанович Букенбаев², Кирилл Сергеевич Петров²**

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

Аннотация. Опухоли средостения включают в себя широкий спектр доброкачественных и злокачественных новообразований. Последние на ранних этапах характеризуются длительным скрытым течением и несут значительную угрозу сдавления и/или инвазии жизненно важных органов средостения. Сложность их диагностики дополняет смешанная клиническая картина, схожая с другими соматическими заболеваниями. С учетом перечисленного опухоли средостения являются актуальной проблемой для современного онкологического сообщества, требуют совершенствования знаний и накопления опыта по их хирургическому и консервативному лечению. Мезенхимальные опухоли средостения составляют малую часть опухолей медиастинального пространства, а низкая заболеваемость новообразованиями данной анатомической локализации диктует необходимость междисциплинарного подхода к вопросам диагностики и лечения. Рассмотрен клинический случай заболевания, продемонстрирован эффективный и радикальный хирургический метод лечения. Бессимптомное течение ранних стадий заболевания, а также относительно малая эффективность оперативного вмешательства в позднем периоде онкогенеза диктует необходимость поиска новых подходов в диагностике и лечении опухолей средостения.

Ключевые слова: новообразования средостения, мезенхимальные опухоли, опухоли медиастинального пространства

Для цитирования: Кутуков В. В., Газиев М. А., Якименко Я. А., Лемешев Н. П., Букенбаев А. Х., Петров К. С. Мезенхимальные опухоли средостения: разбор клинического случая // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 97–102. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-97-102.

OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

MESENCHYMAL TUMORS OF THE MEDIASTINUM: ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE

**Vladimir V. Kutukov^{1,2}, Marat A. Gaziev², Yaroslavna A. Yakimenko^{1,2},
Nikolay P. Lemeshev¹, Anvyar Kh. Bukebaev², Kirill S. Petrov²**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. Mediastinal tumors include a wide range of benign and malignant neoplasms. The latter in the early stages are characterized by a long latent course and carry a significant threat of compression and / or invasion of vital organs of the mediastinum. The complexity of their diagnosis is complemented by a mixed clinical picture, similar to other somatic diseases. Considering all of the above, mediastinal tumors are an

urgent problem for the modern oncological community, they require improving knowledge and gaining experience in their surgical and conservative treatment. Mesenchymal tumors of the mediastinum make up a small part of tumors of the mediastinal space, and the low incidence of neoplasms of this anatomical localization dictates the need for an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of mesenchymal tumors of the mediastinal space. A clinical case of the disease is considered, an effective and radical surgical treatment method is demonstrated. The asymptomatic course of the early stages of the disease, as well as the relatively low effectiveness of surgical intervention in the late period of oncogenesis, dictates the need to search for new approaches in the diagnosis and treatment of mediastinal tumors.

Key words: neoplasms of the mediastinum, mesenchymal tumors, tumors of the mediastinal space

For citation: Kutukov V. V., Gaziev M. A., Yakimenko Ya. A., Lemeshev N. P., Bukenbaev A. Kh., Petrov K. S. Mesenchymal tumors of the mediastinum: analysis of the clinical case. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 97–102. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-97–102 (In Russ.).

Введение. Опухоли средостения – обобщенное понятие, которое служит для обозначения морфологически неоднородных образований, объединенных в одну нозологическую группу только благодаря общим анатомическим границам [1–3].

Опухоли средостения включают в себя широкий спектр доброкачественных и злокачественных новообразований. Последние составляют большую группу новообразований с различными видами гистологической дифференцировки, на ранних этапах характеризуются длительным скрытым течением, однако несут значительную угрозу сдавления и / или инвазии жизненно важных органов средостения. Сложность их диагностики дополняет смешанная клиническая картина, схожая с другими соматическими заболеваниями. Поэтому опухоли средостения являются актуальной проблемой для современного онкологического сообщества, требуют совершенствования знаний и накопления опыта по их лечению, как хирургическому, так и консервативному [1, 2].

