

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «УФИМСКИЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал  
Том 19, № 5 (113) Сентябрь-Октябрь 2024 г.

## Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А.Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, акад. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев,  
проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев,  
проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов,  
проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

## Редакционный совет

Чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф.  
В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф.  
В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов  
(Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова  
(Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин  
(Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад.  
РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа);  
проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко  
(Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф.  
О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф.  
А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф.  
А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф.  
Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф.  
В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад.  
РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России  
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя, типографии:  
450008, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
Телефон (347) 272-73-50  
E-mail: [mvb\\_bsmu@mail.ru](mailto:mvb_bsmu@mail.ru)  
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -  
Научный редактор -  
Технический редактор -  
Художественный редактор -  
Корректор -  
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко  
доц. А.Н. Ишмухаметова  
доц. И.М. Насибуллин  
Н.И. Ровнейко  
Н.А. Брагина  
доц. О.А. Майорова

Дата выхода: 31.10.2024  
Формат 60×84 1/8  
Условных печатных листов – 12,44  
Заказ № 58  
Тираж 500 экз.  
12+  
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой  
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433

ISSN 1999-6209

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2024

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,  
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

---

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION  
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH  
OF THE RUSSIAN FEDERATION  
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN  
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT  
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

# BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

## Scientific Publication

Volume 19, Number 5 (113), September-October, 2024

### Editorial Board:

**Editor-in-Chief** – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

**Associate Editors:** Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, academician of the Russian Academy of Sciences

**Editorial Director** – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

**Editorial Board Members:** Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

### Editorial Committee:

Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutelyan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles  
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

**Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.**

### Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008  
Republic of Bashkortostan  
Russian Federation  
**Tel.:** (347) 272-73-50  
**E-mail:** mvb\_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	Assoc. Prof. O.A. Mayorova
<a href="http://mvb-bsmu.ru/">http://mvb-bsmu.ru/</a>	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2024

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- В.А. Ананьев, В.Н. Павлов,  
А.М. Пушкарев, Г.М. Хасанова, В.Н. Дубровин  
**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ  
ГНОЙНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА** 5
- V.A. Ananiev, V.N. Pavlov,  
A.M. Pushkarev, G.M. Khasanova, V.N. Dubrovin  
**AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT  
OF PURULENT PYELONEPHRITIS**
- В.Ф. Павелкина, М.О. Краско, Г.М. Хасанова  
**ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕ-  
СКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ  
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ** 10
- V.F. Pavelkina, M.O. Krasko, G.M. Khasanova  
**ENDOGENOUS INTOXICATION AND ITS PATHOGENETIC  
SIGNIFICANCE IN HEMORRHAGIC  
FEVER WITH RENAL SYNDROME**
- Э.Ф. Галимова, Ю.Ю. Громенко,  
А.А. Байгильдина, К.Ш. Галимов, П.Ф. Литвицкий,  
К.А. Бикметов, Ш.Н. Галимов, В.Н. Павлов  
**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ  
RS25487 И RS415407 ГЕНА БЕЛКА СИСТЕМЫ  
РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ  
ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ** 15
- E.F. Galimova, Yu.Yu. Gromenko,  
A.A. Baigildina, K.Sh. Galimov, P.F. Litvitsky,  
K.A. Bikmetov, Sh.N. Galimov, V.N. Pavlov  
**ASSOCIATION OF RS25487 AND RS415407  
POLYMORPHISM OF THE XRCC1 DNA REPAIR SYSTEM  
PROTEIN GENE WITH THE RISK OF DEVELOPING  
AUTOPATHIC INFERTILITY**
- Е.А. Леонтьева, М.Н. Суворова, Г.В. Емелина, А.В. Теплова  
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
СОДЕРЖИМОГО ДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ И ПАРОДОНТАЛЬ-  
НОГО КАРМАНА У ЛИЦ С РАЗНЫМИ СТЕПЕНЯМИ  
ТУГОУХОСТИ** 19
- E.A. Leontieva, M.N. Suvorova, G.V. Emelina, A.V. Teplova  
**MOLECULAR-GENETIC STUDY OF GINGIVAL  
SULCUS AND PERIODONTAL POCKET CONTENTS  
IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT DEGREES  
OF HEARING LOSS**
- Т.И. Мусин, З.А. Багманова, Н.Ш. Загидуллин  
**J-ВОЛНА НА ЭКГ У БОЛЬНЫХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ  
ПНЕВМОНИЕЙ: КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ  
АНАЛИЗ, ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА** 25
- T.I. Musin, Z.A. Bagmanova, N.Sh. Zagidullin  
**J-WAVE ON ECG IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED  
PNEUMONIA: QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS,  
TOPOGRAPHICAL CHARACTERISTICS**

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Н.Г. Алиева  
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР ЛЕВОГО И ПРАВОГО  
ПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ  
ХОЛЕСТАЗЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ** 29
- N.G. Alieva  
**MORPHOLOGICAL CHANGES IN LYMPHOID  
STRUCTURES OF THE LEFT AND RIGHT LIVER  
DUCTS IN MECHANICAL CHOLESTASIS UNDER  
EXPERIMENT**
- Т.Ф. Соколова, Е.Ю. Соколов,  
Ю.В. Емельянов, А.А. Разумовская  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО  
ДЕЙСТВИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ СУДОРОЖНЫХ  
ПРИСТУПОВ В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ  
ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА** 34
- T.F. Sokolova, E.Yu. Sokolov,  
Yu.V. Emelyanov, A.A. Razumovskaya  
**INVESTIGATION OF THE DAMAGING EFFECT  
OF GENERALIZED CONVULSIVE SEIZURES  
IN THE ACUTE AND LONG-TERM PERIODS  
OF TRAUMATIC BRAIN DISEASE**
- С.А. Мещерякова, Ю.И. Виноградова,  
А.В. Шумадалова, К.А. Назмиева  
**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ  
АМИДО- И ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ О-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-2-  
ТИОПИРИМИДИНА** 39
- S.A. Meshcheryakova, Yu.I. Vinogradova,  
A.V. Shumadalova, K.A. Nazmieva  
**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW  
O-(THIETAN-3-YL)-2-THIOPYRIMIDINE AMIDE-  
AND HYDRAZONE DERIVATIVES**
- Г.Н. Турманидзе, Д.В. Коченко,  
В.В. Сорокин, К.С. Степанов, И.Е. Каухова  
**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ  
ПОЛУЧЕНИЯ АНГИОПРОТЕКТОРА ДИОСМИНА** 45
- G.N. Turmanidze, D.V. Kochenko,  
V.V. Sorokin, K.S. Stepanov, I.E. Kaukhova  
**ANGIOPROTECTOR DIOSMIN PRODUCTION  
TECHNOLOGY**

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- А.С. Орлов, А.А. Корсантия  
**ОЦЕНКА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФ-  
ФЕКТИВНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА  
НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВО-  
ОПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ФОРМАХ** 49
- A.S. Orlov, A.A. Korsantiya  
**ASSESSMENT OF FEASIBILITY AND ECONOMIC  
EFFICIENCY OF THE PRACTICAL IMPLEMENTATION  
OF THE PROJECT OF A NEW DOMESTIC PRODUCTION  
OF ANTITUMOR DRUGS IN VARIOUS DOSAGE FORMS**

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- И.А. Гндоян, Н.А. Адельшина  
**ДВУСТОРОННИЕ РЕТИНАЛЬНЫЕ ГЕМОРРАГИИ  
У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С ИНТРАНАТАЛЬНОЙ  
МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)** 56
- I.A. Gndoyan, N.A. Adelschina  
**BILATERAL RETINAL HEMORRHAGES  
IN A NEWBORN CHILD WITH AN INTRANATAL  
MECHANICAL INJURY (A CLINICAL CASE)**
- О.В. Галимов, В.О. Ханов,  
К.В. Насырова, Д.О. Галимов, Т.Р. Ибрагимов  
**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО  
ОЖИРЕНИЯ ПРИ РЕСТРИКТИВНОМ ТИПЕ  
БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ** 59
- O.V. Galimov, V.O. Khanov,  
K.V. Nasyrova, D.O. Galimov, T.R. Ibragimov  
**PROGNOSTIC METHOD FOR THE RESULTS  
OF SURGICAL TREATMENT FOR MORBID  
OBESITY DURING RESTRICTIVE BARIATRIC  
SURGERY**

Л.П. Мартirosyan, И.А. Баландина <b>РАЗМЕРЫ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР СЕРДЦА У ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ</b>	64	L.P. Martirosyan, I.A. Balandina <b>SIZES OF SOME HEART STRUCTURES IN FEMALES FROM THE POINT OF VIEW OF PERSONALIZED MEDICINE</b>
И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, Э.А. Фахритдинов, Т.Р. Басыров, А.К. Гафурьянов <b>ЦИФРОВОЙ ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ</b>	67	I.R. Shafeev, A.I. Bulgakova, E.A. Fakhritdinov, T.R. Basyrov, A.K. Gafuryanov <b>DIGITAL PROTOCOL FOR THE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH SECONDARY EDENTIA</b>
Н.Н. Чучкова, О.Л. Полякова, В.М. Чучков <b>ВИЗУАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКИЕ И АНАТОМО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗУБОВ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ К ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ</b>	71	N.N. Chuchkova, O.L. Polyakova, V.M. Chuchkov <b>VISUAL-ESTHETIC AND ANATOMICAL-MORPHOLOGICAL FEATURES OF TEETH AND SOFT TISSUES OF THE OROFACIAL REGION, DETERMINED BY ETHNIC GROUP IDENTITY</b>

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Р. Амирова, Л.М. Балашова, М.М. Климентьева, Е.А. Богомоллова <b>МИКРОБИОТА ГРУДНОГО МОЛОКА: ВКЛАД В ЗДОРОВЬЕ РЕБЁНКА</b>	74	V.R. Amirova, L.M. Balashova, M.M. Klimenteva, E.A. Bogomolova <b>BREAST MILK MICROBIOTA: CONTRIBUTION TO CHILD HEALTH</b>
В.А. Воробьев, А.Р. Тухиев, Г.М. Хасанова, Г.А. Галиева, Р.Т. Мурзабаева, Г.А. Мавзютова, Л.И. Ратникова, В.Х. Фазылов, В.Н. Дубровин <b>ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИМУЛЬТАННОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ</b>	82	V.A. Vorobyev, A.R. Tukhiev, G.M. Khasanova, G.A. Galieva, R.T. Murzabaeva, G.A. Mavzyutova, L.I. Ratnikova, V.Kh. Fazylov, V.N. Dubrovin <b>THE POSSIBILITIES OF USING SIMULTANEOUS SURGERY IN UROLOGY</b>
Д.Н. Лысов, М.В. Софронов, С.И. Буланов <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ</b>	90	D.N. Lysov, M.V. Sofronov, S.I. Bulanov <b>THE EFFECTIVENESS OF DENTAL IMPLANTATION</b>
А.Р. Исанбаева, М.А. Кутлубаев, Д.Р. Шагиева, О.В. Лютов <b>ПУПИЛЛОМЕТРИЯ В НЕЙРОПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ</b>	95	A.R. Isanbaeva, M.A. KutlubaeV, D.R. Shagieva, O.V. Lyutov <b>PUPILLOMETRY IN THE NEUROPEDIATRIC PRACTICE: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS</b>

## ЮБИЛЕЙ

<b>ВЛАДИМИР ЛАБИБОВИЧ ЮЛДАШЕВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</b>	101
--	-----

## НЕКРОЛОГ

<b>РАШИТ АХМЕТОВИЧ ДАВЛЕТШИН</b>	103
----------------------------------	-----

<b>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</b>	105
--	-----

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.61-002.3

© Коллектив авторов, 2024

## В.А. Ананьев<sup>1,2</sup>, В.Н. Павлов<sup>2</sup>, А.М. Пушкарёв<sup>2,3</sup>, Г.М. Хасанова<sup>2</sup>, В.Н. Дубровин<sup>4,5</sup> КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГНОЙНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

<sup>1</sup>КГБУЗ ККБ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>3</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

<sup>4</sup>ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

<sup>5</sup>ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

**Цель работы.** Улучшить результаты органосохраняющего лечения острого гнойного пиелонефрита путём сочетанного применения ретроперитонеоскопической санации гнойного очага и длительной внутриартериальной перфузии лекарственных средств.

**Материал и методы.** В рамках исследования, проведенного во втором урологическом отделении Краевой клинической больницы, нами были обследованы и прооперированы 30 больных с гнойным пиелонефритом, используя инновационную гибридную методику (патент № 2620756) по удалению пораженных участков почки методом ретроперитонеоскопического доступа. В дальнейшем провели регионарную артериальную инфузию алпростадилла через катетер, установленный эндоваскулярно в почечную артерию.

При поступлении всем пациентам выполнялся общий клинический осмотр. Операционные материалы подвергались микробиологическому и морфологическому анализам. Для оценки состояния почек до и после операции проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастированием и дуплексное сканирование почечных сосудов.

**Результаты.** В первые сутки после операции больные отмечали уменьшение болевых ощущений в зоне оперированной почки. Сравнение данных КТ до и после вмешательства показало устранение деструктивных очагов в почке и улучшение кровоснабжения в пораженной зоне. При морфологическом исследовании выявлены лейкоцитарная инфильтрация и отёк, скопления тромбоцитов в просвете расширенных перитубулярных капилляров. Во всех случаях удалось избежать удаления почек.

**Заключение.** Предложенный метод лечения гнойного пиелонефрита, включающий комплексный подход к восстановлению кровообращения в почке и улучшению доступа антибиотиков к паренхиме органа, демонстрирует свою высокую эффективность. Он обеспечивает целенаправленное воздействие на каждый уровень сосудистой системы и тканей почки, затрагивая зоны с микроабсцессами.

**Ключевые слова:** гнойный деструктивный пиелонефрит, МСКТ почек, перфузия почек, доплерографии почек.

## V.A. Ananiev, V.N. Pavlov, A.M. Pushkarev, G.M. Khasanova, V.N. Dubrovin AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF PURULENT PYELONEPHRITIS

**Objective.** To improve the results of organ-preserving treatment of acute purulent pyelonephritis by the combined use of retroperitoneoscopic sanitation of the purulent focus and prolonged intra-arterial perfusion of drugs.

**Material and methods.** As part of the study conducted in the second urology department of the Regional Clinical Hospital, the authors examined and operated on 30 patients with purulent pyelonephritis using an innovative hybrid technique (patent No 2620756). This technique involves the removal of the affected areas of the kidney by retroperitoneoscopic access, followed by a regional arterial infusion of alprostadil through a catheter inserted endovascularly into the renal artery. Upon admission, all patients underwent a general clinical examination. Surgical materials were subjected to microbiological and morphological analysis. To assess the condition of the kidneys before and after surgery, MSCT with bolus contrast and duplex scanning of the renal vessels were performed.

**Results.** On the first day after surgery, patients noted pain reduction in the area of the operated kidney. Comparison of CT data before and after the intervention showed the elimination of destructive foci in the kidney and improvement of blood supply in the affected area. Morphological examination revealed leukocyte infiltration and edema, accumulations of platelets in the lumen of dilated peritubular capillaries. In all cases, it was possible to avoid removal of the kidneys.

**Conclusion.** The proposed method of treating purulent pyelonephritis, including an integrated approach to restoring blood circulation in the kidney and improving the access of antibiotics to the organ parenchyma, demonstrates its high efficiency. This method provides a targeted effect on each level of the vascular system and kidney tissues, affecting areas with microabscesses.

**Key words:** purulent destructive pyelonephritis, renal MSCT, renal perfusion, renal dopplerography.

Под гнойными поражениями почек понимают состояния с развитием в очаге воспаления деструктивного процесса, сопровождающегося лабораторными и клиническими проявлениями бактериального воспаления [1,2]. На острый пиелонефрит приходится около 14% среди всех почечных заболеваний, а у одной трети пациентов он характеризуется формированием апостем, карбункулов или абсцессов [3, 4]. В общей картине почечной

патологии [5] продолжается рост распространённости данного заболевания, что подчеркивает необходимость углубленного анализа и совершенствования подхода к диагностике и лечению данного заболевания [6]. При значительной деструкции почки нередко может возникнуть угроза её потери. При возникновении уросепсиса на фоне гнойного пиелонефрита смертность увеличивается до 80% [7], что требует проведения нефрэктомии [8].

Диагностические затруднения и оптимизация лечебного подхода к лечению больных в постоперационном периоде остаются важной клинической проблемой [9].

Наиболее частой причиной острого пиелонефрита с развитием гнойно-деструктивных форм являются различные эндогенные и экзогенные микробы, а также грибковые организмы и вирусы [10-12].

Основными факторами, приводящими к развитию болезни, являются изменения в почках, способствующие закреплению возбудителя, тип инфекционного агента, пути проникновения инфекции и общее состояние организма [13].

Цель исследования – улучшить результаты органосохраняющего лечения острого гнойного пиелонефрита путём сочетанного применения ретроперитонеоскопической санации гнойного очага и длительной внутриартериальной перфузии лекарственных средств.

#### Материал и методы

В период с 2022 по 2023 годы в урологическом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2» (г. Барнаул) было проведено исследование с участием 30 пациентов, страдающих острым гнойным пиелонефритом. Среди них были 22 женщины и 8 мужчин, возраст которых колебался от 20 до 68 лет, средний возраст – 40,76 года. В исследование не входили больные с острым пиелонефритом беременных, серозной стадией острого пиелонефрита, больные с наличием гнойно-воспалительных процессов вне почек, а также пациенты с болезнями сердечно-сосудистой системы (ССС) в стадии декомпенсации и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП).

Основной причиной развития вторичного гнойного пиелонефрита явилась обтурация мочевыводящих путей камнями. Гематогенный путь инфицирования (первичный пиелонефрит) составил чуть больше трети случаев (табл. 1).

Таблица 1  
Причины развития гнойного пиелонефрита

Причина развития болезни	Количество больных (n=30)
Вторичный пиелонефрит	19 (63,3%)
Первичный пиелонефрит	11 (36,7%)

В большинстве случаев деструктивных поражений почек фиксировался апостематозный тип гнойного пиелонефрита. Около трети случаев представляли собой одиночные или множественные карбункулы. У других больных было выявлено абсцедирование почек (табл. 2).

Измерение кровотока в почках осуществлялось с использованием методики доплерографической ультразвуковой диагностики

высокой частоты. В ходе исследования измерялись индекс резистентности (RI) и скорость линейного кровотока (ЛСК) для основной почечной артерии, а также для сегментарных и междолевых артерий. Исследование проводили при помощи стационарной ультразвуковой доплерографической системы «Vivit 7 GE Medical Systems» (США).

Таблица 2

Степень деструкции почки	
Степень деструкции	Количество больных (n=30)
Карбункулы	10 (33,3%)
Апостемы	17 (56,7%)
Абсцессы	3 (10,0%)

Исследование с применением болюсно-контрастирования проводилось на компьютерном томографе с 64 срезами производства «General Electric» (США). В артериальную фазу были изучены области, в которых не отмечалось накопление контрастного вещества, что свидетельствовало о наличии зон ишемии и повреждения тканей почек.

**Описание этапов методики.** Гибридная хирургическая методика состоит из 3-х этапов. Первые два этапа проходят в условиях операционной. Третий этап проводится в условиях палаты интенсивного наблюдения.

*Первый этап.* В условиях гибридной операционной больного помещали на бок с изгибом в поясничной области. В забрюшинное пространство вводили три троакара (два диаметром 10 мм и один диаметром 5 мм). С использованием ретроперитонеоскопии удаляли поврежденные области, включая часть почечной капсулы и отправляли образцы на гистологию и бактериологический анализ. Затем проводили санацию антисептиками и дренировали забрюшинное пространство.

*Второй этап.* Под контролем ангиокомплекса эндоваскулярным хирургом через бедренную артерию по Сельдингеру провели установку катетера в почечную артерию. Всем больным проводили контрольную ангиографию для определения правильной позиции катетера.

*Третий этап.* Больной транспортировался в палату, где с помощью инфузомата вводили препарат ПГЕ1 (алпростадил), разведенный на 50.0 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Согласно инструкции по применению препарата скорость внутриартериального (в/а) введения составляла 0,1-0.6 нг/кг/мин и суточная доза не превышала 20 мкг в сутки. Интервал введения рассчитывался индивидуально в зависимости от веса пациента. В среднем суточный интервал введения составил от 12 до 16 часов в сутки со скоростью введения 0,8 мл/ч. Ориентиром окончания введения препара-

ратов ПГЕ1 являлась положительная динамика клинической картины. Длительность внутриартериальной перфузии определялась данными объективного и локального статусов и составляла в среднем 3-4 суток.

Препарат алпростадил был использован для внутриартериальной инфузии, так как он обладает одновременно вазодилатирующим, дезагрегантным и ангиопротекторным действием. Алпростадил оказывает влияние на метаболизм и иммунную систему, обладает противовоспалительными и защитными свойствами, что подтверждено множеством исследований [14,15,16]. Также данный препарат содействует расширению артериол и прекапиллярных сфинктеров благодаря своему сосудорасширяющему эффекту, что улучшает кровоток в тканях. Алпростадил выбран также из-за его свойства блокировать активацию тромбоцитов, что приводит к снижению их агрегации и адгезии к эндотелию.

Операционный материал в виде фрагментов капсулы и элементов деструктивных очагов почек больных гнойным пиелонефритом были направлены для проведения морфологических и микробиологических исследований.

Статистическую обработку данных результатов осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft).

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели асимметрии и эксцесса, характеризующие форму кривой распределения. Для оценки распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка.

Количественные величины представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее и  $SD$  – стандартное отклонение.

Для сравнения связанных выборок использовали парный критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , где  $p$  – вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы.

### Результаты и обсуждение

В день госпитализации пациентов средняя температура составляла  $38,95 \pm 0,36$  градусов. В течение  $1,77 \pm 0,53$  суток с начала терапии она понижалась до  $37,5^\circ\text{C}$ . После проведенной операции температура нормализовалась через  $4,62 \pm 0,32$  суток ( $p < 0,05$ ). На второй день после хирургического вмешательства наблюдались восстановление диуреза и исчезновение болевого синдрома.

Анализируя динамику лабораторных показателей у больных, прооперированных гибридной хирургической методикой выявлено, что к 10-му дню послеоперационного периода отмечается восстановление гемоглобина, снижение до нормы показателей лейкоцитов в ОАК и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Очень высокие начальный уровень С-реактивного белка (СРБ) и пресепсина свидетельствовал о наличии сепсиса у больных перед операцией. Благодаря применяемой методике к 10-му дню послеоперационного периода определяется значительное снижение данных показателей. Средний показатель фибриногена при поступлении превышал норму, а в послеоперационном периоде имел положительную динамику к снижению (табл. 3).

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей больных (n=30)						
Лабораторные показатели	При поступлении, $M \pm SD$	После операции, $M \pm SD$	Критерий Стьюдента	P	d%	
Гемоглобин	$108,0 \pm 5,1$	$113,2 \pm 7,6$	2,98	0,007	4,8	
Лейкоциты	$14,2 \pm 3,6$	$7,97 \pm 1,27$	7,92	<0,001	-43,9	
СОЭ	$42,0 \pm 8,8$	$38,2 \pm 7,5$	2,69	0,014	-9,1	
Фибриноген	$29,8 \pm 4,9$	$9,45 \pm 1,54$	16,62	<0,001	-68,2	
Пресепсин	$327 \pm 65$	$76,0 \pm 7,6$	11,50	<0,001	-76,8	
СРБ	$303 \pm 23$	$77,4 \pm 15,4$	31,24	<0,001	-74,4	

Примечание. P – статистическая значимость различия между показателями до и после операции; d% – процентная разность между средними значениями.

На рис. 1 виден стент верхних мочевыводящих путей (ВМВП) справа, установленный после дробления камня правого мочеточника, и снижение интенсивности сосудистого рисунка вследствие ишемии зоны карбункулов правой почки. После операции наблюдалось исчезновение очагов деструкции в правой почке в ранние сроки (рис. 2).

Изменения гемодинамики, которые мы выявили, ведут к микротромбозам в дистальных сосудах, что нарушает микроциркуляцию. Усиление артериовенозного шунтирования приводит к венозному полнокровию и развитию ин-терстициального отека.



Рис. 1. Очаги ишемии в правой почке.



Рис. 2. Восстановление кровотока в зонах ишемии

Анализ гемодинамических показателей определил уменьшение кровотока во всех сегментах почечного кровоснабжения. Во всех случаях при поступлении пациентов были обнаружены признаки ишемии почечной ткани, такие как увеличение индекса резистентности и повышение скоростных характеристик артериального кровотока в почечных и междолевых артериях.

Для устранения этих осложнений необходимо длительное введение препаратов для улучшения почечного кровотока посредством внутриартериальной инфузии в почку. Сравнительный анализ параметров кровотока в почке на 10-й день послеоперационного периода после применения реологической терапии с использованием алпростадила показал их улучшение (табл. 4,5).

Среди механизмов, приводящих к острому почечному повреждению, можно выделить уменьшение почечного кровотока, которое вызывает разрушение клеток проксимальных канальцев, приводящее к просачиванию ультрафильтрата в интерстициальную ткань почек, вызывая отек, который ухудшает кровообращение и нарушает основные функции почек.

При исследовании морфологического материала у прооперированных больных установлены признаки тромбоза и блокады микроциркуляции дистального сосудистого русла почки (рис. 3, 4).

Таблица 4

Показатели линейной скорости почечного кровотока у больных гнойным пиелонефритом (n=30)

Артерии почки	При поступлении, M±SD	После операции, M±SD	Критерий Стьюдента	P	d%
Почечная	139,9±6,3	99,9±15,1	8,25	<0,001	-28,5
Аркадная	119,9±5,1	80,0±7,7	15,27	<0,001	-33,3
Сегментарная	104,2±12,1	59,8±6,9	14,73	<0,001	-42,6
Междолевая	45,1±9,6	33,9±5,8	3,41	0,005	-24,7

Примечание. P – статистическая значимость различия между показателями до и после операции;  
d% – процентная разность между средними значениями.

Таблица 5

Показатели индекса резистентности (RI) почечных артерий у больных гнойным пиелонефритом (n=30)

Артерии почки	При поступлении, M±SD	После операции, M±SD	Критерий Стьюдента	P	d%
Почечная	0,87±0,06	0,65±0,08	8,11	<0,001	-24,7
Аркадная	0,85±0,05	0,56±0,05	13,8	<0,001	-34,4
Сегментарная	0,85±0,05	0,56±0,17	5,32	<0,001	-34,4
Междолевая	0,79±0,05	0,60±0,15	4,16	0,002	-24,1

Примечание. P – статистическая значимость различия между показателями до и после операции;  
d% – процентная разность между средними значениями.

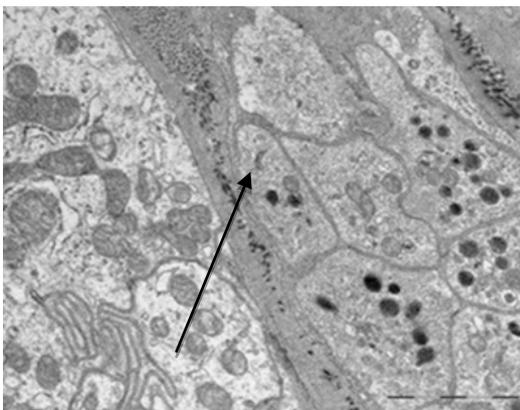


Рис. 3. Агрегаты тромбоцитов в просвете перитубулярного капилляра. Увел. ×1985

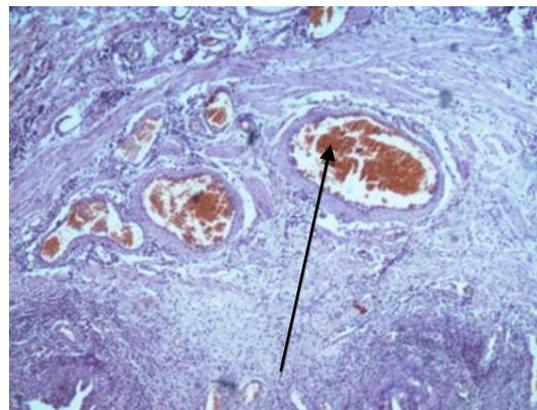


Рис. 4. Воспаление и тромбоз в просвете сосудов почки. Полутонкий срез. Окрашивание метиленовым синим. Увел. ×400

При анализе результатов микробиологического исследования операционного раневого материала определяется преимущество

грамм (-) бактерий, которые составили 85,6%. При этом доля *E. coli* составила 44,8%. Грамм (+) бактерии составили 14,4% (табл. 6).

Результаты микробиологического исследования операционного материала

Микроорганизмы	Показатели, %	Микроорганизмы	Показатели, %
Грамм (-) возбудители:		Грамм (+) возбудители:	
<i>Escherichia coli</i>	44,8	<i>Staphylococcus spp.</i>	8,3
<i>Proteus aeruginosa</i>	23,7	<i>Enterococcus faecalis</i>	4,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17,1	Прочие	1,7

### Заключение

Применение данной хирургической методики у больных с острым гнойным пиелонефритом с проведением ретроперитонеоскопической санации гнойного очага почки и длительной внутриаартериальной перфузии алпростатида позволяет расширить показания

к органосохраняющему лечению. Во всех ситуациях удалось сохранить почку благодаря минимально инвазивному подходу на первом этапе хирургического вмешательства, что привело к уменьшению тяжести послеоперационного периода и ускорению процесса восстановления.

### Сведения об авторах статьи:

**Ананьев Владимир Александрович** – к.м.н., зав. урологическим отделением №2 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», докторант кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 656015, г. Барнаул, ул. Ленина, 67А. Тел. 8(3852)61-80-06. E-mail: urologkbb@mail.ru.

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Пушкарёв Алексей Михайлович** – д.м.н., профессор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением урологии РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nail\_ufa1964@mail.ru.

**Дубровин Василий Николаевич** – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, зав. урологическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. E-mail: vndubrovin@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин, Н.А. Урология: национальное руководство / Н.А. Лопаткин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1024 с.
2. Синякова, Л.А. Современные подходы к лечению гнойно-воспалительных заболеваний почек / Л.А. Синякова, Е.В. Берников // Современные аспекты урологии, онкоурологии: сб. тезисов. – Красноярск, 2010. – С. 201-202.
3. Аполихин, О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 4-12.
4. Аляев, Ю.Г. Современные аспекты диагностики острого пиелонефрита // Врач. – 2009. – № 6. – С. 76-78.
5. Лопаткин, Н.А. Избранные лекции по урологии / Н.А. Лопаткин, А.Г. Мартгов. – М.: ООО «МИА», 2008. – 576 с.
6. Guidelines on Urinary and male genital tract infections / Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. [et al.]. – 2001. – P. 37-42.
7. Глыбочко, П.В. Практическая урология / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев. – М.: ИД «Медфорум», 2012. – 352 с.
8. Синякова, Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): автореф. дис.... д-ра мед. наук / Синякова Л.А. – М., 2002. – 34 с.
9. Гончарова, Ю.М. Перспективные направления в лечении острого пиелонефрита (обзор литературы) / Ю.М. Гончарова, В.В. Кузьменко, А.В. Кузьменко // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 2. – С. 291-296.
10. Лоран, О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы / О.Б. Лоран, А.Я. Синякова // Актуальные вопросы. – М.: МИА, 2015. – 104 с.
11. Франк, М.А. Острый гестационный пиелонефрит: патогенетические аспекты, диагностика и лечение: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Франк М.А. – М., 2009. – 45 с.
12. Foxman, B. Antibiotic resistance and pyelonephritis / B. Foxman, M. Ki, P. Brown // Clin. Infect. Dis. 2007. – Vol. 45, No. 3. – P. 281-283.
13. Синякова, Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита / Л.А. Синякова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 11. – С. 34-38.
14. Мартынюк, Т.В. Применение простагландина Е в комбинации с антагонистом кальция исадрипином у больных с первичной легочной гипертензией / Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова, В.П. Масенко [и др.] // Кардиология. – 1997. – №8. – С. 4-9.
15. Трофименко А.В. Комплексное лечение критической ишемии нижних конечностей: дис.... канд. мед. наук / А.В. Трофименко. – М., 2010. – 145 с.
16. Hara, A. A case of severe acute pancreatitis successfully treated by continuous arterial infusion of a protease inhibitor / A. Hara, T. Ito, M. Yoshioka //Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1994. – Vol.91. – №10. – P. 2021-2025.

### REFERENCES

1. Lopatkin N.A. Urologija: Nacional'noe rukovodstvo (Urology: a scientific guide). Moscow: GJeOTAR-Media, 2013:1024. (in Russ)
2. Sinjakova L.A., Bernikov E.V. Sovremennye podhody k lecheniju gnojno-vospalitel'nyh zabolovanij pochek. Sovremennye aspekty urologii, onkourologii: sbornik tezisev. Krasnojarsk, 2010:201-202. (in Russ)
3. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solnceva T.V., Komarova V.A. Analysis of the uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics. Experimental and clinical urology. 2014;2: 4-12. (in Russ)
4. Alyaev Yu., Gazimiyev M., Yeniekeyev D. Diagnosis of acute pyelonephritis: current aspects. VRACH. 2009;6:76-78. (in Russ)
5. Lopatkin N.A., Martov A.G. Izbrannye lekciy po urologii (Selected lectures on urology). Moscow: ООО «МИА», 2008:576. (in Russ)
6. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. [et al.] Guidelines on Urinary and male genital tract infections. 2001:37-42. (in Engl)
7. Glybochko P.V., Aljaev Ju.G. Prakticheskaja urologija (Practical urology). Moscow: ID «Medforum», 2012:352. (in Russ)
8. Sinjakova L.A. Gnojnyj pielonefrit (sovremennaja diagnostika i lechenie) (Pyelonephritis (simultaneous diagnosis and treatment)): avtoref. dis.... d-ra med. Nauk. Moscow, 2002:34. (in Russ)
9. Goncharova Yu.m., Kuzmenko V.V., Kuzmenko A.V. Promising directions in the treatment of acute pyelonephritis (literature review). VNMT. 2012;2:291-296. (in Russ)
10. Loran O.B., Sinjakova A.Ja. Vospalitel'nye zabolovanija organov mochevoj sistemy (Inflammatory diseases of the urinary system). Aktual'nye voprosy. Moscow: MIA, 2015:104. (in Russ)

11. Frank M.A. Ostryj gestacionnyj pielonefrit: patogeneticheskie aspekty, diagnostika i lechenie (Acute gestational pyelonephritis: pathogenetic aspects, diagnosis and treatment): avtoref. dis.... d-ra med. nauk. Moscow, 2009:45. (in Russ)
12. Foxman B., Ki M., Brown P. Antibiotic resistance and pyelonephritis. Clin. Infect. Dis. 2007; 45(3):281-283. (in Engl)
13. Sinyakova L.A. Antibacterial therapy of acute pyelonephritis. Effective pharmacotherapy. 2016;11:34-38. (in Russ)
14. Martynjuk T.V., Chazova I.E., Masenko V.P. [et al.]. Primenenie prostaglandina E v kombinacii s antagonistom kal'cija isradipinom u bol'nyh s pervichnoj legochnoj gipertenziej (The use of prostaglandin E in combination with the calcium antagonist isradipine in patients with primary pulmonary hypertension). Kardiologija. 1997;8:4-9. (in Russ)
15. Trofimenko A.V. Kompleksnoe lechenie kriticheskoj ishemii nizhnih konechnostej (Complex treatment of critical ischemia of the lower extremities): dis.... kand. med. nauk. Moskva, 2010:145. (in Russ)
16. Hara A., Ito T., Yoshioka M. A case of severe acute pancreatitis successfully treated by continuous arterial infusion of a protease inhibitor. Shokakibyō Gakkai Zasshi. 1994;91(10):2021-2025. (in Engl)

УДК 616-002.151:616.61-008.6

© В.Ф. Павелкина, М.О. Краско, Г.М. Хасанова, 2024

В.Ф. Павелкина<sup>1</sup>, М.О. Краско<sup>1</sup>, Г.М. Хасанова<sup>2</sup>  
**ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
 ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный  
 университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

При геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) – большую роль в патогенезе играет интоксикационный синдром (ИС), составной частью которого является эндогенная интоксикация.

*Цель.* На фоне базисной терапии ГЛПС оценить объективные критерии ИС в ходе инфекционного процесса в зависимости от степени тяжести.

*Материал и методы.* Обследованы 57 больных: 36 со среднетяжелым и 21 с тяжелым течением ГЛПС. Изучены биохимические показатели и параметры ИС: молекулы средней массы при двух длинах волн, 254 и 280 нм (МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>), общая и эффективная концентрация альбумина (ОКА и ЭКА) с расчетом его связывающей способности (ССА) и индекса токсичности (ИТ).

*Результаты.* Выявлены поражение печени с развитием реактивного гепатита с цитолитическим синдромом, повышение МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>, ИТ, снижение ОКА, ЭКА и ССА, зависящие от периода ГЛПС и более выраженные при тяжелом течении заболевания. Базисная терапия не способствовала нормализации вышеуказанных показателей эндогенной интоксикации к моменту клинического выздоровления.

*Заключение.* Сохранение цитолитического синдрома гепатоцитов и объективных лабораторных критериев ИС к моменту клинического выздоровления поможет оптимизировать подходы к патогенетической терапии.

*Ключевые слова:* геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, интоксикационный синдром, эндогенная интоксикация.

V.F. Pavelkina, M.O. Krasko, G.M. Khasanova  
**ENDOGENOUS INTOXICATION AND ITS PATHOGENETIC  
 SIGNIFICANCE IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

In hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), intoxication syndrome (IS), an integral part of which is endogenous intoxication, plays a major role in the pathogenesis.

*Study objective.* To evaluate objective criteria of IS during the infectious process depending on its severity against the background of basic therapy for HFRS.

*Material and methods.* 57 patients were examined: 36 with moderate and 21 with severe course. Biochemical indices and parameters of IS were studied: average mass molecules at two wavelengths, 254 and 280 nm (MCM<sub>254</sub>, MCM<sub>280</sub>), total and effective albumin concentration (TAC and ECA) with calculation of its binding capacity (ABC) and toxicity index (TI).

*Results.* Liver damage with the development of reactive hepatitis with cytolytic syndrome, an increase in MCM<sub>254</sub>, MCM<sub>280</sub>, IT, a decrease in TAC, ECA and ABC, which depended on the period of HFRS and were more pronounced in severe cases, were revealed. Basic therapy did not lead to the normalization of the above indicators of endogenous intoxication by the time of clinical recovery.

*Conclusion.* Presence of cytolytic syndrome of hepatocytes and objective laboratory criteria of IS by the time of clinical recovery will help to optimize approaches to pathogenetic therapy.

*Key words:* hemorrhagic fever with renal syndrome, intoxication syndrome, endogenous intoxication.

В Приволжском федеральном округе среди болезней с природной очаговостью геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает первое место. В Республике Мордовия активность эпидемического процесса достаточно высокая. В последние годы заболеваемость ГЛПС составляла в 2020 г. 11,0, в 2021 г. – 3,2, в 2022 г. – 4,7, в 2023 г – 15,2 на 100 тыс. населения. Наблю-

дается очередной подъем заболеваемости, характерный для данной нозологии [1-3].

В результате патологического воздействия вируса поражаются сосуды микроциркуляторного русла, формируется ДВС-синдром, нарушается гемодинамика и развивается острая почечная недостаточность (ОПН) [4]. Кроме того, в патогенезе заболевания ведущее место имеет интоксикационный синдром (ИС).

Немаловажную роль в его формировании играет вирусемия. Однако в ходе инфекционного процесса происходит повышение концентрации эндогенных токсинов, в частности среднемолекулярных пептидов [5,6]. Большую роль в процессе их накопления играет ОПН. Усугубление эндогенной интоксикации происходит также и из-за нарушений функции печени [7,8].

Одним из важных патогенетических звеньев в формировании эндогенной интоксикации является активация реакций перекисного окисления липидов с развитием оксидативного стресса, который также способствует прогрессированию ИС. В метаболизме продуктов ПОЛ участвует альбумин, от функционального состояния которого зависит выраженность ИС [9].

Всё вышеуказанное определяет особую значимость исследования объективных критериев синдрома интоксикации. Необходима комплексная его оценка с учетом нарушений функций печени, почек, а также накопления токсических продуктов в ходе инфекционного процесса. Это позволит прояснить некоторые патогенетические аспекты болезни, дать оценку срокам выздоровления и восстановления трудоспособности пациентов на стадии ранней и поздней реконвалесценции, определить показания для коррекции ИС с помощью дезинтоксикационных лекарственных препаратов.

Цель исследования – на фоне базисной терапии ГЛПС оценить объективные критерии интоксикационного синдрома в ходе инфекционного процесса в зависимости от степени тяжести данного заболевания.

#### Материал и методы

Проведено исследование клинических и лабораторных показателей 57 пациентов с ГЛПС среднетяжелого (36) и тяжелого (21) течения. Больные получали базисную терапию согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых» (2016 г.). Возраст пациентов варьировался от 18 до 57 лет. Средний возраст среднетяжелых пациентов – 35,97±2,18 года, тяжелых больных – 40,14±2,21 года. Практически здоровые добровольцы в количестве 31 человека были контролем исследуемых показателей, сопоставимых возрасту.

Обследования пациентов проводили в ходе инфекционного процесса: в периоде выраженных клинических проявлений (олигурический период) и в период выздоровления (период ранней реконвалесценции). Исследовали биохимические показатели для оценки функции почек и печени. Выраженность и

продолжительность синдрома эндогенной интоксикации исследовали по продуктам белкового метаболизма в плазме крови, молекулам средней массы при двух длинах волн 254 нм и 280 нм (МСМ254, МСМ280), общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА) с расчетом индекса токсичности (ИТ): ИТ = (ОКА/ЭКА) – 1 и связывающей способности альбумина (ССА): ССА = ЭКА/ОКА×100 [10].