По современным представлениям к истинным новообразованиям средостения относятся лишь те внеорганные опухоли, источником которых являются ткани, эмбриогенетически присущие данной локализации, или аберрантные, сместившиеся в ходе эмбриогенеза в медиастинальное пространство [1].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что факторы риска и этиология возникновения опухолей средостения недостаточно изучены из-за малой частоты встречаемости новообразований данной локализации, что затрудняет проведение их первичной и вторичной профилактики [4].

В структуре онкологических заболеваний новообразования средостения составляют 1 %, причем злокачественные новообразования преобладают над доброкачественными, на их долю приходится 68,57 % случаев. Опухоли медиастинального пространства диагностируются в основном у людей в возрасте 20–40 лет, а заболеваемость одинакова как для мужчин, так и для женщин [2, 5].

Гистологически неоднородная группа новообразований средостения представлена в большинстве своем следующими подгруппами: опухоли тимуса (до 10–20 %), нейрогенные опухоли (15–25 %), герминогенные опухоли (15–25 %), лимфопролиферативные опухоли (до 20 %) и мезенхимальные опухоли (5–6 %). Долгое время опухоли средостения не рассматривались как отдельная нозологическая группа ввиду малой доли больных новообразованиями данной анатомической области [6].

Клинические синдромы опухолей средостения неспецифичны и зависят от локализации, размера новообразования и его злокачественности. Классическими жалобами при опухолях средостения являются респираторные симптомы, дисфагия, боль в грудной клетке, синдром Горнера, сдавление верхней полой вены и другие. Зачастую заболевание протекает бессимптомно, пока новообразование не достигнет огромного размера, что сопровождается компрессией жизненно важных органов [7–9].

Определить наличие внеорганных опухолей медиастинального пространства позволяет рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях. Для уточняющей диагностики чаще всего используются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с / без введения контраста. Особую ценность для торакальных хирургов представляет ангиография, которая помогает определить наличие атипической ангиоархитектоники в тканях опухоли, а также избыточную ее васкуляризацию [5, 10–13].

Ввиду вышеизложенных особенностей диагностики опухолей средостения, а также низкой частоты их встречаемости своевременная постановка диагноза и проведение радикальной резекции опухоли остаются приоритетными направлениями в современной онкологии. Ниже представлено клиническое наблюдение успешного лечения пациентки с мезенхимальной опухолью заднего средостения.

Клинический случай. Пациентка К., 40 лет, при прохождении ежегодного медицинского осмотра в августе 2023 г. предъявила жалобы на кашель со скудной мокротой. При проведении рентгенографии органов грудной полости были выявлены плевронаслоения, не исключался плевральный выпот. С целью уточняющей диагностики пациентке была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, результаты которой демонстрировали признаки объемного образования заднего отдела нижнего этажа средостения, компрессионные субсегментарные ателектазы S10 правого легкого и S8-9-10 левого легкого. Пациентка направлена в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» для дообследования с целью уточнения этиологии процесса.

Больная была комплексно обследована в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества клинической онкологии, проведены инструментальные исследования с целью исключения вторичного характера поражения. Была выполнена повторная компьютерная томография с целью уточнения распространенности процесса и оценки динамики: выявлены признаки образования средостения размерами 107 × 181 × 109 мм, с вовлечением в процесс пищевода, перикарда. Для исключения распространения патологического процесса за пределы грудной полости пациентке выполнено комплексное обследование, в которое входили фибробронхоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов, щитовидной железы. Признаки отдаленной метастатической патологии отсутствовали.

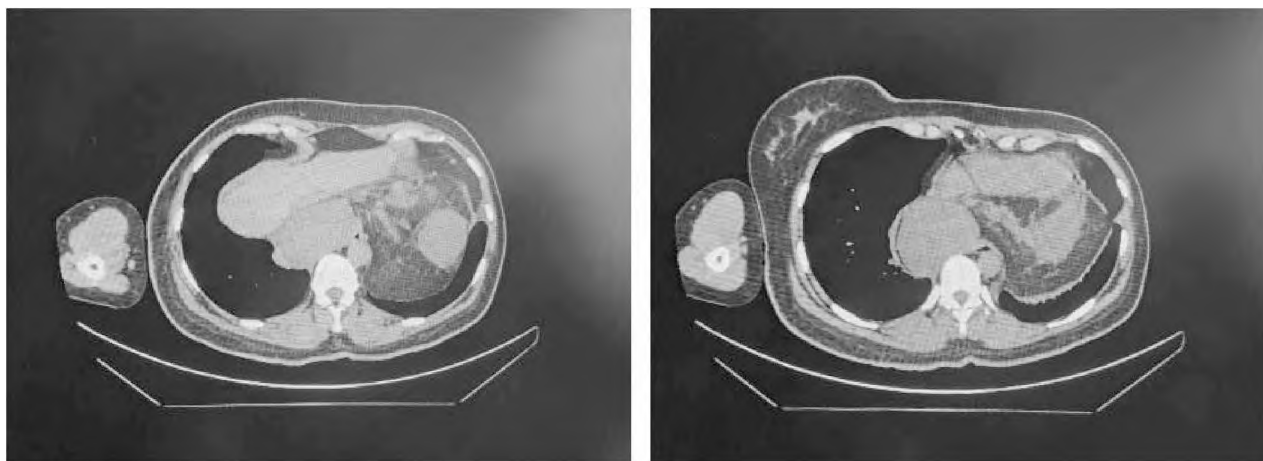


Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки при дообследовании в Астраханском областном клиническом онкологическом диспансере
Figure 1. Computed tomography of the chest organs during follow-up examination at the Astrakhan Regional Clinical Oncological Dispensary

В ноябре 2023 г. выполнено оперативное вмешательство – видеоторакоскопия слева. При визуализации в легком и по париетальной и висцеральной плевре объемных образований не определялось, нижняя доля была «поджата» и значительно оттеснена опухолью заднего средостения значительных размеров с включениями различной плотности, туго эластичной консистенции. Опухоль была расположена ретрокардиально, с интимным прилежанием к нижней легочной вене и нисходящей аорте, с врастанием в боковую стенку пищевода, что установлено при установке назогастрального зонда, распластана на диафрагме. Произведена биопсия опухоли средостения. При срочном гистологическом исследовании: фиброзная ткань саркоматозного строения.

Был проведен интраоперационный консилиум: с учетом отсутствия отдаленного метастазирования и интраоперационной картины решено провести попытку удаления опухоли средостения. Выполнена конверсия. Торакотомия слева в 5 межреберье. Был резецирован S5 сегмент легкого в проекции врастания опухоли. Вскрыта медиастинальная плевра над образованием, частично выполнена мобилизация опухоли, в ходе которой удалось отойти от нижней легочной вены, также установлено врастание опухоли в левый купол диафрагмы. Выполнена резекция диафрагмы в пределах здоровых тканей. При дальнейшей ревизии установлено врастание опухоли в адвентицию и мышечную стенку нижнегрудного отдела пищевода протяженностью до 5–7 см. Выполнена резекция заднебоковой стенки пищевода без травматизации слизистой и вскрытия его просвета, что подтверждено интраоперационной эзофагоскопией. Правой границей опухоли является правая плевральная полость. Опухоль с определенными трудностями была мобилизована в заднем средостении, выделена и удалена слева без вскрытия

правого плеврального мешка. Размеры опухоли составляли $20 \times 15 \times 12$ см. Дефект стенки пищевода протяженностью до 7 см ушит. Выкроен листок костальной плевры, которым муфтообразно укрыта стенка пищевода в заднем средостении. Плевральная полость дренирована.