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Statistica for Windows 7.0. и Microsoft Excel. Рассчитывали среднюю арифметическую (М) и ошибку к средней (±m). Сравнение средних показателей проводили с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрических критериев Вилкоксона (для парных выборок) и Манна–Уитни (для непарных выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) осуществлялся после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Частотные показатели выражали в процентах. Достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При исследовании общего анализа крови в стадии олигурии регистрировали лейкоцитоз (за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов), более значимый при тяжелом течении ГЛПС. Наблюдалась также тромбоцитопения ( $79,14 \pm 6,62 \times 10^9/\text{л}$  и  $41,14 \pm 7,12 \times 10^9/\text{л}$  соответственно степени тяжести). В период ранней реконвалесценции у пациентов со среднетяжелым течением болезни количество лейкоцитов нормализовалось, у тяжелых больных сохранялся незначительный лейкоцитоз ( $9,96 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ ). Количество тромбоцитов в обеих группах нормализовалось и составляло  $273,69 \pm 11,51 \times 10^9/\text{л}$  при среднетяжелом и  $258,74 \pm 12,41 \times 10^9/\text{л}$  при тяжелом течении заболевания.

Нами констатировано также выраженное увеличение неспецифического лабораторного показателя острого воспалительного процесса – С-реактивного белка (СРБ). В фазу выраженных клинических проявлений он составлял при среднетяжелой форме  $91,74 \pm 7,88$  мг/л, при тяжелой –  $124,12 \pm 7,14$  мг/л (здоровые лица –  $3,22 \pm 0,42$  мг/л;  $p < 0,05$ ). В период ранней реконвалесценции в обеих группах он оставался выше значений контроля ( $8,02 \pm 1,01$  и  $14,45 \pm 1,21$  мг/л соответственно;  $p < 0,05$ ). В других работах показано, что повышенные показатели СРБ и тромбоцитопения – это ранние лабораторные признаки ГЛПС [11].

Развитие ОПН усугубляло течение ИС. Возникновение гиперазотемии было обусловлено не только нарушением выделительной функции почек, но и ускорением распада тканевых белков. В олигурический период при средней степени тяжести отмечалось повышение мочевины до  $8,09 \pm 0,71$  ммоль/л, у тяжелых пациентов данный показатель был значительно выше ( $17,32 \pm 1,73$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ). Уровень креатинина также был выше у больных тяжелого течения ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В стадии ранней реконвалесценции выявлялись отличия в параметрах мочевины между изучаемыми группами. Так, у среднетяжелых пациентов мочевина снижалась до  $6,14 \pm 0,32$  ммоль/л, у тяжелых больных – до  $8,21 \pm 1,01$  ммоль/л. При этом оба показателя не достигали значений здоровых лиц ( $5,18 \pm 0,42$ ; ммоль/л;  $p < 0,05$ ).

Показатель креатинина был ниже у пациентов средней степени тяжести ( $129,6 \pm 4,05$  мкмоль/л) по отношению тяжелых больных ( $149,56 \pm 6,21$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ). При обеих степенях тяжести данные показатели не достигали референсных значений –  $52,00 \pm 10,00$  мкмоль/л. Вышеизложенные результаты могут свидетельствовать о частичном восстановлении азотовыделительной функции почек в фазу ранней реконвалесценции.

Наблюдения за пациентами показали, что нередко происходит поражение печени. При ее пальпации гепатомегалия была выявлена в 85% случаев. Ультразвуковое исследо-

вание показало увеличение печени констатировано у 100% пациентов, при этом экзогенность органа не была повышенной.

В олигурическую стадию активность АлТ у среднетяжелых пациентов была выше показателей группы контроля ( $19,35 \pm 1,38$  ед/л) в 5,37 раза, у тяжелых больных – в 6,44 раза. Активность АсТ была повышена соответственно в 5,09 и 6,29 раза по сравнению с группой здоровых лиц ( $16,80 \pm 0,80$  ед/л). В стадию реконвалесценции ферментативная активность АлТ и АсТ снижалась, но активность АлТ оставалась повышенной в 4,98 и 5,83 раза, АсТ – в 4,6 и 5,55 раза соответственно тяжести. Подобная динамика аминотрансфераз при ГЛПС свидетельствует о развитии реактивного гепатита умеренной активности. Следует отметить, что при тяжелом течении цитолитический синдром гепатоцитов был более значителен по сравнению с пациентами среднетяжелого течения. При тяжелой форме в олигурический период и в стадии реконвалесценции активность АлТ была выше у среднетяжелых пациентов в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Активность АсТ также преобладала у тяжелых пациентов в 1,24 раза ( $p < 0,01$ ) в фазу олигурии и в 1,21 раза ( $p < 0,01$ ) в фазу реконвалесценции.

Анализируя другие параметры функции печени, такие как протромбиновый индекс, фибриноген, билирубин, щелочная фосфатаза, следует констатировать, что они не изменились (табл. 2).

Таблица 1

Динамика показателей азотистого обмена при различных степенях тяжести заболевания (M $\pm$ m)

Показатели	Стадия олигурии		Стадия реконвалесценции		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	Среднетяжелая форма; n=36	Тяжелая форма; n=21	Среднетяжелая форма n=36	Тяжелая форма; n=21		
Мочевина, ммоль/л	$8,09 \pm 0,71$	$17,32 \pm 1,73$	$6,14 \pm 0,32$	$8,21 \pm 1,01$	<0,01	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	$160,10 \pm 8,18$	$454,21 \pm 45,12$	$129,6 \pm 4,05$	$149,56 \pm 6,21$	<0,001	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 4: p<sub>1</sub> – достоверность различий между показателями среднетяжелой и тяжелой форм в олигурический период; p<sub>2</sub> – между показателями среднетяжелой и тяжелой форм в стадию реконвалесценции.

Таблица 2

Функциональные пробы печени при различных степенях тяжести (M $\pm$ m)

Показатель	Стадия олигурии		Стадия реконвалесценции		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	Среднетяжелая n=36	Тяжелая n=21	Среднетяжелая n=36	Тяжелая n=21		
АлТ, ед/л	$103,84 \pm 6,24$	$124,51 \pm 5,83$	$96,22 \pm 6,13$	$112,77 \pm 5,33$	<0,05	<0,05
АсТ, ед/л	$85,51 \pm 6,65$	$105,53 \pm 5,76$	$77,23 \pm 5,38$	$93,13 \pm 5,14$	<0,05	<0,05
Билирубин мкмоль/л	$8,13 \pm 0,65$	$9,65 \pm 0,73$	$7,01 \pm 0,84$	$8,54 \pm 0,68$	>0,05	>0,05
Щелочная фосфатаза, ед/л	$56,11 \pm 4,41$	$58,33 \pm 4,22$	$55,12 \pm 4,84$	$57,13 \pm 4,53$	>0,05	>0,05
ПТИ, %	$91,32 \pm 5,15$	$92,55 \pm 5,65$	$92,63 \pm 6,72$	$93,11 \pm 6,15$	>0,05	>0,05
Фибриноген, г/л	$3,73 \pm 1,01$	$3,81 \pm 0,08$	$3,33 \pm 1,13$	$3,78 \pm 1,06$	>0,05	>0,05

Вовлечение в патологический процесс печени при ГЛПС отражено в работах других авторов, в которых указано, что гепатомегалия в фазу олигурии выявляется в 97,2% случаев, цитолитический синдром у 51,2 – 100% пациентов и трактуется как острый безжелтушный

гепатит [7,8,12,13]. Синдром цитолиза гепатоцитов может свидетельствовать о деструктивно-некробиотических процессах в печени [14].

В патогенезе и клинике при ГЛПС выражен инфекционно-токсический синдром. Оценить объективные показатели ИС позволя-

ет анализ динамики показателей гидрофильных молекул – среднемoleкулярных пептидов, являющихся критерием эндогенной интоксикации. В олигурическую стадию МСМ<sub>254</sub>, у среднетяжелых пациентов была выше показателей группы контроля (0,218±0,01у.е.) в 1,8 раза, у тяжелых больных – в 2,3 раза. Уровень МСМ<sub>280</sub> был повышен соответственно тяжести в 1,8 и 2,15 раза по сравнению с группой здоровых лиц (0,255±0,01 у. е.). В стадию реконвалесценции, несмотря на снижение титра МСМ при обеих длинах волн, они оставались повышенными по сравнению с группой здоровых лиц: МСМ<sub>254</sub> в 1,4 и 2,1 раза, МСМ<sub>280</sub> в 1,5 и 1,95 раза соответственно тяжести заболевания (табл. 3).

При тяжелой форме болезни в олигурический период уровень молекул средней массы при длине волны 254 нм был выше у среднетяжелых пациентов в 1,29 раза, в стадию реконвалесценции – в 1,53 раза (p<0,01). Уровень молекул средней массы при длине волны 280 нм в стадию олигурии также были выше у тяжелых больных в 1,21 раза (p<0,05), в реконвалесцентный период – в 1,33 раза (p<0,01).

Таким образом, при тяжелом течении заболевания как в стадию олигурии, так и в стадию реконвалесценции уровни МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> были выше, чем при среднетяжелом течении. Соответственно, выраженность ИС также была более значительной у лиц с тяжелым течением.

Таблица 3

Молекулы средней массы при различных степенях тяжести (M±m)

Показатель	Стадия олигурии		Стадия реконвалесценции		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	Среднетяжелая, n=36	Тяжелая, n=21	Среднетяжелая, n=36	Тяжелая, n=21		
МСМ <sub>254</sub> , у.е.	0,386±0,02	0,498±0,03	0,302±0,02	0,461±0,04	<0,01	<0,01
МСМ <sub>280</sub> , у.е.	0,456±0,03	0,548±0,02	0,376±0,01	0,497±0,05	<0,05	<0,05

В исследованиях последних лет показано, что уровень МСМ при ГЛПС находится в прямой зависимости от степени эндогенной интоксикации и показателей нарушений метаболизма и служит критерием эффективности терапии [6,15-17]. Другие исследователи выявили, что низко- и среднемoleкулярные пептиды обладают осмотической активностью, участвуют в развитии ИС и обуславливают степень тяжести ГЛПС [6].

Исследовать эндогенную интоксикацию можно не только по гидрофильным молекулам – МСМ, но и по гидрофобным токсинам, которые циркулируют в крови в комплексе с белками. Их содержание можно исследовать, изучая альбуминовые тесты (общая и эффективная концентрация альбумина, его связывающая способность и индекс токсичности).

В олигурическую стадию ОКА у среднетяжелых пациентов не отличалась от показателей группы контроля (45,80±1,02 г/л), у тяжелых больных она была ниже уровня здоровых лиц (p<0,01) в 1,19 раза. ЭКА как при средней степени тяжести, так и при тяжелом течении была ниже показателя группы контроля (45,15±0,96 г/л; p<0,001) в 1,17 и 1,38 раза соответственно. Аналогичные изменения

установлены в параметрах ССА в обеих группах. Они были ниже показателя здоровых лиц (98,58±0,23%; p<0,001) в 1,10 и 1,17 раза соответственно тяжести. Индекс токсичности был выше показателя контроля (0,01±0,002) в анализируемых двух группах в 12 и 19 раз соответственно тяжести (табл. 4).

В стадию реконвалесценции все три показателя альбуминовых тестов (ОКА, ЭКА, ССА) были ниже, а индекс токсичности (ИТ) выше контрольных показателей (p <0,001). При проведении сравнительного анализа между среднетяжелой и тяжелой формами установлено, что в стадию олигурии ОКА не отличалась между группами (p>0,05), ЭКА и ССА были ниже, а ИТ выше у пациентов при тяжелом течении болезни по сравнению со среднетяжелым течением (p <0,05).

В стадию реконвалесценции ОКА была ниже при тяжелой форме. В параметрах ЭКА и ИТ констатированы аналогичные изменения в показателях, как и в стадию олигурии. Однако при этом ССА не отличалась между группами (p>0,05) и сохранялась ниже контрольных значений. Это может быть связано с блокированием центров молекулы альбумина токсинами и продуктами метаболизма.

Таблица 4

Динамика альбуминовых тестов на фоне базисной терапии (M±m)

Показатель	Стадия олигурии		Стадия реконвалесценции		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	Среднетяжелая, n=36	Тяжелая, n=21	Среднетяжелая, n=36	Тяжелая, n=21		
ОКА, г/л	42,78±1,17	38,60±1,83	40,97±1,31	36,80±1,06	>0,05	<0,05
ЭКА, г/л	38,57±1,34	32,90±2,29	37,00±1,30	31,20±1,37	<0,05	<0,05
ССА, %	89,88±1,14	84,59±2,46	89,94±0,68	84,78±2,97	<0,05	>0,05
ИТ	0,12±0,02	0,19±0,03	0,11±0,01	0,19±0,02	<0,05	<0,05

Таким образом, развитие эндогенной интоксикации при ГЛПС способствует изменению альбуминовых параметров, что указывает о снижении детоксикационных свойств альбумина. Выявленные нами патологические изменения зависят от тяжести и периода заболевания. Эти изменения сохраняются в фазе ранней реконвалесценции.

В ряде работ показано, что альбумин осуществляет детоксикационные, транспортные и пластические функции. При снижении его уровня в крови, а также преобразовании структуры дезинтоксикационная способность снижается [10].

Изучение альбуминовых параметров проводили при различных инфекционных болезнях: грипп, тонзиллит, сальмонеллез, ГЛПС. Выявлено, что при формировании ИС снижаются ОКА и ЭКА [15,16], что согласуется с результатами наших исследований.

### Заключение

Для ГЛПС характерно поражение печени с развитием реактивного гепатита с цитолитическим синдромом, более выраженное при тяжелом течении, что оказывает влияние

на формирование синдрома эндогенной интоксикации. Объективные критерии эндогенной интоксикации наиболее выражены при тяжелом течении болезни как в олигурический период, так и в стадию ранней реконвалесценции, о чем свидетельствует повышенный уровень среднемолекулярных пептидов, индекса токсичности, снижение общей эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности. В фазу ранней реконвалесценции и к моменту клинического выздоровления сохраняется активность цитолитических ферментов гепатоцитов и объективные показатели синдрома эндогенной интоксикации, которые не купируются базисной терапией. Выявленные изменения помогут оптимизировать подходы к патогенетической терапии ГЛПС (дезинтоксикационной, гепатопротекторной) в стадии ранней реконвалесценции.

*Исследование проведено в рамках государственного задания № 056-00084-24-01, уникальный номер реестровой записи 720000Ф.99.1.БН62АБ46000.*

### Сведения об авторах статьи:

**Павелкина Вера Федоровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарёва. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: pavelkina@rambler.ru.

**Краско Мария Олеговна** – соискатель кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарёва. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68.

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nail\_ufa1964@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 году и прогноз ее развития на 2023 год / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2023. – №1. – С. 85-95.
2. Эпидемиологические и клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе / Т.А. Савицкая [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 59-67.
3. Genetic Diversity of Puumala Virus Isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia / Y.N. Davidiyuk [et al.] // BioNanoScience. – 2017. – Vol. 7, iss. 2. – P. 309-312. DOI: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9>
4. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // в кн. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина / Б.З. Сиротин, Р.М. Фазлыева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 548-561.
5. Павелкина, В.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В.Ф. Павелкина, Ю.Г. Ускова // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 315-329.
6. Бородина, Ж.И. Некоторые клинико-патогенетические аспекты интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 24 с.
7. Каменщикова, Т.М. Клинико-патогенетическая характеристика поражения печени у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2020. – 26 с.
8. Ибрагимов, Б.А. Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния печени у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2014. – 23 с.
9. Оценка эндогенной интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом среднетяжелой и тяжелой формы / Ю.Г. Ускова [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 3 (52). – С. 81-82.
10. Миллер, Ю.И. Молекулярные основы флюоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови / Ю.И. Миллер, Г.Е. Добрецов // Клин. лаб. диаг. – 1994. – № 5. – С. 20-22.
11. Оценка роли С-реактивного белка при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5749>
12. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае / В.И. Афанасьева [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2011. – №2. – С. 22-25.
13. Ускова, Ю. Г. Оптимизация патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, №8. – С. 90-96. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-90-96
14. Евсеев, А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато-и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование: монография / А.Н. Евсеев. – Хабаровск: ООО «Омега-Пресс», 2010. – 296 с.
15. Ласеева, М.Г. Совершенствование диагностики интоксикационного синдрома у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / М.Г. Ласеева, В.Ф. Павелкина // Мед. альманах. – 2011. – № 4. – С. 105-108.
16. Павелкина, В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии: автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
17. Хасанова, Г.М. Комплексная реабилитация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.М. Хасанова. – Уфа: Изд-во БашГУ, 2011. – 272 с.

## REFERENCES

- Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Ziatdinov V.B., Magerramov Sh.V., Khusainova R.M., Trankvilevsky D.V. Analysis of the Epidemiological Situation of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2022 and Forecast of its Development for 2023. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2023;(1):85-95. (In Russ.)
- Savitskaya T.A., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Khusainova R.M., Agafonova E.V., Tyurin Yu.A., Murzabaeva R.T., Valishin D.A. Epidemiological and clinical aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome at the present stage. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (2): 59–67. (In Russ)
- Davidiyuk Y.N. [et al.] Genetic Diversity of Puumala Virus Isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia. BioNanoScience. 2017;7(2):309-312. (in Engl) DOI: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9>
- Sirotn B.Z., Fazlyeva R.M. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (Hemorrhagic fever with renal syndrome). v kn. Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo: pod red. N.A. Mukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009:548-561. (In Russ).
- Pavelkina V. F., Uskova Yu. G. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. Vestnik Mordovskogo universiteta = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):315–329. (In Russ)
- Borodina, Zh.I. Nekotorye kliniko-patogeneticheskie aspekty intoksikatsii pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom (Some clinical and pathogenetic aspects of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2018:24. (In Russ).
- Kamenshchikova, T.M. Kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika porazheniya pecheni u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Clinical and pathogenetic characteristics of liver damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk, 2020:26. (In Russ).
- Ibragimov, B.A. Kliniko-biokhimicheskaya kharakteristika funktsional'nogo sostoyaniya pecheni u lits, perenessikh gemorragicheskuyu likhoradku s pochechnym sindromom (Clinical and pathogenetic characteristics of liver damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk, 2014:23. (In Russ).
- Uskova Yu.G. [et al.] Otsenka endogennoi intoksikatsii pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom srednetyazheloi i tyazheloi formy (Evaluation of endogenous intoxication in hemorrhagic fever with moderate and severe renal syndrome). Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri. 2014;10(3 (52)):81-82. (In Russ).
- Miller Yu.I., Dobretsov G.E. Molekulyarnye osnovy flyuorescentnogo metoda opredeleniya svyazyvayushchei emkosti al'bmina syvorotki krovi (The molecular basis of the fluorescent method for determining the binding capacity of serum albumin) Klin. lab. diag. 1994;5:20-22. (In Russ).
- Mukhetdinova G.A. [et al.] Assessment of the role of the c-reactive protein in hemorrhagic fever with renal syndrome. Modern problems of science and education. 2012;2. (In Russ) DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5749>
- Afanas'eva V.I. [et al.] Osobennosti klinicheskikh proyavlenii gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom (GLPS) v Primorskom krae (Features of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Primorsky Krai). Dezinfektsionnoe delo. 2011;2:22-25. (In Russ).
- Uskova Yu. G., Pavelkina V.F. Optimizing the pathogenetic therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome. Practical medicine. 2019;17(8):90-96 (In Russ) DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-90-96
- Eyseev, A.N. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Pato-i morfogenez, makro- i mikroskopicheskoe issledovanie (Hemorrhagic fever with renal syndrome. Pathogenesis and morphogenesis, macro- and microscopic examination): monografiya. Khabarovsk: OOO «Omega-Press», 2010:296. (In Russ).
- Laseeva, M.G., Pavelkina V.F. Sovershenstvovanie diagnostiki intoksikatsionnogo sindroma u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Improving the diagnosis of intoxication syndrome in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome). Med. al'manakh. 2011;4:105-108. (In Russ).
- Pavelkina, V.F. Kliniko-patogeneticheskie aspekty endogennoi intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolovaniyakh virusnoi i bakterial'noi etiologii (Clinical and pathogenetic aspects of endogenous intoxication and its correction in diseases of viral and bacterial etiology): avtoref. dis. d-ra med. nauk. Moskva, 2010:48. (In Russ).
- Khasanova, G.M. Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Comprehensive rehabilitation of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome). Ufa: Izd-vo BashGU, 2011: 272. (In Russ).

УДК 616-092.6 – 616-01/-099

© Коллектив авторов, 2024

Э.Ф. Галимова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Громенко<sup>2</sup>, А.А. Байгильдина<sup>3</sup>, К.Ш. Галимов<sup>4</sup>,  
П.Ф. Литвицкий<sup>4</sup>, К.А. Бикметов<sup>1</sup>, Ш.Н. Галимов<sup>1</sup>, В.Н. Павлов<sup>1</sup>

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ  
RS25487 И RS415407 ГЕНА БЕЛКА СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ  
ДНК XRCC1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр «Семья», г. Уфа

<sup>3</sup>St. Joseph University, Dar es Salaam, Tanzania

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва

*Цель.* Изучение роли полиморфизмов гена системы репарации ДНК XRCC1 rs25487 и rs415407 как факторов риска мужского бесплодия.