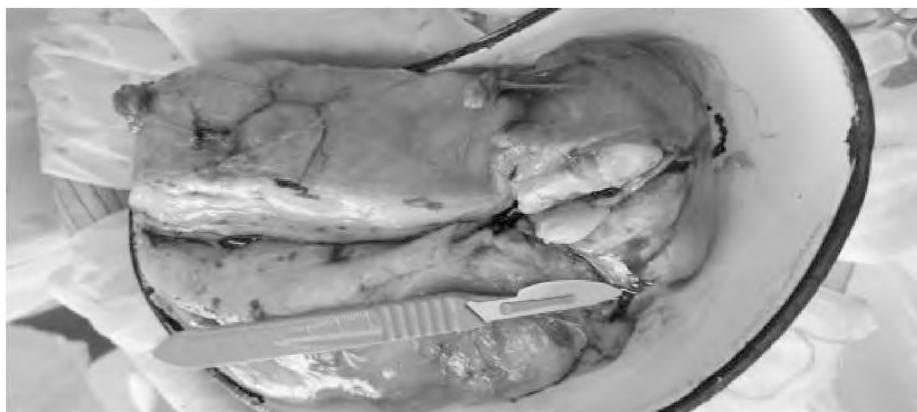


Рисунок 2. Удаленная опухоль
Figure 2. The removed tumor



Рисунок 3. Ложе опухоли после ушивания резецированных участков органов грудной клетки
Figure 3. The tumor bed after suturing the resected areas of the chest organs

Послеоперационный период протекал соответственно значительному объему хирургического вмешательства, без осложнений. При контрольном рентгенографическом исследовании на 1, 5 сутки легкие расправлены, без инфильтративных изменений; пищевод проходим, умеренно деформирован в зоне резекции. Дренажи из плевральной полости удалены на 4 сутки.

В результате планового гистологического исследования было получено заключение: веретенклеточная опухоль с очаговым ядерным полиморфизмом, в капсуле, размерами $21 \times 15 \times 10$ см, с неопределенным потенциалом злокачественности. Иммуногистохимическое исследование установило, что морфологическая картина и иммунофенотип опухоли в большей степени соответствует фибросаркоме низкой степени злокачественности.

В связи с редкостью данного гистологического типа опухоли средостения препарат был отправлен в диагностический центр «Медицинский институт имени Березина Сергея» в Санкт-Петербург, откуда получено заключение: морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют высокодифференцированной саркоме, в первую очередь можно думать о высокодифференцированной миофибробластической саркоме. Больная обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме в составе торакального хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта, онколога: ввиду радикальности проведенного хирургического лечения и отсутствия отдаленных метастазов пациентке дальнейшее лечение не показано. Больная выписана на диспансерное наблюдение.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства при контрольном осмотре у онколога пациентка была в удовлетворительном состоянии, жалоб не предъявляла. Больная получила направление на проведение позитронной эмиссионной томографии, в результате проведения которой не было найдено очагов с патологическим гиперметаболизмом ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, что свидетельствует об эффективности проведенного лечения.

Заключение. Данные отечественной и зарубежной литературы о мезенхимальных опухолях заднего средостения демонстрируют, что истинные опухоли данной анатомической области являются одними из самых редких в клинической практике врача-онколога. Бессимптомное течение ранних стадий заболевания, а также относительно малая эффективность оперативного вмешательства в позднем периоде онкогенеза диктует необходимость поиска новых подходов в диагностике и лечении опухолей средостения. В представленном клиническом случае пациентке было проведено оперативное лечение, которое (по данным контрольной позитронной эмиссионной томографии и объективному статусу больной) было эффективным, что доказывает ведущую роль хирургического метода в лечении мезенхимальных опухолей средостения, а своевременная диагностика является приоритетным направлением деятельности врачей амбулаторных учреждений онкологического профиля.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Колбанов К. И. и др. Опухоли средостения: классификации // Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. 2019. Т. 8, № 6. С. 471–478.
2. Потешкина Н. Г. и др. Образования средостения в клинической практике // Медицинский совет. 2018. № 5. С. 104–108.
3. Давыдов М. М., Мачаладзе З. О. Саркомы торакоабдоминальной локализации (современная стратегия хирургического лечения) // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. 2015. Т. 26, № 1. С. 3–14.
4. Alothaimen H. S., Memon M. A. Treatment outcome and prognostic factors of malignant thymoma-a single institution experience // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2020. Vol. 21, no. 3. P. 653. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.3.653.
5. Пысанова Ж. У. Хирургическое лечение при доброкачественных и злокачественных опухолях грудной стенки // Онкология и радиология Казахстана. 2019. № 5. С. 67–68.
6. da Mota Gomes M. Hermann Oppenheim, a pioneer of modern German neurology // Revista brasileira de neurologia. 2019. Vol. 55. P. 36–40.
7. Baram A., Tayeb Z. A. Mediastinal Masses: Retrospective single center based study // Journal of Cancer Science and Therapy. 2016. Vol. 8, no. 10. P. 252–256. doi: 10.4172/1948-5956.1000422.
8. Dixit R. et al. Diagnostic evaluation of mediastinal lesions: Analysis of 144 cases // Lung India. 2017. Vol. 34, no. 4. P. 341–348. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_311_16.
9. Рябов А. Б. и др. Клинический алгоритм диагностики и лечения опухолей средостения // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2022. № 5. С. 43–51.
10. Новиков Д. В. и др. Хирургическое лечение местнораспространенной ангиосаркомы переднего средостения. Клинический случай // Современная онкология. 2022. Т. 24, № 3. С. 336–339.
11. Шевченко Ю. Л. и др. Современные технологии в хирургии средостения // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 1. С. 4–12. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.82.77.001.
12. Grisbolaki E. et al. A short history of mediastinal tumours // Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska / Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023. Vol. 20, no. 3. P. 187–192.
13. Топольницкий Е. Б., Бородина Ю. А. Видеоторакоскопические вмешательства при опухолях и кистах средостения // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26, № 6. С. 17–21.

References

1. Kolbanov K. I. et al. Mediastinal tumors: classification. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena = Oncology. The Journal named after P. A. Herzen.* 2019; 8 (6): 471–478 (In Russ.).
2. Poteshkina N. G. et al. Mediastinal neoplasms in clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2018; 5: 104–108 (In Russ.).

3. Davydov M. M., Machaladze Z. O. Thoracoabdominal sarcomas (modern strategy of surgical treatment). Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2015; 26 (1): 3–14 (In Russ.).
4. Alothameen H. S., Memon M. A. Treatment outcome and prognostic factors of malignant thymoma-a single institution experience. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. 2020; 21 (3): 653. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.3.653.
5. Pysanova Zh. U. Surgical treatment for benign and malignant tumors of the chest wall. Onkologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2019; S: 67–68 (In Russ.).
6. da Mota Gomes M. Hermann Oppenheim, a pioneer of modern German neurology. Revista brasileira de neurologia = Brazilian Journal of Neurology . 2019; 55: 36–40.
7. Baram A., Tayeb Z. A. Mediastinal Masses: Retrospective single center based study. Journal of Cancer Science and Therapy. 2016; 8 (10): 252–256. doi: 10.4172/1948-5956.1000422.
8. Dixit R. et al. Diagnostic evaluation of mediastinal lesions: Analysis of 144 cases. Lung India. 2017; 34 (4): 341–348. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_311_16.
9. Ryabov A. B. et al. Clinical algorithm for the diagnosis and treatment of mediastinal tumors. Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Surgery. The Journal named after N. I. Pirogov. 2022; 5: 43–51 (In Russ.).
10. Novikov D. et al. Surgical treatment of locally advanced anterior mediastinal angiosarcoma. A clinical case. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology. 2022; 24 (3): 336–339 (In Russ.).
11. Shevchenko Yu. L. et al. Modern technologies in mediastinal surgery. Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N. I. Pirogova = Bulletin of the National Medico-Surgical Center named after N. I. Pirogov. 2020; 15 (1) (In Russ.).
12. Grisbolaki E. et al. A short history of mediastinal tumours. Kardiokirurgia i Torakokirurgia Polska / Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023; 20 (3): 187–192.
13. Topol'nitskiy E. B., Borodina Yu. A. Videothoracoscopic interventions for tumors and cysts of the mediastinum. Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery. 2020; 26 (6): 17–21 (In Russ.).

Информация об авторах

В. В. Кутуков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8167-2997, e-mail: kutukov2006@mail.ru;

М. А. Газиев, заведующий торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8780-4428, e-mail: marat10_1@mail.ru;

Я. А. Якименко, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-2276-2562, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

Н. П. Лемешев, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0002-8707-5453, e-mail: nikolaslem20@gmail.com;

А. Х. Букенбаев, врач-онколог торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0000-1762-6606, e-mail: anvyr1982@mail.ru;

К. С. Петров, врач-онколог торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0007-8769-5552, e-mail: kir.petrov86@mail.ru.