*Материал и методы.* Исследование проведено на базе клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) «Семья» г. Уфы. Обследовано 197 мужчин репродуктивного возраста. Основную группу составили 112 бесплодных пациентов, группу сравнения – 85 фертильных мужчин. Анализ спермограммы выполнен в соответствии с протоколом ВОЗ (2010). ДНК выделяли из спермы с помощью набора QIAamp DNA Micro Kit. Определение генотипов полиморфных локусов в гене XRCC1 проводили методом дискриминации аллелей TaqMan. Анализ осуществляли на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System. Результаты аллельной дискриминации проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Real-Time PCR Detection System.

*Результаты.* Показано, что генотип *rs25487\*GG* и аллель *rs25487\*G* являются маркерами повышенного риска идиопатического бесплодия, а генотип *rs25487\*AA* и аллель *rs25487\*A* ассоциированы с пониженным риском снижения фертильности.

*Заключение.* Полиморфизмы генов системы репарации ДНК ассоциированы с репродуктивным статусом мужчин. Полученные данные являются доказательством, что полиморфные варианты гена белка XRCC1 способствуют повышению риска развития патоспермии.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, эякулят, полиморфные варианты *rs25487* и *rs415407* гена XRCC1.

E.F. Galimova, Yu.Yu. Gromenko, A.A. Baigildina, K.Sh. Galimov,  
P.F. Litvitsky, K.A. Bikmetov, Sh.N. Galimov, V.N. Pavlov

## ASSOCIATION OF RS25487 AND RS415407 POLYMORPHISM OF THE XRCC1 DNA REPAIR SYSTEM PROTEIN GENE WITH THE RISK OF DEVELOPING AUTOPATHIC INFERTILITY

*The aim:* to study the role of DNA repair system gene polymorphisms XRCC1 *rs25487* and *rs415407* as risk factors for male infertility.

*Material and methods.* The study was conducted at the ART clinic «Family» in Ufa. 197 men of reproductive age were examined. The main group consisted of 112 infertile patients, the comparison group – 85 fertile men. Sperm analysis was performed in accordance with the WHO protocol (2010). DNA was isolated from sperm using the QIAamp DNA Micro Kit. Determination of the genotypes of polymorphic loci gene XRCC1 was performed using the TaqMan allele discrimination method. Allelic discrimination analysis was performed on the CFX96 Real-Time PCR Detection System. The results of allelic discrimination were analyzed using the CFX96 Real-Time PCR Detection System software.

*Results.* It was found that the *rs25487\*GG* genotype and *rs25487\*G* allele are markers of an increased risk of autopathic male infertility, while the *rs25487\*AA* genotype and *rs25487\*A* allele are associated with a reduced risk of decreased fertility.

*Conclusion.* Polymorphisms of the genes of the DNA repair system are associated with the reproductive status of men. The obtained data are evidence that polymorphic variants of the XRCC1 protein gene contribute to an increased risk of pathospermia.

**Key words:** male infertility, ejaculate, polymorphic variants of *rs25487* and *rs415407* of the XRCC1 gene.

Многочисленные исследования, проводимые в области андрологии и репродуктивной медицины, показывают, что патология сперматогенеза, а также проблемы, связанные с их адекватной коррекцией, могут быть обусловлены дефектами репарации ДНК [1-5]. ДНК, несмотря на присущую ей стабильность, нередко повреждается реактивными метаболитами, которые либо генерируются эндогенно, либо поступают из экзогенных источников, что требует эффективных систем восстановления, чтобы избежать передачи поврежденной ДНК в ходе последующих циклов деления клеток.

Нарушение процессов восстановления ДНК усиливает повреждения генома зародышевых клеток. Прецизионная репарация ДНК играет центральную роль в поддержании целостности генома сперматозоидов. Неправильное функционирование репаративных механизмов может инициировать каскадные процессы, в результате которых происходит накопление мутаций и других генетических аномалий. Данные изменения не только затрудняют нормальное созревание и функциональную активность сперматозоидов, но также могут привести к более серьезным последствиям, включая бесплодие.

Следовательно, система восстановления повреждений ДНК представляется одним из ключевых элементов, обеспечивающих поддержание оплодотворяющей способности эякулята. Эффективная работа этих механизмов является необходимым условием для успешной передачи генетической информации и, соответственно, самой возможности репродукции.

Ключевым фактором репарации ДНК является белок XRCC1, который совместно с НАД-зависимой полиАДФ-рибозополимеразой (PARP) необходим для коррекции разрывов полинуклеотидной цепи, тем самым играя центральную роль в поддержании генетической стабильности [6]. Благодаря действию белка XRCC1 в сочетании с активностью PARP, клетки имеют возможность восстанавливать повреждения, что обеспечивает их жизнеспособность и защиту от мутаций, которые могут привести к развитию бесплодия.

При повреждениях ДНК белок XRCC1 направляет сборку механизма репарации одноцепочечных разрывов в репликативную вилку, что прерывает дальнейший синтез ДНК. Это происходит до тех пор, пока ДНК не будет эффективно репарирована. Дефицит белка XRCC1 приводит к задержке воссоединения одноцепочечных разрывов, индукции мутаций, увеличению скорости обмена сестринскими хроматидами, а также к гиперчувствительности к химиотерапевтическим препаратам, к ионизирующему излучению и другим экстремальным воздействиям, что подчеркивает его важность в репарации ДНК.

Данные о связи полиморфизмов генов репарации ДНК с патоспермией немногочисленны и противоречивы. Изучение состояния этой системы при инфертильности может дать важную информацию для оценки риска возникновения нарушений сперматогенеза с целью дальнейшей профилактики.

Цель исследования: изучение роли полиморфизмов гена системы репарации ДНК XRCC1 *rs25487* и *rs415407* как факторов риска мужского бесплодия.

## Материал и методы

В исследование включено 197 мужчин в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст – 32,3±3,6 года), обратившихся в клинику вспомогательных репродуктивных технологий «Семья» г. Уфы. В соответствии с критериями включения/исключения в исследование сформированы группы пациентов с нормоспермией – 70, с патоспермией – 42. Группу сравнения составили 85 мужчин, имевших от 1 до 3 здоровых детей, из числа доноров спермы. У всех пациентов проведено комплексное клинико-лабораторное обследование с анализом эякулята. Анализ спермограммы выполнен в соответствии с протоколом ВОЗ (2010).

Тотальную геномную ДНК выделяли из нативного эякулята с помощью набора реагентов для определения малых количеств ДНК QIAamp DNA Micro Kit. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались путем измерения оптической плотности с использованием спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific). Определение генотипов полиморфных локусов в гене белка репарации

ДНК XRCC1 осуществлялось с помощью метода дискриминации аллелей TaqMan. Анализ аллельной дискриминации проводили с использованием прибора CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad). Результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Real-Time PCR Detection System.

Для анализа результатов использовалось программное обеспечение MS Excel (Microsoft). Для сравнения частот мутаций между группами пациентов применялся статистический тест  $\chi^2$  (P) для 2×2 таблиц сопряженности с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Связь между переменными оценивалась с помощью показателя соотношения шансов (odds ratio, OR).

## Результаты и обсуждение

Результаты анализа полиморфных локусов гена XRCC1 у пациентов с нормо- и патоспермией и в группе фертильных мужчин, а также их ассоциаций с риском развития бесплодия представлены в таблице.

Таблица

Частоты генотипов полиморфных локусов rs25487 и rs415407 гена XRCC1 у здоровых мужчин и пациентов с бесплодием

SNP	Изменения последовательности ДНК (изменения в структуре белке)	Генотипы	Пациенты с нормоспермией, N=80 (%)	Пациенты с патоспермией, N=42 (%)	Группа фертильных мужчин N=91	$\chi^2$ P-value (OR, 95% CI)
rs25487	c.1196A>G (Arg399Gln)	AA	27 (33%)	6 (17,6%)	31 (34%)	Для AA: P=0,03 OR=0,33 95%CI=0,12-0,87  Для GG: P=0,03 OR=2,8 95%CI=1,13-7,00
		AG	42 (52,5%)	23 (54,8%)	49 (53,8%)	
		GG	11 (13,75%)	13 (28,7%)	11 (12%)	
rs415407	g.56119129A>C	AA	22 (27,3%)	11 (26,2%)	25 (27,5%)	P>0,05
		AC	40 (49,8%)	22 (52,4%)	43 (47,3%)	
		CC	18 (22,2%)	9 (21,4%)	23 (25,2%)	

При патологии спермограммы наиболее часто обнаруживался генотип *rs25487\*AG* полиморфного локуса *rs25487* (54,8%). У пациентов с нормоспермией данный генотип встречался реже (52,5%), как и в группе доноров (53,8%), различия недостоверны ( $p>0,05$ ). Генотип *rs25487\*AA* встречался статистически значимо чаще у мужчин с нормоспермией по сравнению с мужчинами с патоспермией. Его частота при нормоспермии составила 33%, при патоспермии – 17,6%, различия статистически значимы ( $p=0,03$ ). Таким образом, генотип *rs25487\*AA* является маркером пониженного риска бесплодия у мужчин (OR=0,3, 95%CI=0,12-0,87).

Генотип *rs25487\*GG* чаще встречался у пациентов с патоспермией (28,7%) по сравнению с мужчинами с нормоспермией (13,75%)

и мужчинами фертильной группы (12%),  $p<0,05$ . Следовательно, генотип *rs25487\*GG* можно рассматривать в качестве индикатора высокого риска мужского бесплодия (OR=2,8, 95%CI=1,13-7,00).

Частота аллелей статистически значимо различалась у пациентов с бесплодием при разной степени патологии спермиограммы. Частота аллеля *rs25487\*A* составляла 42% и 58% при патоспермии и нормоспермии соответственно, а частота аллеля *rs25487\*G* – 60% и 40%, соответственно. Следовательно, аллель *rs25487\*A* является маркером низкого риска бесплодия ( $p=0,007$ , OR=0,48, 95%CI=0,28-0,82), а аллель *rs25487\*G* – маркером высокого риска бесплодия ( $p=0,007$ , OR=2,1, 95%CI=1,23-3,59).

При анализе полиморфного локуса *rs415407* гена XRCC1 обнаружено, что для па-

тоспермии характерен генотип *rs415407\*AC* (52,4%). Генотип *rs415407\*AA* полиморфного локуса *rs415407* выявлялся у мужчин с нормоспермией в 27,3%, у пациентов с патоспермией – в 26,2% ( $P > 0,05$ ). У фертильных мужчин генотип *rs415407\*CC* обнаружен в 25,2%, у индивидов с нормоспермией – в 22,2%, а у пациентов с патоспермией – в 21,4%.

Таким образом, наше исследование свидетельствует о наличии ассоциации полиморфных локусов гена *XRCC1* с риском развития идиопатического бесплодия. Генотипы *rs25487\*AA* и аллель *rs25487\*A* гена *XRCC1* обладают защитным эффектом относительно риска развития патологии спермограммы.

Установлено также наличие прямой связи полиморфизма *XRCC1 Arg399Gln* с морфокинетическими и функциональными характеристиками сперматозоидов (с двигательной активностью, жизнеспособностью, дефектами головки, жгутика и др.). Ассоциации генотипа *rs25487\*GG* и аллеля *G* имели противоположный характер.

Кроме того, показано, что частота генотипа *AA* у пациентов с патоспермией по сравнению с нормоспермией сопряжена со сдвигами редокс-потенциала гамет, а также с динамикой экспрессии некоторых микроРНК [7,8].

Практически любая модификация гена *XRCC1* ввиду полиморфизма *Arg399Gln* с заменой аргинина на глутаминовую кислоту снижает фертильность и повышает вероятность развития бесплодия. Генотип *AA* имеет тесную связь с риском азооспермии неизвестного генеза у большинства коренных китайцев [9]. По другим сведениям, генотипы *AA* и *GG* в различных популяциях связаны с низким риском бесплодия, однако по данным последнего аналитического обзора значимая связь между полиморфизмом *XRCC1 Arg399Gln* и бесплодием в общей выборке отсутствует [10]. Это может быть обусловлено этническими особенностями зависимости степени выраженности бесплодия от характера SNP этого гена.

Показано также, что полиморфизмы *XRCC1* модифицируют риски как мужского, так и женского бесплодия без значительного влияния на прогнозируемые взаимодействия этой системы репарации ДНК с другими факторами, в частности с воздействием распространенных загрязнителей окружающей среды класса полициклических ароматических углеводородов [11].

Продемонстрированная в нашей работе связь полиморфных вариантов гена белка системы репарации ДНК *XRCC1* с нарушениями сперматогенеза может быть использована для разработки информативных биомаркеров диагностики мужской фертильности в профильных клиниках [12].

Ещё одним направлением использования результатов настоящей работы является совершенствование стандартных технологий селекции сперматозоидов, поскольку существующие методы не всегда способны эффективно дифференцировать гаметы с поврежденным генетическим материалом. Несмотря на необходимость продолжения дальнейших исследований, можно утверждать, что значение молекулярных и генетических предикторов в клинической практике наряду с применением микрофлюидных чипов, в ближайшее время будет только возрастать [13].

Перспективными также представляются исследования по этой проблематике, проведенные с помощью методов компьютерного моделирования (*in silico*) в связи со сложностью описываемых процессов, мультикомпонентным составом систем репарации ДНК, включающих как минимум пять основных ферментативных путей модификации полинуклеотидной цепи, что существенно затрудняет интерпретацию первичных результатов, особенно при воздействии фоновых факторов внешней среды низкой интенсивности [11].

#### Сведения об авторах статьи:

**Галимова Эльмира Фанисовна** – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

**Громенко Юлия Юрьевна** – к.м.н., главный врач ООО «Медицинский центр Семья». Адрес: 450075, г. Уфа, пр-т Октября, 73/1. E-mail: info@medufa.ru.

**Байгильдина Асия Ахметовна** – д.м.н., профессор, head of Biochemistry department Saint Joseph University in Tanzania (SJUIT), College of health and allied sciences. Адрес: Dar es Salaam, United Republic of Tanzania. P.O. Box 11007. E-mail: hod\_biochemistry@sjchs.sjuit.ac.tz.

**Галимов Камил Шамильевич** – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубевская, 8. E-mail: kamil9819@mail.ru.

**Литвицкий Петр Францевич** – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубевская, 8. E-mail: litvicki@mma.ru.

**Бикметов Камил Альбертович** – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: erbikmetova@mail.ru.

**Галимов Шамиль Нариманович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sngalim@mail.ru.

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой урологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The definition of unexplained infertility: A systematic review / C. Raperport, J. Desai, D. Qureshi [et al.] // BJOG. – 2023. – Vol. 131. – № 7. – P. 880-897. Doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility / S.N. Galimov, E.F. Galimova, J.Y. Gromenko [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 148. – P. 103383.
3. Wagner, A. Towards a Multi-Omics of Male Infertility / A. Wagner, A. Turk, T. Kunej // World J. Mens Health. – 2023. – Vol. 41. – P. 272-288. DOI: 10.5534/wjmh.220186.
4. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Р.М. Ахметов, Э.Ф. Галимова [и др.] // Урология. – 2017. – № 2. – С. 88-92.
5. Галимова, Э.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы функционирования мужской репродуктивной системы в условиях экстремальных и фоновых воздействий различной природы и интенсивности: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2016. – 247 с.
6. Gunes, S. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility / S. Gunes, M. Al-Sadaan, A. Agarwal // Reproductive BioMedicine Online. – 2015. – Vol. 31. – № 3. – P. 309-319.
7. Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия / Литвицкий П.Ф. [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 72-79.
8. Экспрессия экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 при мужском бесплодии: связь с морфокинетическими параметрами и фрагментацией ДНК сперматозоидов / Ш. Н. Галимов, Э. Ф. Галимова, И. Р. Гилязова и др.] // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 34-42.
9. Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphisms and infertility with idiopathic azoospermia in northern Chinese Han males / L. Zheng, X. Wang, D. Zhou [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 402-407.
10. Association between polymorphisms in the XRCC1 gene and male infertility risk: A meta-analysis / Z. Liu, L. Lin, X. Yao, J. Xing // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99. – № 18. – P. e20008.
11. Sahota, J. XRCC1 Polymorphisms p.Arg194Trp, p.Arg280His, and p.Arg399Gln, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, and Infertility: A Case-Control and In Silico Study / J. Sahota, K. Guleria, V. Sambyal // Biochem Genet. – 2024. Doi: 10.1007/s10528-024-10743-3.
12. Способ прогнозирования риска развития мужского бесплодия на основе ассоциации с полиморфным вариантом rs25487 гена белка репарации ДНК XRCC1: патент № 2827620 Рос. Федерация; заявл. 20.02.2024; опубл. 30.09.2024.
13. Advanced Sperm Selection Techniques for Assisted / Cariati F., Orsi M., Bagnulo F. [et al.] // Reproduction. – J Pers Med. – 2024. – Vol. 14. – № 7. – P. 726.

## REFERENCES

1. Raperport C., Desai J., Qureshi D. [et al.]. The definition of unexplained infertility: A systematic review. BJOG. 2023; 131(7):880-897. (in Engl) Doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. Galimov S.N., Galimova E.F., Gromenko J.Y. [et al.] The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility. (in Engl) Journal of Reproductive Immunology. 2021;148:103383. (in Engl)
3. Wagner A., Turk A., Kunej T. Towards a Multi-Omics of Male Infertility. World J. Mens Health; 2023(41):272-288. (in Engl) Doi: 10.5534/wjmh.220186.
4. Galimov Sh.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F. [et al.]. Molecular aspects of the effect of complex Speroton on male fertility in idiopathic infertility. Urology. 2017;2:88-92. (in Russ)
5. Galimova, Je.F. Molekuljarnye i kletocnyye mehanizmy funkcionirovaniya muzhskoj reproduktivnoj sistemy v uslovijah jekstremal'nyh i fonovyh vozdeystvij razlichnoj prirody i intensivnosti (Molecular and cellular mechanisms of functioning of the male reproductive system under extreme and background influences of different nature and intensity): dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016:247 (in Russ)
6. Gunes S., Al-Sadaan M., Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. Reproductive BioMedicine Online. 2015; 31(3):309-319. (in Engl)
7. Litvitsky P.F. [et al.] The role of sperm mitochondria in the occurrence and development of male infertility. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2022;66(2):72-79. (in Russ)
8. Galimov Sh.N., Galimova E.F., Gilyazova I.R. Expression of exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in male infertility: relationship with morphokinetic parameters and sperm DNA fragmentation. Urology Herald. 2024;12(4):34-42. (in Russ)
9. Zheng L., Wang X., Zhou D. [et al.]. Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphisms and infertility with idiopathic azoospermia in northern Chinese Han males. Reproductive BioMedicine Online. 2012; 25(4): 402-407. (in Engl)
10. Liu Z., Lin L., Yao X., Xing J. Association between polymorphisms in the XRCC1 gene and male infertility risk: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020; 99(18):e20008. (in Engl)
11. Sahota J., Guleria K., Sambyal V. XRCC1 Polymorphisms p.Arg194Trp, p.Arg280His, and p.Arg399Gln, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, and Infertility: A Case-Control and In Silico Study. Biochem Genet. (in Engl) Doi: 10.1007/s10528-024-10743-3.
12. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya muzhskogo besplodija na osnove associacii s polimorfnyim variantom rs25487 gena belka reparacii DNK XRCC1 (Method for predicting risk of developing male infertility based on association with polymorphic variant rs25487 of XRCC1 DNA repair protein gene): patent № 2827620 Ros. Federacija; zajavl. 20.02.2024; opubl. 30.09.2024. (in Russ)
13. Cariati F., Orsi M., Bagnulo F. [et al.] Advanced Sperm Selection Techniques for Assisted. Reproduction. J Pers Med. 2024;14(7):726. (in Engl)

УДК 616.31-022

© Коллектив авторов, 2024

Е.А. Леонтьева, М.Н. Суворова, Г.В. Емелина, А.В. Теплова  
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**  
**СОДЕРЖИМОГО ДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ И ПАРОДОНТАЛЬНОГО**  
**КАРМАНА У ЛИЦ С РАЗНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ТУГОУХОСТИ**  
*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза*

Значимость молекулярно-ориентированных и генетически обоснованных анализов, направленных на исследование десневой борозды и пародонтального кармана, становится важным направлением в науке, особенно в контексте понимания связи между здоровьем зубоальвеолярной структуры и множественными общесистемными патологиями.

*Цель исследования* – выявление возможных механизмов взаимосвязи между степенью тяжести тугоухости и пародонтогенной полости рта.

*Материал и методы.* В ходе исследования проводилась оценка стоматологического статуса у 120 участников с различной степенью потери слуха. Идентификация микроорганизмов выполнена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью реактивов «Мультидент-5» с контролем до начала профилактики, через шесть и двенадцать месяцев проведения профилактических мероприятий. Каждые три месяца пациент приходил на прием для осмотра и получения индивидуальных рекомендаций по гигиене полости рта.

*Результаты.* У пациентов с первой, второй, третьей и четвертой степенями нарушения слуха было зафиксировано снижение патогенной микробной нагрузки при проведении профилактических мероприятий, наблюдалось значительное улучшение состояния полости рта по сравнению с исходными данными.

*Заключение.* У пациентов с легкой и умеренной тугоухостью (1-я и 2-я степени) наблюдается незначительное, но заметное снижение количества патогенных микроорганизмов в области десневой борозды по сравнению с пациентами с тяжелой тугоухостью (3-я и 4-я степени) за счет более высокого уровня проведения гигиенических мероприятий. Контроль стоматологической гигиены и индивидуальные рекомендации способствуют улучшению состояния полости рта.

**Ключевые слова:** стоматология, тугоухость, стоматологические заболевания, ПЦР.

E.A. Leontieva, M.N. Suvorova, G.V. Emelina, A.V. Teplova  
**MOLECULAR-GENETIC STUDY OF GINGIVAL  
 SULCUS AND PERIODONTAL POCKET CONTENTS  
 IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT DEGREES OF HEARING LOSS**

The importance of molecular-oriented and genetically-based analyses aimed at studying gingival sulcus and periodontal pocket is becoming an important direction in science, especially in the context of understanding the relationship between the health of the dental alveolar structure and multiple system-wide pathologies.

*The aim* of the study was to identify possible mechanisms of interrelation between severity of hearing loss and oral cavity periodontogenesis.

*Material and methods.* In the course of the work, the dental status was assessed in 120 participants with varying degrees of hearing loss. Microorganisms identification was performed by polymerase chain reaction (PCR) using Multident-5 reagents with control before the start of prevention, after six and twelve months. Every three months, the patient came for examination and received individual recommendations on oral hygiene.

*Results.* Significant improvements were recorded in patients with the first, second, third and fourth degrees of hearing impairment compared to the baseline data.

*Conclusion.* In patients with mild and moderate hearing loss (1st and 2nd degrees), there is a slight but noticeable decrease in the number of pathogenic microorganisms in the gingival sulcus compared with patients with severe hearing loss (3rd and 4th degrees) due to a higher level of hygiene measures. The control of dental hygiene and individual recommendations help to improve the condition of the oral cavity.

**Key words:** dentistry, hearing loss, dental diseases, PCR.

Частота стоматологической патологии среди населения продолжает увеличиваться, причем воспалительные заболевания тканей пародонта в настоящее время занимают доминирующее положение. В стоматологических клиниках все чаще встречаются пациенты с дефектом слуховой функции различной этиологии. По данным глобальной структуры медицинского надзора (всемирной организации здравоохранения), около 3% населения земного шара имеют дефекты слуховой функции как врожденные, так и приобретенные. Информация о состоянии ротовой полости этой группы населения остается весьма скудной [4].

Ряд исследований показали, что тяжесть дефектов слуховой функции может влиять на состояние ротовой полости, в частности на микроорганизмы, ее населяющие. Исследование, проведенное Суворовой М.Н., Ивановым П.В., Зюлькиной Л.А., Емилиной Г.В. и Кузнецовой Н.К., показало, что распространенность кариеса при наличии дефектов слуховой функции достигает 100% у пациентов всех возрастных групп. Это свидетельствует о том, что проблема не коррелирует с возрастом, подчеркивая ее универсальность [6].

Целью данного исследования является изучение потенциальной взаимосвязи между

степенью тугоухости и пародонтопатогенными факторами.

#### **Материал и методы**

Для стоматологического обследования было привлечено 140 человек, страдающих различной степенью тугоухости. Со всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, что полностью соответствует существующим этическим стандартам и требованиям.

К основным показателям включения в исследование относились: возраст участников 18-55 лет, наличие врожденной или приобретенной тугоухости с первой, второй, третьей и четвертой степенями нарушения слуха, а также добровольное разрешение на выполнение предложенного осмотра. Участники, не подходящие под эти показатели, были исключены на основе таких данных, как возраст младше 18 и старше 55 лет, наличие значительных сопутствующих патологий и нежелание участвовать в исследовательских процедурах.

Обследуемых распределили по возрастным группам с целью создания персонализированного подхода в формировании рекомендаций по уходу за полостью рта в дальнейшем. Среди этих групп выделили пациентов с 1-2-й и 3-4-й степенями нарушения слуха (табл. 1).

Таблица 1

Группа	Возраст, лет	Пациенты с 1-2-й степенями тугоухости	Пациенты с 3-4-й степенями тугоухости
1-я	18-28	25	15
2-я	29-39	20	20
3-я	40-55	15	25
Всего...		60	60

Основными причинами, на фоне которых возникли нарушения слуха были: вегетативно-сосудистая дистония, гипертоническая болезнь, остеохондроз шейного отдела позвоночника и профессиональная тугоухость. Обследование включало клинико-генетический анамнез, осмотр ЛОР-органов, аудиометрию, тимпанометрию, сурдопедагогическое тестирование.

При 1-й степени тугоухости порог слышимости составлял 25-39 Дб, пациенты различали шепотную речь на расстоянии 3 м, громкую разговорную речь – на расстоянии 6 м. По данным тимпанометрии получена нормальная тимпанометрическая кривая. Заключение врача отоларинголога – хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость (n=35).

При 2-й степени тугоухости порог слышимости увеличивался до 40-54 Дб. Шепотную речь пациенты различали на расстоянии 1 м, а громкую разговорную речь – на расстоянии 4 м. При снижении подвижности барабанной перепонки с изменением акустического рефлекса наблюдалась расширенная тимпанографическая кривая. Заключение врача отоларинголога: хроническая двусторонняя смешанная тугоухость (n=15), хроническая нейросенсорная правосторонняя тугоухость и хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость (n=10).

При 3-й степени тугоухости у пациентов был увеличен порог слышимости до 55–69 Дб, при этом была утрачена способность слышать шепотную речь, а громкую разговорную речь пациент различал на расстоянии 1 м и ближе (n=30). При отоскопии изменения не обнаружались. Двусторонняя тип А тимпанометрия выявила нормальные показатели давления в среднем ухе. Акустические рефлексы отсутствовали, что соответствует данным анамнеза о хронической нейросенсорной тугоухости.

Пациенты с 4-й степенью тугоухости различали громкую речь, произнесенную вплотную к уху, при этом порог слышимости составил 70-89 Дб (n=30).

Все пациенты со стойким порогом слышимости свыше 40 дБ в одном или обоих ушах были слухопротезированы бинаурально цифровыми, программируемыми заушными слуховыми аппаратами и адаптированы к ним (n=95). Другая часть участников находилась под наблюдением сурдолога в динамике с повторным проведением расширенного аудиологического обследования и медикаментозного лечения.

Группу сравнения составили 20 здоровых участников без сопутствующих патологий в возрасте от 18 до 55 лет (табл.2).

Таблица 2

Возраст, лет	Параметр	Слуховая чувствительность
		Нормальная слуховая чувствительность
18-55	Слуховая функция	Без изменений
	Отоскопия	
	Сурдопедагогическое тестирование	Пациенты обладают полным спектром слуховых возможностей, соответствующих возрастной норме. Речевое и коммуникативное развитие находится на высоком уровне, соответствующем возрасту. Интеллектуальные способности развиты хорошо, отсутствуют признаки задержки когнитивного развития.
Всего...		20

Забор исследуемого биологического материала осуществлялся с использованием стерильного пинцета. Для проведения дальнейшего анализа в десневую борозду аккуратно вводили инструмент на десять секунд, после чего его сразу помещали в пробирки типа Эппендорфф с изотонической жидкостью и направляли в лабораторию для исследования. Хранение полученного материала производилось при температуре +4°, не более трое суток [1].

Для точной идентификации видов микроорганизмов, связанных с пародонтальными патологиями, был применен метод ПЦР-

диагностики со специализированными реактивами «Мультиидент-5», разработанными научно-производственным предприятием НПФ ООО «Генлаб» (Россия).

Данный набор позволял проводить исследование пяти основных патогенов: *Porphyromonas gingivalis* (Pgi), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aac), *Treponema denticola* (Td), *Bacteroides forsythus* (Bfo), а также *Prevotella intermedia* [2]. Отличительной особенностью данного диагностического подхода были его высокая чувствительность и специфичность. Проводилась традиционная поли-

мерзая цепная реакция с последующей декрецией электрофорезом в агарозном геле. Исследование проведено с тремя комплектами реагентов с четкой инструкцией для одновременного выявления ДНК патогенов. Для правильной оценки результатов учитывали положительные и отрицательные контрольные образцы. По уровню флуоресценции определяли наличие возбудителей в пробе [3].

На первом этапе проводили забор микробиологического материала с целью оценки информативности тест-системы. На втором этапе осуществляли проведение ПЦР-анализа перед реализацией профилактической программы, а также спустя шесть и двенадцать месяцев после ее введения.

Профилактические действия включали в себя беседы, обучение стандартным методам чистки зубов по Бассу, регулярные процедуры личной и профессиональной гигиены в ротовой полости, сеансы чистки зубов под наблюдением врача, а также индивидуальный подбор соответствующих инструментов и средств по уходу за зубами и ротовой полостью пациента.

После выполнения оздоровительного плана состояние стоматологического здоровья каждого участника исследования оценивалось с интервалом в три месяца, что позволяло медицинским работникам разрабатывать персонализированные указания по профилактике и формировать лечебную стратегию.

Отметим, что помимо систематических посещений стоматолога пациенты получали рекомендации по питанию. Главное внимание уделяли снижению употребления сладких продуктов и повышению приема твердой пищи, богатой клетчаткой, которая естественным образом способствуют очищению зубов.

В течение всего профилактического периода с участниками поддерживалась регулярная связь по телефону и электронной почте, врачи напоминали о правилах гигиены и важности систематических стоматологических осмотров.

Такая многогранная стратегия в отношении профилактики привела к значительному улучшению состояния ротовой полости у пациентов, принимающих участие в проекте.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Статистическую достоверность различий между частотными показателями групп оценивали с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с учетом поправки Йетса. Значения считались достоверными при  $p < 0,001$ .

## Результаты и обсуждения

При проведении молекулярно-биологического исследования в образцах были обнаружены бактерии, провоцирующие пародонтит: *A. actinomycetemcomitans* – 52,1%, *P. gingivalis* – 60,6%, *T. forsythensis* – 70,3%, *P. intermedia* – 15,6%, *T. denticola* – 50,3% (рис. 1).

В группе пациентов с третьей и четвертой степенями снижения слуха результаты показали следующую частоту встречаемости пародонтопатогенных бактерий у обследуемых (рис. 2): *A. actinomycetemcomitans* – 64,3%, *P. gingivalis* – 75,2%, *T. forsythensis* – 71,5%, *P. intermedia* – 19,3%, *T. denticola* – 50,8%.

Было установлено, что *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* встречаются у всех пациентов, однако у лиц с более выраженными нарушениями слуха их доля была выше. Эти результаты указывают на существующую взаимосвязь между степенью снижения слуха и риском развития инфекционных процессов в ротовой полости, что подчеркивает важность проведения профилактических мероприятий.

В контрольной группе наблюдались следующие результаты: *A. actinomycetemcomitans* – 4,8%, *P. gingivalis* – 9,8%, *T. forsythensis* – 10%, *P. intermedia* – 5%, *T. denticola* – 4%.

Спустя шесть месяцев после внедрения системы профилактики наблюдалось значительное снижение количества микробов, провоцирующих воспаление пародонта: *A. actinomycetemcomitans* – 15,2% (на 36,9%,  $\chi^2 = 191,17$ ,  $p < 0,001$ ), *P. gingivalis* – 50,4% (на 10,2%,  $\chi^2 = 2,61$ ,  $p < 0,001$ ), *T. forsythensis* – 18,2% (на 52,1%,  $\chi^2 = 134,46$ ,  $p < 0,001$ ), *P. intermedia* – 0% (на 15,6%,  $\chi^2 = 15,6$ ,  $p < 0,001$ ), *T. denticola* – 12,2% (на 38,1%,  $\chi^2 = 112,25$ ,  $p < 0,001$ ).

У пациентов с третьей и четвертой степенями слуховой дисфункции спустя шесть месяцев результаты показали снижение числа патогенных бактерий среди пациентов: *A. actinomycetemcomitans* – 20,7% (на 43,6%,  $\chi^2 = 196,53$ ,  $p < 0,001$ ), *P. gingivalis* – 50,7% (на 24,5%,  $\chi^2 = 6,81$ ,  $p < 0,001$ ), *T. forsythensis* – 18,7% (на 52,8%,  $\chi^2 = 154,04$ ,  $p < 0,001$ ), *P. intermedia* – 2,2% (на 17,1%,  $\chi^2 = 72,04$ ,  $p < 0,001$ ), *T. denticola* – 20,7% (на 30,1%,  $\chi^2 = 103,74$ ,  $p < 0,001$ ).

Приведены результаты диагностики пациентов контрольной группы, которые с предыдущими результатами почти не изменились: *A. actinomycetemcomitans* – 4,8%, *P. gingivalis* – 10%, *T. forsythensis* – 10%, *P. intermedia* – 4,8%, *T. denticola* – 4%.

Эти данные доказывают результативность осуществляемой системы профилактики

ки, направленной на снижение микробной нагрузки в зоне ротовой полости. Однако результаты исследований также указывают на потребность постоянного мониторинга состояния пациентов и адаптации программы в зависимости от тяжести слуховой дисфункции.

Спустя двенадцать месяцев у пациентов продолжалось снижение уровня провоцирующих пародонтит бактерий по сравнению с исходными значениями, однако произошло небольшое увеличение по сравнению с данными, полученными спустя шесть месяцев.

У пациентов с легким уровнем снижения слуха (рис. 1) были обнаружены следующие показатели: *A. actinomycetemcomitans* – 25,3% (на 26,8%,  $\chi^2 = 170,53$ ,  $p < 0,001$ ), *P. gingivalis* – 54,4% (на 6,2%,  $\chi^2 = 6,81$ ,  $p < 0,001$ ), *T. forsythensis* – 20,3% (на 50%,  $\chi^2 = 154,04$ ,  $p < 0,001$ ), *P. intermedia* – 1,1% (на 14,5%,  $\chi^2 = 72,04$ ,  $p < 0,001$ ), *T. denticola* – 20,3% (на 30%,

$\chi^2 = 103,74$ ,  $p < 0,001$ ). Для проверки значимости полученного значения использовали распределение  $\chi^2$  с пятью степенями свободы. Все выявленные различия оказались статистически значимыми  $p < 0,001$ .

У пациентов с третьей и четвертой степенями при снижении слуха (рис. 2) результаты показали следующие уровни: *A. actinomycetemcomitans* – 25,1% (на 39,2%,  $\chi^2 = 43,32$ ,  $p < 0,001$ ), *P. gingivalis* – 55,2% (на 20%,  $\chi^2 = 23,05$ ,  $p < 0,001$ ), *T. forsythensis* – 28,8% (на 42,7%,  $\chi^2 = 63,15$ ,  $p < 0,001$ ), *P. intermedia* – 5,2% (на 14,1%,  $\chi^2 = 13,02$ ,  $p < 0,001$ ), *T. denticola* – 26,1% (на 24,7%,  $\chi^2 = 15,64$ ,  $p < 0,001$ ).

ПЦР-диагностика здоровых пациентов показала следующую частоту встречаемости микробов: *A. actinomycetemcomitans* – 4,8%, *P. gingivalis* – 9,5%, *T. forsythensis* – 9,8%, *P. intermedia* – 4%, *T. denticola* – 4.

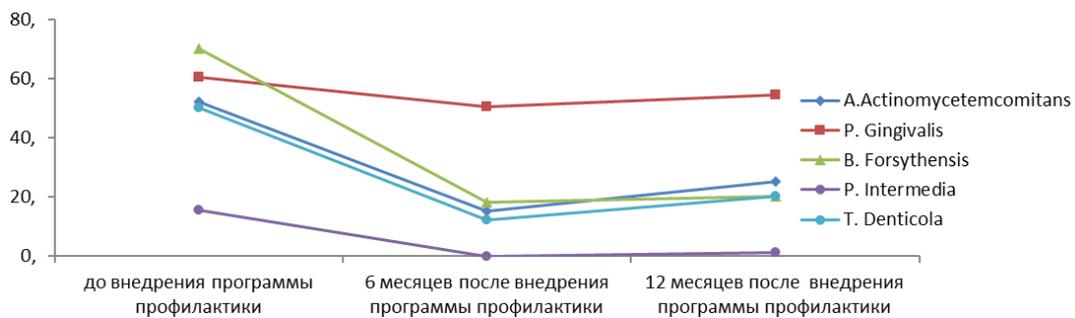


Рис. 1. Изменения содержания пародонтопатогенов в десневом желобке при первой и второй степенях тугоухости (частота обнаружения, %)

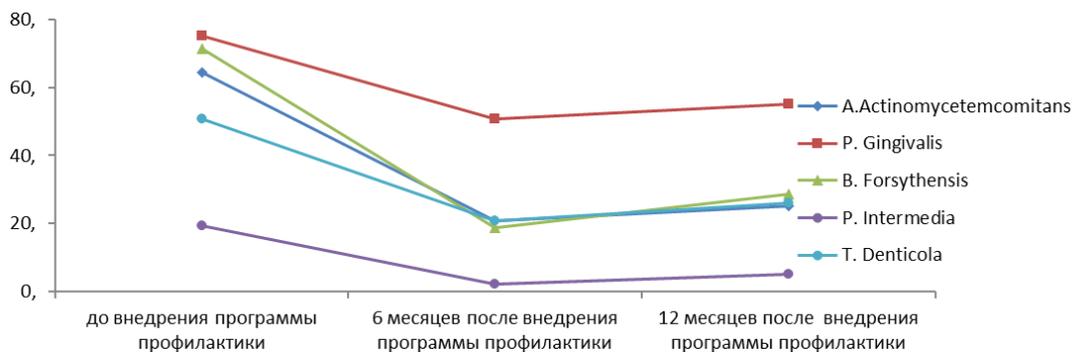


Рис. 2. Изменения содержания пародонтопатогенов в десневом желобке при третьей и четвертой степенях тугоухости (по частоте обнаружения, %)

Результаты ПЦР-анализа после реализации профилактических мероприятий демонстрируют, что, спустя полгода, удалось добиться значительного снижения степени инфекционной активности в области пародонта.

У пациентов с нарушениями слуха первой и второй степеней было отмечено снижение концентрации *A. actinomycetemcomitans* до 15,2%, *P. gingivalis* до 50,4%, *T. forsythensis* до 18,2%, а также полное исчезновение *P. intermedia*. Концентрация *T. denticola* уменьшилась до 12,2%, что подтверждает высокую

эффективность предложенной программы в борьбе с патогенными микроорганизмами.

В группе пациентов с более выраженными нарушениями слуховой функции, с третьей и четвертой степенями тугоухости, было зафиксировано значительное снижение микробной нагрузки. *A. actinomycetemcomitans* обнаружен у 20,7% обследованных, *P. gingivalis* – у 50,7%, *T. forsythensis* – у 18,7%, а доля *P. intermedia* составила – всего лишь 2,2%. Концентрация *T. denticola* снизилась до 20,7%.

Спустя год после начала применения профилактических мероприятий наблюдалось незначительное увеличение концентрации патогенов по сравнению с результатами, зафиксированными через полгода, однако показатели продолжали оставаться ниже начальных значений.

У пациентов с менее выраженными нарушениями слуха, соответствующими первой и второй степеням, концентрация *A. actinomycetemcomitans* составила 25,3%, а уровень *P. gingivalis* увеличился до 54,4%. Уровень *T. forsythensis* также повысился до 20,3%, а доля *P. intermedia* составила всего лишь 1,1%. Концентрация *T. denticola* увеличилась до 20,3%.

Пациенты с более тяжелыми нарушениями слуха, относящимися к третьей и четвертой степеням, продемонстрировали следующие результаты: *A. actinomycetemcomitans* был выявлен у 25,1% пациентов, *P. gingivalis* – у 55,2%, *T. forsythensis* – у 28,8%, *P. intermedia* – у 5,2%, а *T. denticola* – у 26,1%. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на некоторое увеличение числа патогенных микроорганизмов, программа профилактики продолжала оказывать положительное влияние на состояние пародонта у пациентов.

Анализ собранных и обобщенных результатов исследования продемонстрировал значительное снижение концентрации пародонтогенов. У пациентов контрольной группы количество анаэробных пародонтопатогенных микроорганизмов находилось в пределах нормы, не превышая пороговых диагностических показателей. У пациентов со слуховыми нарушениями в начале лечения отмечались определенные сложности в приеме акустической информации. Однако эти трудности не оказывали значительного влияния благодаря работе сурдолога с медикаментозным лечением и ношением слухового аппарата, который адаптировался к индивидуальным потребностям пациента [4].