Information about the authors

V. V. Kutukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8167-2997, e-mail: kutukov2006@mail.ru;

M. A. Gaziev, Head of the Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8780-4428, e-mail: marat10_1@mail.ru;

Ya. A. Yakimenko, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-2276-2562, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

N. P. Lemeshev, Clinical Resident, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0002-8707-5453, e-mail: nikolaslem20@gmail.com;

A. K. Bubenbaev, Oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0000-1762-6606, e-mail: anvyr1982@mail.ru;

K. S. Petrov, Oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0007-8769-5552, e-mail: kir.petrov86@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 09.04.2024; одобрена после рецензирования 14.06.2024; принята к публикации 24.06.2024.

The article was submitted 09.04.2024; approved after reviewing 14.06.2024; accepted for publication 24.06.2024.

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

«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. Правила оформления статей, представляемых к публикации в «Астраханском медицинском журнале», разработаны с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (обновлено в апреле 2010 г.)», 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 Российской Федерации. 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. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **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, 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 могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. На первой странице 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 номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, 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 оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

1.5.11. Микробиология (медицинские науки),

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),

- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки),
- 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки),
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

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 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 методъ»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения 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 группы набирались из разных популяций, следует назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (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 p (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 ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: среднее и среднеквадратиче-

ское отклонение ($M + \sigma$); медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). 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 в себя 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 подрисовочными 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 иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;

- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);

- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;

- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;

- 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 $p < 0,05$ 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”, пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рисунок 1. Название»,

шрифт 10 pt 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 геммагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. 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 (обычный), размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью "Microsoft Equation".

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. 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 приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, 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 «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: 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. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б.; 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. Москва: Всероссийский учеб.-науч.-методич. центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию 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 перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице («**References**»), оформленный в следующем порядке:

– все авторы 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,

– наименование русскоязычного источника (книги, журнала) в транслитерированном варианте,

– перевод названия источника (книги, журнала) на английский язык указывается после знака «=»,

– выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

Примеры оформления списка «References».

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow: BINOM; 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. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita S i puti optimizatsii terapii = 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. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Critical Pathways in Cardiology. 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. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoj gosudarstvennoj meditsinskoy akademii = 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. Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny (Astrakhan, 4–5 oktyabrya 2018 g.) = Actual issues of modern medicine (Astrakhan, 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.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи 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.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов
(первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя,
заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов)
направлять на сайт <http://www.astmedj.ru>; e-mail: astmedj@astgmu.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 indentation 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 11 pt; 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 No. 118 of February 24, 2021):

1.5.11. Microbiology (medical sciences),

3.1.4. Obstetrics and gynecology (medical sciences),

3.1.18. Internal diseases (medical sciences),

3.1.20. Cardiology (medical sciences),

3.1.21. Pediatrics (medical sciences),

3.1.22. Infectious diseases (medical sciences),

3.1.26. Phthysiology (medical sciences),

3.1.9. Surgery (medical science),

3.1.28. Hematology and blood transfusion (medical sciences),

3.1.29. Pulmonology (medical sciences),

3.1.30. Gastroenterology and Dietetics (medical sciences),

3.3.1. Human anatomy (medical sciences),

3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),

3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences),

3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),

3.1.33. Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 11 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 ($M + \sigma$)”; “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 No.);
- 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 “Figure 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, Ig), 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*. 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. by M. J. Ferreira de Oliveira 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

Ponezhova 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 endoscopic grasping 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 **Website:** <https://astmedj.ru>; **e-mail:** astmedj@astgmu.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.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2024

ТОМ 19

№ 3

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

Главный редактор – А. Р. Умерова
Начальник редакционно-издательского отдела – Е. Н. Бирюкова
Ответственный секретарь – Ю. Г. Назарова
Литературное редактирование – И. В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – С. Н. Лычагина

Дата выхода – 18.10.2024

Уч.-изд. л. 12.5
Заказ № 5556
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