Колебания в результатах могли быть обусловлены временными изменениями, вли-

яющими на здоровье ротовой полости у большинства людей. В частности, недостаток витаминов в сочетании с ослаблением иммунной системы в результате сезонных заболеваний, таких как грипп и вирусные инфекции дыхательных путей, играли значительную роль в снижении устойчивости к инфекциям полости рта. Примечательно, что даже с учетом этих сезонных колебаний результаты программы улучшили показатели, зафиксированные до её старта.

### Выводы

1. В ходе исследования молекулярно-генетических особенностей десневой борозды и пародонтального кармана у лиц с разными степенями тугоухости была выявлена связь между бактериальной нагрузкой и степенью реабилитации пациентов с тугоухостью.

2. Положительные изменения в результате превентивных мер наблюдались во всех группах пациентов с разной степенью тугоухости. Эффективность гигиенических мероприятий слабослышащих пациентов зависела от успешной реабилитации, адаптации к слуховому восприятию и выполнению рекомендаций стоматолога. В связи с этим необходимо уделять особое внимание индивидуальному подходу к каждому пациенту для обеспечения адекватного уровня ухода за полостью рта.

3. Исследование подчеркивает важность регулярного контроля гигиены зубов у лиц с разными степенями тугоухости, а также необходимость разработки индивидуализированных программ по профилактике и лечению.

4. Отмечено, что у пациентов с легкой и умеренной тугоухостью (1-я и 2-я степени) наблюдается незначительное, но заметное снижение количества патогенных микроорганизмов в области десневой борозды по сравнению с пациентами с тяжелой тугоухостью (3-я и 4-я степени) за счет более высокого уровня проведения гигиенических мероприятий.

### Сведения об авторах статьи:

Леонтьева Елена Александровна – студентка 4-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПГУ. E-mail: leonteva21@yandex.ru.

Суворова Марина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Чкалова, 56, кор. 17. E-mail: raikmarina@mail.ru.

Емелина Галина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Чкалова, 56, кор. 17. E-mail: sto.emelina@yandex.ru.

Теплова Анна Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Чкалова, 56, кор. 17.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Количественный анализ микробиоты пародонтальных карманов и слюны методом ПЦР в режиме реального времени до и после лечения пародонтита / Баймиев Ал.Х [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2017. – №3. – С. 103-107.
2. Волков, А.Н. Апробация тест-системы для одновременного ПЦР-анализа пяти пародонтопатогенных микроорганизмов в биологическом образце / А.Н. Волков // МВК. – 2014. – №4. – С. 13-18.
3. Давыдова, М.М. Методы микробиологического исследования, применяемые в стоматологии / М.М. Давыдова, Л.Я. Плахтий, В.Н. Царев // Микробиология, вирусология и иммунология полости рта/ под ред. проф. В.Н. Царева. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – С. 223-273.

4. Сидоров, А.А. Проблемы социальной адаптации слабослышащих и глухих в рамках получения стоматологической помощи / А.А. Сидоров, Н.Н. Бондаренко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 482.
5. Распространенность и интенсивность кариеса и болезней пародонта у инвалидов по слуху в Пензенском регионе. Суворова М.Н. [и др.] // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – №4. – С. 115-120.

## REFERENCES

1. Baimiev ALX [et al.] Quantitative analysis of the microbiota of periodontal pockets and saliva by real-time PCR before and after periodontitis treatment. Molecular genetics, microbiology and virology. 2017;35(3):103-107. (In Russ.)
2. Volkov A. N. Approbation of a test system for simultaneous PCR analysis of five periodontopathogenic microorganisms in a biological sample. MvK. 2014;(4):13-18. (In Russ.)
3. Davydova M.M., Plakhtiy L.Ya., Tsarev V.N. Metody mikrobiologicheskogo issledovaniya, primenjaemye v stomatologii (Methods of microbiological research used in dentistry). Mikrobiologija, virusologija i immunologija polosti rta (Microbiology, virology and immunology of the oral cavity). pod red. prof. V.N. Careva. Moscow: GJeOTAR-Media. 2013:223—273. (In Russ.)
4. Sidorov A.A., Bondarenko N.N. Problems of social adaptation of the hard of hearing and deaf in the framework of receiving dental care. Modern problems of science and education. 2014;(5):482. (In Russ.)
5. Suvorova M.N. [et al.] The prevalence and intensity of caries and periodontal diseases in the hearing impaired in the Penza region. Izvestiya vuzov. The Volga region. Medical sciences. 2015;36(4):115-120. (In Russ.)

УДК 616.12-079.97:[616.98:578.834.1-06:616.24-002]

© Т.И. Мусин, З.А. Багманова, Н.Ш. Загидуллин, 2024

## Т.И. Мусин<sup>1,2</sup>, З.А. Багманова<sup>1</sup>, Н.Ш. Загидуллин<sup>1</sup> **J-ВОЛНА НА ЭКГ У БОЛЬНЫХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ, ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
 имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

*Цель* – провести качественный и количественный анализ электрокардиограмм (ЭКГ) пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией (COVID-19-АП) с зарегистрированной J-волной (J) и оценить взаимосвязь ширины комплекса QRS и длительности скорректированного интервала QT (QTc) при наличии и отсутствии J у пациентов с COVID-19-АП.

*Материал и методы.* Среди 386 пациентов госпиталя COVID-19 были отобраны 47 больных с COVID-19-АП с J, которые составили основную группу. Средний возраст пациентов составил 62±10,5 года (58-72,5), преобладали лица женского пола – 35 (74,5%) больных. 339 больных COVID-19-АП без J составили контрольную группу, средний возраст – 58±9,5 года (48,5-66), преобладали лица женского пола – 195 больных (57,5%). Всем проведена ЭКГ.

*Выводы.* Среди больных COVID-19-АП с J-волной в половине случаев она регистрировалась в нижних отведениях (II, III, aVF – 51,1%), у другой половины больных – в боковых отведениях (I, V5, V6 – 48,9%). Ширина комплекса QRS и длительность скорректированного интервала QT среди больных COVID-19-АП были достоверно больше в группе пациентов с J по сравнению с больными без J.

**Ключевые слова:** COVID-19-ассоциированная пневмония, J-волна, электрокардиография.

## T.I. Musin, Z.A. Bagmanova, N.Sh. Zagidullin **J-WAVE ON ECG IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA: QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS, TOPOGRAPHICAL CHARACTERISTICS**

*Objective.* To conduct a qualitative and quantitative analysis of electrocardiograms (ECG) of patients with COVID-19-associated pneumonia (COVID-19-AP) with a registered J-wave (J) and to evaluate the relationship between the width of the QRS complex and the duration of the corrected QT interval (QTc) in the presence and absence of J in patients with COVID-19-AP.

*Material and methods.* Out of 386 patients in the COVID hospital, 47 patients with COVID-19-AP with J were selected and they formed the main group. The average age of patients was 62±10.5 years (58-72.5) old, females predominated – 35 patients (74.5%). 339 patients with COVID-19-AP without J formed the control group. The average age was 58±9.5 years (48.5-66) old, females predominated - 195 patients (57.5%). All underwent ECG.

*Conclusions.* Among patients with COVID-19-AP with J, in half of the cases J was recorded in the inferior leads (II, III, aVF - 51.1%), in the other half of the patients – in the lateral leads (I, V5, V6 - 48.9%). 2) The width of the QRS complex and the duration of the corrected QT interval among patients with COVID-19-AP were significantly greater in the group of patients with J compared to patients without J.

**Key words:** COVID-19-associated pneumonia, J-wave, electrocardiography.

Течение COVID-19-ассоциированной пневмонии может сопровождаться развитием тяжелых нарушений ритма сердца (НРС) и высокой летальностью. Среди пациентов отделения реанимации у каждого четвертого отмечаются желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ). Наиболее

известной причиной жизнеугрожающих НРС являются каналопатии, вызванные изменением распределения ионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup>, обусловленным нарушением работы Na/K и Ca насосов в клетках сердца. Вследствие патологической динамики трансмембранного потенциала происходит изменение длительности

процессов деполяризации и реполяризации, что проявляется удлинением интервалов QT, QTc на ЭКГ, у части больных – возникновением на нисходящем колене зубца R добавочной волны, что трактуется в современной литературе как зубец Осборна или J-волна. Впервые J-волна описана у пациентов с гипотермией [3], впоследствии – при остром нарушении мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца (ИБС) [1], гиперкальциемии, а также при острой COVID-19-ассоциированной пневмонии (АП) [2]. Однако в литературе недостаточно данных о топографическом анализе электрокардиограмм пациентов с COVID-19 с J-волной.

Цель исследования – провести качественный и количественный анализ электрокардиограмм (ЭКГ) пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией (COVID-19-АП) с зарегистрированной J-волной (J) и оценить взаимосвязь ширины комплекса QRS и длительности скорректированного интервала QT (QTc) при наличии и отсутствии J у пациентов с COVID-19-АП.

#### Материал и методы

Из 386 пациентов госпиталя-COVID-19 были последовательно отобраны 47 пациентов с COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ, и которые составили основную группу. Исходно критериями исключения являлись инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность 3-4-го функциональ-

ного класса, полные блокады правой и левой ножек пучка Гиса, нарушения электролитного обмена по данным биохимического анализа крови, хроническая болезнь почек (ХБП) IV ст. Средний возраст пациентов основной группы составил  $62,0 \pm 10,5$  года (58-72,5), в этой группе в подавляющем большинстве были женщины – 35 (74,5%).

В группу контроля вошли 339 пациентов с COVID-19-АП, сопоставимых по полу и возрасту, но без достоверных проявлений на ЭКГ в виде J-волны в течение всего срока госпитализации. Средний возраст больных в группе контроля составил  $58,0 \pm 9,5$  года (48,5-66), преобладали лица женского пола – 195 больных (57,5%). Всем больным проведена 12-канальная ЭКГ в покое при поступлении в стационар и при выписке.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0. Показатели представлены в виде среднего (Me) и стандартного отклонений (SD). Результаты оценивались как статистически значимые при уровне различий  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка результатов ЭКГ у больных COVID-19-АП выявила наличие J на ЭКГ среди 47 из 386 (12,2%). В половине случаев J наблюдалась в нижних отведениях II, III, aVF (51%) и у другой половины больных J-волна регистрировалась в боковых отведениях I, V5, V6 (48,9%) (табл. 1).

Таблица 1

Топографическая характеристика J-волны и нарушения реполяризации на ЭКГ у больных COVID-19-АП

Отведения ЭКГ/ виды нарушения реполяризации	J-волна, n (%)	Отрицательный зубец T, n (%)	Подъем сегмента ST, n (%)	Смещение сегмента ST ниже изолинии, n (%)
I	22/47 (46,8)	2/47 (4,2)	-	1/47 (2,1)
II	10/47 (21,2)	10/47 (21,2)	1/47 (2,1)	1/47 (2,1)
III	24/47 (51,0)	10/47 (21,2)	1/47 (2,1)	1/47 (2,1)
aVF	24/47 (51,0)	4/47 (8,5)	-	-
aVL	-	7/47 (14,9)	-	-
V1	-	-	2/47 (4,2)	-
V2	-	4/47 (8,5)	6/47 (12,8)	1/47 (2,1)
V3	-	5/47 (10,6)	6/47 (12,8)	2/47 (4,2)
V4	-	4/47 (8,5)	2/47 (4,2)	2/47 (4,2)
V5	6/47 (12,7)	4/47 (8,5)	1/47 (2,1)	2/47 (4,2)
V6	23/47 (48,9)	4/47 (8,5)	-	-

Примечание. Данные представлены в виде значений медианы и стандартного отклонения (M±SD). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

Необходимо отметить, что при топографическом анализе J-волны у больных COVID-19-АП с летальным исходом (7/47, 14,9%) такие изменения ЭКГ отслеживались в нижних отведениях II, III, aVF в большинстве случаев (86%). Только у 1 из 7 умерших больных (14%) J-волна определялась в боковых отведениях I, aVL.

Длительность интервала QRS у больных COVID-19-АП с J-волной была больше длительности интервала QRS у больных COVID-19-АП без J ( $p=0,005$ ) (см. рисунок), что, по-

видимому, было связано с наличием J как конечной части комплекса QRS.

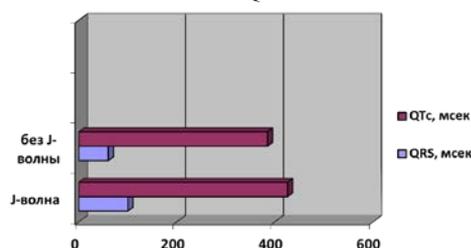


Рис. Сравнительный анализ продолжительности интервалов QRS и QTc у больных COVID-19-АП с J и COVID-19-АП без J

При анализе длительности скорректированного интервала QT у больных COVID-19-АП с J отмечалось значимое его удлинение по

сравнению с группой больных COVID-19-АП без J и в среднем составила 426 мс и 385 мс, соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ длительности QRS и QTc, изменения реполяризации у больных COVID-19-АП с J и COVID-19-АП без J

Параметры ЭКГ	Группа больных COVID-19-АП с J-волной (n=47)	Группа больных COVID-19-АП без J-волны (n=339)	p-уровень
QRS, мс	100 (80; 100)	60 (60; 80)	0,005
QTc, мс	426 (393; 457)	385 (362; 413)	<0,001
Инверсия зубца T, n (%)	18 (38,3)	18 (5,3)	<0,001
Подъём сегмента ST, n (%)	7 (14,9)	2 (0,6)	0,161
Смещение сегмента ST ниже изолинии, n (%)	5 (10,6)	1 (0,3)	0,223

Примечание. QTc рассчитывалась по формуле Bazett. Данные представлены в виде значений медианы и стандартного отклонения (M±SD). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

Можно было бы предположить влияние применяемых лекарственных препаратов на длительность интервала QT. У больных COVID-19-АП с J и летальным исходом длительность интервала QRS больше 100 мс отмечалась у 3 из 7 (43%) больных. При анализе длительности скорректированного интервала QT отмечалось его удлинение до 470 мс у 1 больного из 7 (14%). Благодаря одинаково проводимой этиотропной терапии больных COVID-19-АП с J и без J согласно «Временным рекомендациям диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции», 2020 г., а также сходную активность ферментов крови (АСТ, АЛТ, КФК) и СКФ, такой побочный электрофизиологический эффект у больных COVID-19-АП с J исключается. В то же время в исследование не включали больных с острым коронарным синдромом и с острым инфарктом миокарда, а неспецифические нарушения реполяризации в виде смещения ST относительно изолинии встречались у четверти больных COVID-19-АП с J (25,5%), чаще по передним отведениям ЭКГ, чем по нижним отведениям. При сравнении с больными COVID-19-АП без J у больных COVID-19-АП с J небольшой подъём сегмента ST регистрировались у 7 из 47 больных (14,9%) ( $p < 0,001$ ) и смещение сегмента ST вниз у 5 из 47 больных (10,6%) ( $p < 0,001$ ). В группе больных COVID-19-АП без J изменения реполяризации отмечались в единичных случаях.

Подъём сегмента ST отмечался только у передних отведений (12,8%) в том случае, если сама J-волна фиксируется в нижних отведениях ЭКГ, что может быть связан со вторичным ассоциированным миоперикардитом. Так, согласно данным литературы, непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 выражается в отёке миокарда [4]. Также можно учитывать смещение сегмента ST в верхушечных отведениях ЭКГ (4,2%), свободных от J в группе COVID-19-АП с J, что, вероятно, связано с похожим патогенетическим механиз-

мом неишемического поражения миокарда. По данным [5] предполагается, что подъём точки J в нижних отведениях представляет собой умеренно выраженный аритмогенный субстрат, который способствует развитию полиморфной желудочковой аритмии, но только в ответ на ранние экстрасистолы. В своем исследовании R. Rosso и соавт. [6] сравнивали ЭКГ 45 пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков (ФЖ) (средний возраст  $38 \pm 15$  лет) с ЭКГ 124 здоровых людей того же возраста, и ЭКГ 121 молодого спортсмена (от 17 до 19 лет, 50% из них были мужчины) [6]. Было показано, что J-волна чаще наблюдалась у пациентов с идиопатической ФЖ, чем у обследуемых контрольной группы (42% против 13%,  $p < 0,001$ ). Распределение J по отведениям ЭКГ было таким: в нижних отведениях II, III, aVF (27% против 8%,  $p = 0,006$ ), в высокобоковых I, aVL (13% против 1%,  $p = 0,009$ ), в боковых отведениях V4–V6 происходило с одинаковой частотой у пациентов и здоровых лиц в контрольной группе (6,7% против 7,3%,  $p = 0,86$ ). С. Antzelevitch и др. [7,8] указали, что тип 2 CPP демонстрирует паттерн PP преимущественно в нижних или нижнебоковых отведениях и связан с более высоким уровнем риска внезапной сердечной смерти – многочисленные случаи идиопатической ФЖ имеют эту электрокардиографическую картину [7,8].

Согласно исследованию других авторов [9] распространенность и прогностической значимости J в общей популяции из 10 864 человек в возрасте  $44 \pm 8$  лет была выявлена взаимосвязь J с провокацией фатальных нарушений ритма сердца у лиц среднего возраста. Повышение точки J  $> 0,1$  мВ над изолинией в нижних отведениях было связано с повышенным риском смерти от сердечных причин. Повышение точки J  $> 0,2$  мВ над изолинией в нижних отведениях наблюдалось в 0,3% случаев и повышало относительный риск смерти от сердечных причин в 2,98 раза ( $p < 0,001$ ) [10].

## Выводы

1. Среди больных COVID-19-АП с J в половине случаев J регистрировалась в нижних отведениях (II, III, aVF – 51,1%), у другой половины больных – в боковых отведениях (I, V5, V6 – 48,9%).

2. Ширина комплекса QRS и длительность скорректированного интервала QT у больных COVID-19-АП были достоверно больше в группе пациентов с J по сравнению с больными без J.

### Сведения об авторах статьи:

**Мусин Тимур Ильгамович** – м.н.с. отдела новых методов диагностики ФГБУ НИИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 121552, г. Москва, ул. академика Чазова, 15А. E-mail: tmusinprivate@gmail.com.

**Багманова Зилия Адиевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zilya20641@yandex.ru.

**Загидуллин Науфаль Шамилович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: znaufal@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Багманова З.А. Случай выявления на электрокардиограмме в виде зубца Осборна у больного с перенесенным инфарктом миокарда / З.А. Багманова, В.Г. Руденко, Т.И. Мусин // Кардиология. – 2016. – №4. – С.53-56.
2. Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при новой коронавирусной инфекции / Т.И. Мусин [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26. – С.68-73.
3. Gussak I. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms / I. Gussak, C. Antzelevitch // J Electrocardiol. – 2000. – Vol. 33. – P. 299-309. doi: 10.1054/jelc.2000.18106
4. Плеврит и перикардит как причина атипичной боли в грудной клетке у пациентов в раннем периоде после COVID-19 / З.Н. Сукмарова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2022. – Т.26, № 4. – С.11-22. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1232>
5. Yan G. X. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. / G.X. Yan, C. Antzelevitch // Circulation. – 1996. – № 2 (93). – С. 372–9
6. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. / R. Rosso [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – № 15 (52). – С. 1231-8.
7. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. / M. Haïssaguerre [et al.] // The New England journal of medicine. – 2008. – № 19 (358). – С. 2016-23.
8. Kalla H. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? / H. Kalla, G.X. Yan, R. Marinchak // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2000. – № 1 (11). – С. 95-8.
9. Енисеева Е.С. Ранняя реполяризация желудочков: критерии диагноза, стратификация риска / Е.С. Енисеева, Г.П. Гуртовая // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2019. – № 4 (159). – С. 26-30.
10. Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом / С.В. Майрина [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 11 (28). – С. 5582.

## REFERENCES

1. Bagmanova Z.A., Rudenko V.G., Musin T.I. A case of detection of an Osborne wave on an electrocardiogram in a patient with a history of myocardial infarction. Cardiology. 2016;4:53- 56. (In Russ)
2. Musin T.I. [et al.] The case of detecting changes in the electrocardiogram in the form of an Osborne wave during a new coronavirus infection. Russian Cardiology Journal. 2021;26:68-73. (In Russ)
3. Gussak I., Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. J Electrocardiol. 2000; 33: 299-309. doi: 10.1054/jelc.2000.18106 (In Engl)
4. Sukmarova Z.N. [et al.] Pleurisy and pericarditis as a cause of atypical chest pain in patients with in early post-COVID-19 period. Medical Visualization. 2022;26(4):11-22. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1232> (In Russ.)
5. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation. 1996; 2 (93):372–9 (In Engl)
6. Rosso R. [et al.] J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. Journal of the American College of Cardiology. 2008;15 (52):1231–8 (In Engl)
7. Haïssaguerre M. [et al.] Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. The New England journal of medicine. 2008; 19 (358): 2016–23. (In Engl)
8. Kalla H., Yan G.X., Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? Journal of cardiovascular electrophysiology. 2000;1(11):95–8. (In Engl)
9. Eniseeva E.S., Gurtovaya G.P. Early repolarization of the ventricles: the criteria for diagnosis, risk stratification. Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). 2019;4(159):26–30. (In Russ.)
10. Mayrina S.V. [et al.] Clinical and morphological myocardial changes in patients with post-COVID-19 syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(11):5582. (In Russ.)

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 611.362  
© Н.Г. Алиева, 2024

Н.Г. Алиева

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОТOKОВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Азербайджанский медицинский университет, г. Баку*

Холестаз приводит к развитию биохимических, физиологических и морфологических изменений. Поэтому точные сведения о морфологии структурных компонентов желчевыводящих путей необходимы при холестазах.

*Цель.* Оценить структурно-морфометрические характеристики лимфоидных образований левого и правого печеночных протоков животных после механической блокады общего печеночного протока.

*Материал и методы.* Исследование проведено на 30 беспородных кроликах (15 – в основной группе, 15 – в контрольной). Путем наложения лигатуры на общий печеночный проток была создана модель холестаза. Для макромикроскопического исследования были взяты кусочки левого и правого печеночных протоков кроликов экспериментальных и контрольных групп. Подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, метиленовым синим, методом Ван Гизона. Лимфоидные узелки на тотальных препаратах изучали по методу Т. Хеллмана.

*Результаты.* По нашим данным, после механической блокады общего печеночного протока в стенках левого и правого печеночных протоков отмечаются отек и застой в венах, уменьшаются размерно-количественные показатели лимфоидных структур, происходит увеличение процентного содержания клеток, находящихся в состоянии дегенерации, большие лимфоциты и клетки с картиной митоза не наблюдаются.

*Ключевые слова:* правый и левый печеночные протоки, лимфоидные структуры, модель механического холестаза, морфометрические показатели.

N.G. Alieva

## MORPHOLOGICAL CHANGES IN LYMPHOID STRUCTURES OF THE LEFT AND RIGHT LIVER DUCTS IN MECHANICAL CHOLESTASIS UNDER EXPERIMENT

Cholestasis leads to the development of biochemical, physiological and morphological changes. Therefore, accurate information about the morphology of the structural components of the biliary tracts is necessary for cholestasis.

*Aim.* To evaluate the structural and morphometric characteristics of the lymphoid formations of the left and right hepatic ducts of animals after mechanical blockade of the common hepatic duct.

*Material and methods.* The study was conducted on 30 rabbits of no specific breed (15 in the main group, 15 in the control group). By taking the common hepatic duct into a ligature, a model of cholestasis was created. For macromicroscopic examination, pieces of the left and right hepatic ducts of rabbits from the experimental and control groups were taken. The prepared sections were stained with hematoxylin-eosin, methylene blue, and the Van Gieson method. Lymphoid nodules on whole preparations were studied using the Hellman T method.

*Results.* According to our data, after mechanical blockage of the common hepatic duct, in the walls of the left and right hepatic ducts swelling and stagnation in the veins are observed, the size and quantitative indicators of lymphoid structures decrease, the percentage of cells in a state of degeneration increases, large lymphocytes and cells with a pattern of mitosis are not observed.

*Key words:* right and left hepatic ducts, lymphoid structures, model of mechanical cholestasis, morphometric parameters.

Многие патологические процессы, протекающие в желчевыводящих путях, связаны с холестазом, который характеризуется повреждением эпителиальных клеток вследствие повышения гидростатического давления во внутренних сосудах печени [14].

Страдают холестазом преимущественно мужчины старше 40 лет, но он может возникать и у женщин, особенно в период беременности [5]. Дети заболевают лишь в единичных случаях [8,9].

При холестазах возникает ряд биохимических, физиологических и морфологических изменений в организме, а также наблюдается характерная клиническая симптоматика. Установлено, что синдром холестаза развивается при патологическом процессе любой локализации в билиарной системе: от синусои-

дальной мембраны гепатоцита до большого дуоденального сосочка [4]. Поэтому точные сведения о морфологии структурных компонентов желчевыводящих путей необходимы не только для правильного понимания функции этих путей в норме, но и при холестазах.

Желчные протоки на протяжении веков привлекали и продолжают привлекать внимание исследователей различных областей медицины. Однако ряд проблем строения и функций этих органов остаются до сих пор нерешенными. С морфологической точки зрения одной из наименее изученных структур желчных протоков являются лимфоидные структуры, которые считаются источником ряда злокачественных и доброкачественных опухолей (лимфомы, холангиокарциномы, папиллярные производные желчных протоков и т. д.) [10].

Поэтому в настоящее время необходимо более широкие микроскопическое и ультрамикроскопическое исследования иммунных структур желчных протоков.

В данной статье нами представлен экстралобулярный морфологический вариант холестаза, вызванный повреждением внутренней выстилки протоков, так как лимфоидные образования печеночных протоков располагаются в стенках этих органов.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась оценка структурно-морфометрических характеристик лимфоидных образований левого и правого печеночных протоков животных после механической блокады общего печеночного протока.

#### **Материал и методы**

Эксперименты проведены на 30 беспородных кроликах (15 – в основной группе, 15 – в контрольной). Содержание животных и их эвтаназия осуществлена в соответствии с Директивой Совета Европы «О защите животных, используемых в экспериментальных и научных целях» (86/609 CE) [1].

Для взятия общего печеночного протока в лигатуру была создана модель холестаза. Для этого после обезболивания животных ингаляционным наркозом изофлюрана выполняли поперечный разрез в косом направлении в правом подреберье длиной около 3-4 см. После рассечения переднего листка малого сальника был выделен общий печеночный проток и на уровне конца этого протока была наложена лигатура, после чего последовательно зашиты передний листок малого сальника и стенка брюшной полости. В послеоперационном периоде для стимуляции выделения желчи кроликам давалась суспензия «Урсофальк» 1,25 мл. Через 3-4 часа после этого животные усыпались анестетиком (дроперидол). Для изучения структур печени кроликов после эвтаназии брюшную полость животных вскрывали по средней линии, извлекали печеночные протоки и очищали от окружающих тканей.

Для изучения структур печени гистологическими методами после препарирования из верхнего, среднего и нижнего участков правого и левого печеночных протоков кроликов основной и контрольной групп иссекались кусочки размером 0,3х0,3 см. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, выборочно – в жидкости Карнуа. Фиксированные кусочки после спиртовой обработки заливали в парафин. Из этих кусочков изготавливали поперечные срезы толщиной 5-7 мкм. Подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, метиленовым си-

ним, методом Ван Гизона [2]. Длительность с момента эвтаназии до начала изготовления препарата не превышала 2-4-х часов.

При окрашивании гематоксилином и эозином использовали раствор гематоксилина Эрлиха («Penta Manufacturing», Польша), при окрашивании метиленовым синим – раствор метиленового синего с 0,01% гидроксида калия («Penta Manufacturing», США), при окрашивании методом Ван Гизона раствор железного гематоксилина Вейгерта раствор железный гематоксилина Вейгерта и кислую смесь пикрофуксина по Ван-Гизону («Avantor», Голландия).

Микропрепараты исследовали и фотографировали в одинаковых условиях и режимах в светооптическом микроскопе «Micro-Optix» (Германия) с монтированной видеосистемой изображения «Topica TP1002DS».

Лимфоидные узелки в стенках левого и правого печеночных протоков кроликов на тотальных препаратах изучали по методу T. Hellman [11].

Изучены размерно-количественные показатели: площадь лимфоидного узелка (в кв мм  $10^{-4}$ ), длина лимфоидного узелка (в мкм), а также плотность расположения клеток лимфоидного ряда в диффузной лимфоидной ткани и у лимфоидных узелков, их количество, приходящееся на единицу площади окулярной сетки, с последующим переводом относительно площади 1 мм<sup>2</sup> среза. Каждый препарат исследован в пяти полях зрения, полученных при случайном смещении объекта. Клеточный состав лимфоидной структуры исследован при максимальном увеличении х 950 по отдельности у диффузной лимфоидной ткани и лимфоидных узелков. Клетки исследовали всегда в пяти полях зрения. Учитывались большие, малые, средние лимфоциты, лимфобласты, плазматические клетки, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, клетки лимфоидного ряда с картинами митоза и дегенерации. Их количественные соотношения подсчитывались при помощи 25-узловой сетки Стефанова С.Б., учитывали клетки, которые попадали на узловые точки. Для фиксации числа клеток использовали гематологический счетчик. В каждом рабочем поле препарата подсчет проводился счетчиком до фиксации 100 клеток лимфоидного ряда, что принималось за 100%.

Полученные в ходе исследования цифровые данные подвергались статистической обработке. Вычислялись средние значения полученных выборок (M), стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Проводилось сравнение (P) между контрольной и экспериментальной группами.

Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовался параметрический критерий Стьюдента. Для сравнения и определения достоверности количественных различий в группах и подгруппах использовался непараметрический ранговый критерий Уилкоксона (Манна–Уитни) [13].

### Результаты

После механической блокады общего печеночного протока лимфоидные образования стенки левого и правого печеночных протоков в опытной и контрольной группах представлены лимфоидными узелками без центра размножения и диффузной лимфоидной тканью.

На гистологических препаратах правого и левого печеночных протоков кроликов контрольной группы в составе диффузной лимфо-

идной ткани преобладают лимфоциты, постоянно определяются макрофаги, ретикулярные клетки, плазмоциты, клетки в состоянии митоза и другие клетки лимфоидного ряда (рис. 1).

После механической блокады общего печеночного протока в составе диффузной лимфоидной ткани правого и левого печеночных протоков определяются малые и средние лимфоциты, единичные плазмоциты, а также многочисленные дегенеративно измененные клетки. Большие лимфоциты, лимфобласты и клетки с картиной митоза не наблюдаются (рис. 2).

После механической блокады общего печеночного протока в стенках левого и правого печеночных протоков отмечаются разрыхление волокнистого каркаса слизистой оболочки и застой в венах.

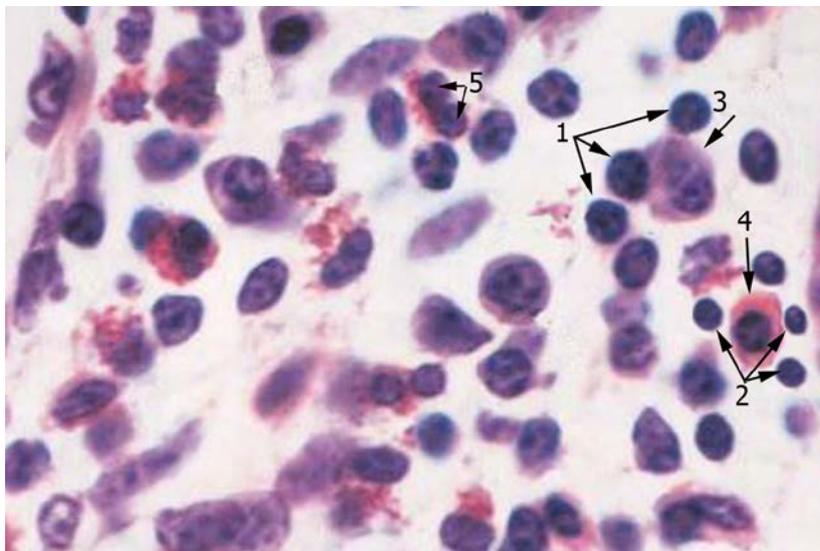


Рис. 1. Клеточный состав диффузной лимфоидной ткани стенки правого печеночного протока у кролика контрольной группы: 1 – большие лимфоциты; 2 – малые лимфоциты; 3 – макрофаги; 4 – плазмоцит; 5 – клетки в состоянии митоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 800$

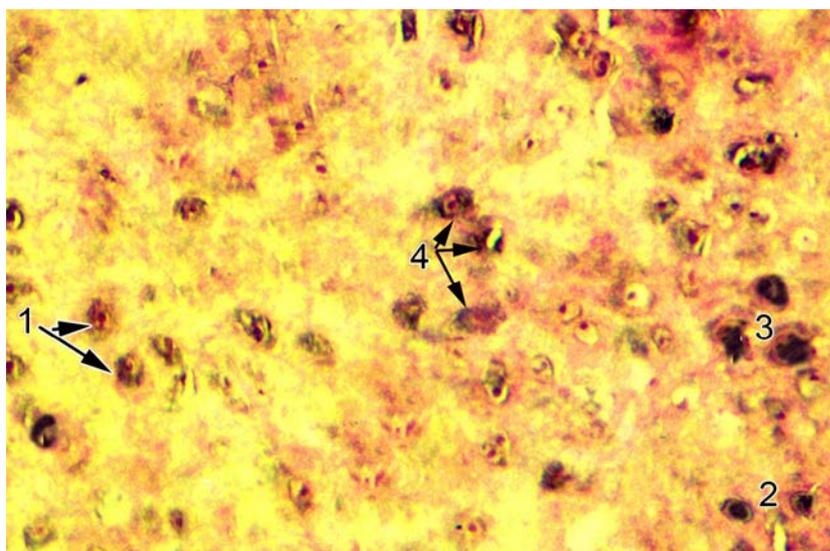


Рис. 2. Клеточный состав диффузной лимфоидной ткани стенки правого печеночного протока у кролика опытной группы, через четыре часа после механической блокады правого печеночного протока: 1 – плазмоциты; 2 – средние лимфоциты; 3 – малые лимфоциты; 4 – клетки с признаками дегенерации. Окраска по методу Ван-Гизона. Микропрепарат. Ув.  $\times 600$

Площадь лимфоидного узелка стенки левого печеночного протока после механической блокады общего печеночного протока в 1,2 раза ( $P < 0,001$ ) и в правом печеночном протоке в 1,4 раза ( $P < 0,001$ ) меньше, чем у кроликов контрольной группы (табл. 1).

Длина лимфоидного узелка стенки левого печеночного протока после механической блокады общего печеночного протока в 1,3 раза

( $P < 0,001$ ), в правом печеночном протоке в 1,8 раза ( $P < 0,001$ ) меньше, чем в группе контроля.

Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в составе диффузной лимфоидной ткани в левом печеночном протоке после механической блокады общего печеночного протока в 1,2 раза ( $P < 0,001$ ), в правом печеночном протоке в 1,5 раза ( $P < 0,001$ ) меньше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 1

Длина и площадь лимфоидных узелков стенки левого и правого печеночных протоков после механической блокады общего печеночного протока

Группы	Печеночные протоки							
	Левый				Правый			
Площадь лимфоидного узелка (кв мм $10^{-4}$ )								
После механической блокады	M±m	min	max	P	M±m	min	max	P
	27,2±0,9	21,0	27,4	<0,001	24,3±0,9	20,2	28,2	
Сравнения	36,4±0,8	31,2	39,4	<0,001	38,3±1,3	35	47	<0,001
Длина лимфоидного узелка (мкм)								
После механической блокады	M±m	min	max	P	M±m	min	max	P
	39,0±2,9	33	55	<0,001	42,5±1,3	40,3	53,7	
Сравнения	49,8±2,6	41,3	64,8	<0,001	72,8±3,3	70,5	79,8	<0,001

Примечание. M – среднее значение полученных выборок; m – стандартные ошибки; max – максимальное значение, min – минимальное значение; P – статистически значимая разница между группами.

Таблица 2

Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в диффузной лимфоидной ткани стенки левого и правого печеночных протоков после механической блокады общего печеночного протока

Группы	Печеночные протоки							
	Левый				Правый			
Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в диффузной лимфоидной ткани								
После механической блокады	M±m	min	max	P	M±m	min	max	P
	11,6±0,9	7	14	<0,001	14,2±1,1	8	17	
Сравнения	20,5±0,6	18	25	<0,001	25,7±1,1	20	29	<0,001
Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в лимфоидных узелках								
После механической блокады	M±m	min	max	P	M±m	min	max	P
	12,6±0,8	10	18	<0,001	18,2±1,1	13	24	
Сравнения	23,7±0,6	20	27	<0,001	26,7±1,1	23	34	<0,001

Примечание. M – среднее значение полученных выборок; m – стандартные ошибки; max – максимальное значение; min – минимальное значение; P – статистически значимая разница между группами.

Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в составе лимфоидных узелков левого печеночного протока после механической блокады общего печеночного протока в левом печеночном протоке в 1,3 ( $P < 0,001$ ) раза и в правом печеночном протоке в 1,5

( $P < 0,001$ ) меньше, чем в группе контроля. Клеточный состав (процентное количество клеток) диффузной лимфоидной ткани в стенках левого и правого печеночных протоков после механической блокады общего печеночного протока представлен на рисунке.

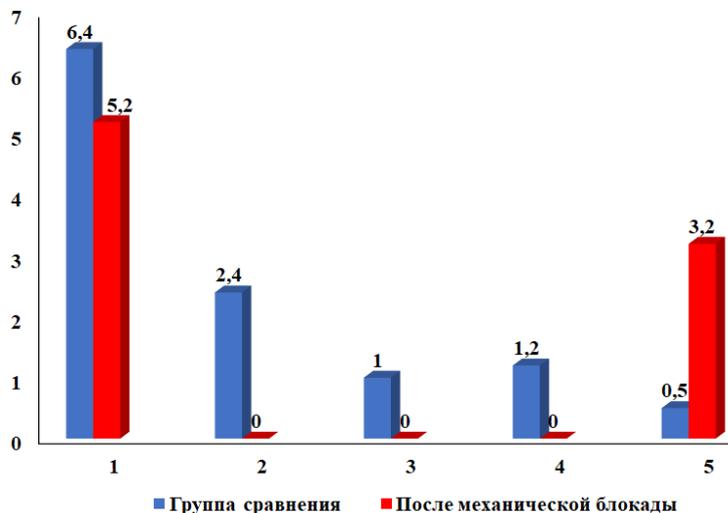


Рис. Клеточный состав диффузной лимфоидной ткани стенки левого и правого печеночных протоков после механической блокады общего печеночного протока, %: 1 – малые лимфоциты; 2 – большие лимфоциты; 3 – лимфобласты; 4 – клетки с картиной митоза; 5 – дегенеративно измененные клетки.

Доказано, что после механической блокады общего печеночного протока процентное количество малых лимфоцитов в диффузной лимфоидной ткани правого печеночного протока в 1,26 раза ( $p < 0,01$ ) и у левого печеночного протока в 1,28 раза ( $p < 0,01$ ) меньше, чем в норме. В составе диффузной лимфоидной ткани после механической блокады общего печеночного протока в стенках печеночных протоков большие лимфоциты не определяются.

### Обсуждение

Результаты показали, что после механической блокады общего печеночного протока в стенках левого и правого печеночных протоков отмечаются разрыхление волокнистого каркаса слизистой оболочки и застой в венах.

Эти данные согласуются с результатами исследования В.М. Андреева и В.М. Цыркунова (2018), которые установили, что после холестаза отмечается накопление компонентов желчи в цитоплазме гепатоцитов, в желчных капиллярах и протоках, а также в купферовых клетках. Наблюдаются отёк, увеличение, фиброз и лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, некробиоз и некроз гепатоцеллюлярных клеток, портальных трактов и печеночных долек [6].

По данным Ф.И. Махмадова, А.С. Ашурова, Э.Х. Тагойкулова (2023) при холестазе наблюдается расширение вен с изменением их форм, определены следы небольшого количества эритроцитов [3].

По нашим данным после механической блокады общего печеночного протока в стенках левого и правого печеночных протоков отмечается увеличение процентного содержания клеток, находящихся в состоянии дегенерации. Большие лимфоциты и клетки с картиной митоза не наблюдаются.

Похожие данные получены в результате воздействия иных факторов на лимфоидные структуры других органов. Так, В.Б. Шадлинский (2014), S.V. Shadlinskaya (2019), G.A. Huseynova (2020) в эксперименте доказали, что после применения бальнеофакторов на полые внутренние органы изменяются толщина, длина и площадь лимфоидных узелков, а также количество клеток лимфоидного ряда [7,12,15].

### Выводы

1. После механической блокады общего печеночного протока наблюдается уменьшение размерно-количественных показателей лимфоидных узелков в стенках правого и левого печеночных протоков.

2. После механической блокады общего печеночного протока отмечается нарастание деструкции клеточного состава лимфоидных структур правого и левого печеночных протоков, что выражается отсутствием больших лимфоцитов, лимфобластов, клеток с признаками митоза и, наоборот, отмечается увеличение содержания клеток, находящихся в состоянии дегенерации.

### Сведения об авторе статьи:

Алиева Наиля Гасан кызы – доктор философии в медицине, докторант кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: 1130, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: medun91@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Европейского Союза: по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Спец.Лит, 2012. – 48 с.
2. Коржевский Д.Э. Морфологическая диагностика / Д.Э. Коржевский. – СПб.: Спец.Лит, 2016. – 128 с.
3. Махмадова, Ф.И. Морфология печени при регулируемой механической желтухе (экспериментальное исследование) / Ф.И. Махмадов, А.С. Ашуров, Э.Х. Тагойкулов // Здравоохранение Таджикистана, – 2023, – №2, – С. 69-76
4. Полунина, Т.Е. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения / Т.Е. Полунина // Академия медицины и спорта. – 2021. – №4. – С. 28-36
5. Холестаз у беременных / И.О. Маринкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №9. – С. 81-85.
6. Цыркунов, В.М. Клиническая морфология печени: холестазы / В.М. Цыркунов, И.И. Прокопчик, В.П. Андреев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – №4. – С 468-480 doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-468-480
7. Шадлинский, В.Б. Морфологические изменения лимфоидного аппарата глотки крыс после экспериментального воздействия различных бальнеофакторов / В.Б. Шадлинский, Т.М. Гасимова, Д.Б. Никитюк // Морфология. – 2014. – №2. – С. 21-25.
8. Ananth, R. Neonatal Cholestasis: A Primer of Selected Etiologies / R. Ananth // Pediatr Ann. – 2018. – Vol.47, No11. – P. 433-e439.
9. Andrianov, M.G. Cholestasis in Infancy / M.G. Andrianov RK Azzam // Pediatr Ann. – 2016. – Vol.45, No 12. – P. e414-e419. García-Bermúdez, V. Primary liver lymphoma and systemic sclerosis / V. García-Bermúdez, A. Morales-Ortega, M. I. Jaquero [et al.] // Oxford: Rheumatology – 2022 Aug 3; 61(8). – P. e247-e248. doi: 10.1093/rheumatology/keac026.
10. Hellman, T. Studien uber das lymphoid Gewebe / T. Hellman // Beit.Path.Anat.All. Pathol. – 1921. – No.68. – P.333-363
11. García-Bermúdez V., Morales-Ortega A., Jaquero M.I. [et al.]. Primary liver lymphoma and systemic sclerosis. Oxford: Rheumatology. 2022, Aug 3; 61(8):e247-e248. doi: 10.1093/rheumatology/keac026
12. Huseynova, G.A. Morphological changes of the lymphoid apparatus of urinary bladder of rats after experimental influence of various balneological factors / G.A. Huseynova // American Scientific Journal. – 2020, – No38: – P. 20-25.
13. Qafarov, I.A. Biostatistika / I.A. Qafarov. – Baki, – 2021. – 238 s.
14. Ren, W. Experimental study on repair of bile duct defects with expanded polytetrafluoroethylene / W. Ren, D. Shi // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi – 2011. – Vol.15, No3, – P.305-307.
15. Shadlinskaya, S.V. Features of the density of the location and changes in the cellular composition of the lymphoid formations of the vaginal vestibule of rats after a course of naphthalan baths / S.V. Shadlinskaya // Baku: Journal of life sciences and biomedicine. – 2019. – Vol.1, – No1, – P.83-86

### REFERENCES

1. Direktiva 2010/63/EU Evropskega Parlamenta i Evropskega Sojuzna: Po ohrane zivotnyh, ispol'zuemyh v nauchnyh celjah (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the European Union: On the protection of animals used for scientific purposes). St. Petersburg: Spets.Lit, 2012:48. (In Russ)

2. Korzhevsky, D.E. Morfologicheskaja diagnostika (Morphological diagnostics). St. Petersburg: Spets.Lit, 2016. 128.. (In Russ)
3. Makhmadov F.I., Ashurov A.S., Tagoikulov E.H. Liver morphology in regulated mechanical jaundice (experimental study). Healthcare in Tajikistan 2023; 2: 69-76 (In Russ)
4. Polunina T.E. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. Academy of medicine and sports. 2021;4::28-36 (In Russ)
5. Marinkin I.O., Sokolova T.M., Kiseleva T.V. [et al.]. Cholestasis of pregnancy. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 9:81-85. (In Russ)
6. Tsytkunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P. Clinical morphology of liver: cholestasis. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2018;4:468-480 (In Russ) doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-468-480
7. Shadlinski V.B., Gasymova T.M., Nikityuk D.B. Morphological changes of lymphoid apparatus of the larynx after experimental exposure to various balneal factors. Morfologiya. 2014;2: 21-25. (In Russ)
8. Ananth R. Neonatal Cholestasis: A Primer of Selected Etiologies. Pediatr Ann. 2018;47(11):433-439. (In Engl)
9. Andrianov M.G., Azzam R.K. Cholestasis in Infancy. Pediatr Ann. 2016;45(12):e414-e419. (In Engl) doi: 10.3928/19382359-20161118-01.
10. García-Bermúdez V., Morales-Ortega A., Jaquero M.I. [et al.]. Primary liver lymphoma and systemic sclerosis. Oxford: Rheumatology. 2022, Aug 3; 61(8):e247-e248. doi: 10.1093/rheumatology/keac026
11. Hellman T. Studien uber das lymphoid Gewebe. Beit. Path. Anat. All. Pathol. 1921;68:333-363 (In German)
12. Huseynova G.A. Morphological changes of the lymphoid apparatus of urinary bladder of rats after experimental influence of various balneological factors. American Scientific Journal. 2020;38:20-25 (In Engl)
13. Gafarov I.A. Biostatistics. Bakı, 2021:238. (In Azer)
14. Ren W., Shi D. Experimental study on repair of bile duct defects with expanded polytetrafluoroethylene. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2011; 15(3): 305-307 (In Engl)
15. Shadlinskaya S.V. Features of the density of the location and changes in the cellular composition of the lymphoid formations of the vaginal vestibule of rats after a course of naphthalan baths. Journal of life sciences and biomedicine. 2019;1(1):83-86 (In Engl)

УДК 616.831-001-009.24-07  
© Коллектив авторов, 2024

Т.Ф. Соколова<sup>1</sup>, Е.Ю. Соколов<sup>2</sup>, Ю.В. Емельянов<sup>3</sup>, А.А. Разумовская<sup>1</sup>  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ  
СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ  
ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Омск

<sup>2</sup>ООО «Психотерапевтический центр Сириус», г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова. Институт клинической и социальной работы», г. Москва

*Целью исследования* явилась оценка повреждающего действия на мозг генерализованных судорожных приступов в остром и отдаленном периодах травматической болезни головного мозга.

*Материал и методы.* Эксперименты выполнены на белых крысах с высокой и низкой судорожной готовностью после тяжелой черепно-мозговой травмы. Оценивали спонтанные и аудиогенные судороги. Память изучали методом условного рефлекса пассивного избегания, общую оценку состояния нейронов, их численную плотность в полях CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> гиппокампа исследовали на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином по Нисслю.

*Результаты.* В остром и отдаленном периодах тяжелой черепно-мозговой травмы выявлены снижение объема памяти, уменьшение плотности нейронов в полях CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> гиппокампа с увеличением количества дистрофически и некробиотически измененных нейронов. У крыс с индуцированным травмой эпилептическим статусом когнитивный дефицит повреждения нейрональной сети был более значимым. При высокой судорожной готовности снижение памяти коррелировало с уменьшением общей численной плотности нейронов в гиппокампе.

*Заключение.* Экспериментальные данные свидетельствуют о разрушительном действии травматической черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) на память вследствие структурного повреждения мозга. Когнитивные и морфологические нарушения были наиболее выражены у крыс с возникшим эпилептическим статусом. Полученные данные позволяют создать патогенетически обоснованные подходы к лечению посттравматической эпилепсии.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, судорожная готовность, память, CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> гиппокампа; нейроны.

T.F. Sokolova, E.Yu. Sokolov, Yu.V. Emelyanov, A.A. Razumovskaya  
**INVESTIGATION OF THE DAMAGING EFFECT  
OF GENERALIZED CONVULSIVE SEIZURES IN THE ACUTE  
AND LONG-TERM PERIODS OF TRAUMATIC BRAIN DISEASE**

*The aim* of the study was to assess the damaging effect of generalized convulsive seizures on the brain in the acute and long-term periods of traumatic brain disease.

*Material and methods.* The experiments were performed on white rats with high and low convulsive readiness after severe traumatic brain injury (TBI). Spontaneous and audiogenic seizures were evaluated. Memory was studied by the method of conditioned reflex of passive avoidance, a general assessment of the state of neurons, their numerical density in the fields of CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> of the hippocampus on preparations stained with hematoxylin-eosin, according to Nissl.

*Results.* In the acute and long-term periods of TBI, a decrease in memory volume, a decrease in the density of neurons in the fields of CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> of the hippocampus with an increase in the number of dystrophic and necrobiotically altered neurons were revealed. In rats with trauma-induced epileptic status, cognitive deficits and damage to the neural network were more significant. With high convulsive readiness, memory loss correlated with a decrease in the total numerical density of neurons in the hippocampus.

*Conclusion.* Experimental data indicate the destructive effect of TMI on memory, which are based on structural damage to the brain. Cognitive and morphological disorders were most pronounced in rats with trauma-induced epileptic status. The data obtained will allow us to create pathogenetically proved approaches to psychocorrection, more accurate and effective methods of treating post-traumatic epilepsy.

*Key words:* traumatic brain injury; convulsive readiness; memory; CA1, CA3; hippocampus; neurons.

Черепно-мозговой травматизм во всех странах мира является значимой проблемой здравоохранения [1]. Он характеризуется высокой частотой разнообразных последствий, в том числе и ассоциированных с развитием судорог, когнитивных и эмоциональных нарушений. Большинство пациентов, перенёсших черепно-мозговую травму, страдают от осложнений, включающих нарушения памяти [2]. К серьёзным неврологическим последствиям травмы относится посттравматическая эпилепсия [3]. Механизмы осложнений остаются до конца не выясненными, а лечение крайне затруднено [4]. При черепно-мозговой травме выделяют первичные факторы повреждения головного мозга, определяющие характер и объём исходного повреждения, и вторичные – гипоксия, нарушение электролитного баланса, перекисное окисление, процессы протеолиза [2]. Одной из основ нарушений памяти при черепно-мозговой травме являются повреждения мозгового вещества в гиппокампе [5]. Структурные и функциональные повреждения гиппокампа, повышенная возбудимость его нейронов могут приводить как к нарушению памяти, так и возникновению эпилепсии [5,6,7]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению когнитивных нарушений при посттравматической эпилепсии и морфологии гиппокампа, многие вопросы, касающиеся патогенеза и патоморфологии энцефалопатии, возникшей после тяжелой черепно-мозговой травмы, остаются неразрешенными. Не до конца ясно влияние судорожных приступов на высшие психические функции мозга, на происходящие в нейронах структурные изменения, на долгосрочные последствия травмы.

Цель исследования – оценить повреждающее действие на мозг генерализованных судорожных приступов в остром и отдаленном периодах травматической болезни головного мозга как возможность дальнейшего совершенствования терапии этого состояния.

#### **Материал и методы**

Эксперименты выполнены на 82 половозрелых белых крысах-самцах массой 240–260 г. Соблюдались условия работы с лабораторными животными, согласно приказам МЗ СССР № 755 от 12.08.77, № 701 от 27.07.78 МЗ СССР, № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84, ГОСТом 33215-2014 от 1.07.2016,

33216-2014 от 1.07.2016 и положения международной конвенции о «Правилах работы с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives, November 24, 1986, 86/609/ЕЕС). Исследования были согласованы с комитетом по этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Наркотизированным животным (тиопентал натрия 30 мг/кг массы тела) моделировали тяжелую черепно-мозговую травму (ТЧМТ) по способу Нобла-Коллипа путем многократного (700–750 раз) падения с высоты 0,5 м. Летальность составила 55,6%. Сразу после получения травмы у части животных спонтанно возникали генерализованные тонико-клонические судороги (3–4 балла по шкале Крушинского), воспроизводимые через 1 час после травмы при звуковом раздражении интенсивностью 86 дБ (модель аутогенного электрического звонка звукового раздражения) в течение 1 минуты. По наличию или отсутствию спонтанных и аудиогенных судорог выживших (n=40) после ТЧМТ животных распределили в 2 группы: 1-я группа – 22 крысы с индуцированной травмой эпилептическим статусом – с высокой судорожной готовностью; 2-я группа – 18 крыс без судорог – с низкой судорожной готовностью. Для контроля использовали нетравмированных наркотизированных крыс без судорог (n = 10).

Память оценивали в тесте условного рефлекса пассивного избегания. Выработку условного рефлекса у интактных крыс контрольной и экспериментальных групп (до моделирования тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы) и подтверждение его сохранности через сутки после выработки проводили в установке, состоящей из освещенной и темной камер с электрифицированным полом и соединенными дверцами. Крысу помещали в освещенную камеру, из которой она в силу норкового рефлекса переходила в темную камеру, где и получала электрический разряд переменным током (20–30 мА, 1с, 50 Гц). Условный рефлекс пассивного избегания считался выработанным в том случае, если животное при повторном помещении в освещенную камеру, помня о боли вследствие удара током, не покидала её 180 секунд. Время пассивного избегания темной камеры являлось латентным периодом и рассматривалось как мера обучения.

По завершении изучения когнитивных функций осуществляли эвтаназию наркотизированных парами диэтилового эфира (ОАО «Медхимпром», Россия) животных путем обескровливания (рассечение верхушки сердца) и немедленно проводили забор головного мозга для морфологических исследований.

Гистологические препараты CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> гиппокампа изучали световой микроскопией (Axioscop «Carl Zeiss», Германия, цифровой фотокамерой «Olympus», Япония). На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, исследовали общее состояние нейронов полей CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> гиппокампа, при окраске по Нисслю определяли численную плотность нейронов на 1 мм<sup>2</sup> среза, количество гиперхромных (несморщенных и сморщенных), гипохромных нейронов и клеток-теней. Морфометрический анализ проводили с использованием программы ImageJ 1.52s.

В остром периоде ТЧМТ (через 1-3 суток после травмы), в динамике болезни (через 14 суток после травмы) и в отдаленном (через 30 суток после травмы) периоде травматической болезни головного мозга крыс тестировали в аудиогенной установке на наличие судорог. С помощью метода условного рефлекса пассивного избегания проверяли сохранность памятного следа, проводили морфологические исследования полей CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub> гиппокампа.

Для проверки статистических гипотез использовали программу Statistica 10.0. Характер распределения количественных переменных определяли по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении использовали параметрические методы (критерий Стьюдента). Данные, не подчинявшиеся закону нормального распределения, исследовали непараметрическими методами: критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони. Количественные данные в работе приведены в виде среднего выборочного и стандартной ошибки среднего, а также как медиана и 25-75% квартили. Описание статистической зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Изучение процессов приобретения, хранения и воспроизведения информации о болевом раздражении у контрольных и экспериментальных (до нанесения травмы) крыс с помощью теста условного рефлекса пассивного избегания выявило быстрое запоминание негативной информации. Так, через сутки после обучения крысы помнили об опасности и не заходили в темный отсек в течение тестируе-

мого периода. Латентный период после выработки рефлекса был равен  $179,8 \pm 2,1$  секунды. Проверка сохранности следа памяти у контрольных животных через 30 суток после выработки условного рефлекса пассивного избегания выявила, что в результате естественного процесса забывания произошло частичное затухание следа памяти об ударе током в темном отсеке камеры, длительность латентного периода снизилась вдвое ( $89,3 \pm 1,4$  секунды).

У животных, перенесших травму, наблюдались расстройства памяти, выражавшиеся многократным статистически значимым снижением показателей теста условного рефлекса пассивного избегания в остром периоде ТЧМТ (через 1, 3 суток) в обеих экспериментальных группах. Наибольшие когнитивные расстройства выявлены у крыс 1-й группы с индуцированной травмой эпилептическим статусом. Латентный период через сутки после нанесения ТЧМТ у животных 1-й группы с высокой судорожной готовностью составил  $20,9 \pm 1,6$  секунды, у крыс 2-й группы с низкой судорожной готовностью  $37,2 \pm 1,6$  секунды, ( $p = 0,001$ ) и был достоверно ниже контрольных показателей ( $179,8 \pm 2,1$  секунды,  $p = 0,002$ ). Сохранность памяти у крыс 1-й группы с эпилептиформными судорожными припадками была в 1,8 раза ниже, чем у крыс 2-й группы. Через 3 суток после травмы показатели, характеризующие памятный след, в 1- и 2-й экспериментальных группах оставались ниже контрольной группы и продолжали различаться между собой. Латентный период в 1-й группе составлял  $49,2 \pm 1,8$  секунды ( $p = 0,001$  с контролем) и был в 3,5 раза ниже контрольного, во 2-й группе –  $78,5 \pm 2,1$  секунды ( $p = 0,001$  с контролем) в 2,2 раза ниже контрольного.

В динамике травматической болезни головного мозга через 14 суток процесс забывания информации, полученной и запомненной, в тесте условного рефлекса пассивного избегания продолжался более интенсивно, чем естественное угасание навыка в контроле. Латентный период у крыс 1-й группы с высокой судорожной готовностью был в 7,3 раза короче контрольного. Он длился  $18,8 \pm 2,8$  секунды (против  $138,1 \pm 2,9$  секунды в контроле,  $p = 0,001$ ) и был в 2,5 раза короче, чем во 2-й группе с низкой судорожной готовностью.

В отдаленном периоде ТЧМТ (через 30 суток) наличие или отсутствие судорожного синдрома у крыс 1- и 2-й экспериментальных групп были подтверждены в тесте аудиогенного раздражения. Крысы 1-й группы с высокой судорожной готовностью реагировали на звуковой раздражитель генерализованными кло-

нико-тоническими судорожными припадками. У крыс 2-й группы с низкой судорожной готовностью звуковое раздражение конвульсивных припадков не вызывало. При этом след памяти, сформированный в процессе обучения месяц назад, у крыс 1-й группы был практически утрачен. Крыса не помнила об опасности, подстерегающей её в темной камере. Латентный период у крыс с высокой судорожной готовностью длился  $15,3 \pm 1,7$  секунды, что составляло 8,5% от выработанного условного рефлекса. При этом у животных 2-й группы, у которых в посттравматическом периоде ТЧМТ судорог не наблюдалось, память об ударе током частично сохранялась. Латентный период у крыс 2-й группы через месяц после травмы составлял 43,7% от контрольных значений и был в 2,5 раза выше аналогичного в 1-й группе.

При гистологическом анализе полей СА<sub>1</sub>, СА<sub>3</sub> гиппокампа в группе контроля преобладали типичные нормохромные нейроны с крупным ядром без признаков гидропической и белковой дистрофий. Через 1-3 суток после ТЧМТ численность неизмененных нормохромных нейронов в гиппокампе снизилась. Появилось большое количество патологически измененных нейронов: вакуолизованные нейроны с признаками гидропической дистро-

фии, превалирующие гиперхромные нейроны без сморщивания и часть из них гиперхромные сморщенные нейроны с признаками белковой дистрофии, гипохромные нейроны и клетки-тени с признаками хроматолиза. Выявленные поражения в полях СА<sub>1</sub> и СА<sub>3</sub> гиппокампа с дистрофическими изменениями нейронов, с их гибелью служили причиной возникновения очагов с низкой численной плотностью нейронов. Как видно из табл. 1, у крыс 1-й группы с высокой судорожной готовностью через 1-3 суток после травмы общая численная плотность нейронов в поле.

СА<sub>1</sub> гиппокампа уменьшилась. Во 2-й группе с низкой судорожной готовностью снижение численной плотности нейронов на 1 мм<sup>2</sup> среза в поле СА<sub>1</sub> гиппокампа было менее значимо, чем в 1-й группе и через сутки после травмы практически не отличалось от показателей контроля, через 3 суток снижение показателей в сравнении с контролем было статистически значимым. В поле СА<sub>3</sub> гиппокампа через 1 сутки после ТЧМТ у крыс 1-й группы с травматически детерминированной эпилепсией общая численная плотность нейронов снижалась, при этом у крыс 2-й группы без судорожного симптома показатели с контролем не различались (табл. 2).

Таблица 1

Поле СА <sub>1</sub> гиппокампа. Общая численная плотность нейронов у крыс, перенесших ТЧМТ в поле, Ме (QL-QU)					
Группы крыс	Время после ТЧМТ (сутки)				Контроль
	1-е	3-и	14-е	30-е	
1-я с высокой судорожной готовностью	1991,3 (1613,0-2124,1) <sup>х</sup> p <sup>к</sup> =0,039	1848,5 (1589,1-1928,0) p <sup>к</sup> =0,0004 p <sup>н</sup> =0,054	1308,8 (1277,0-1645,9) p <sup>к</sup> <0,0001 p <sup>н</sup> <0,0001	952,5 (677,2-1062,1) p <sup>к</sup> <0,0001 p <sup>н</sup> =0,0001	2145,2 (1838,4-2278,1)
2-я с низкой судорожной готовностью	2005,1 (1726,4-2130,6) <sup>х</sup> p <sup>к</sup> =0,058 p <sup>1-2</sup> =0,84	1976,2 (1735,8-2107,4) p <sup>к</sup> =0,025 p <sup>н</sup> =0,68 p <sup>1-2</sup> =0,082	1656,2 (1449,3-1802,5) p <sup>к</sup> <0,0001 p <sup>н</sup> =0,0003 p <sup>1-2</sup> =0,0001	1216,3 (1097,8-1294,7) p <sup>к</sup> <0,0001 p <sup>н</sup> <0,0001 p <sup>1-2</sup> =0,0013	

Примечание. Статистически значимые отличия: <sup>х</sup> – с контролем; <sup>1-2</sup> – между группами 1-й и 2-й; <sup>н</sup> – с предыдущим сроком.

Таблица 2

Поле СА <sub>3</sub> гиппокампа. Общая численная плотность нейронов у крыс, перенесших ТЧМТ, М±m				
Группы крыс	Время после ТЧМТ (сутки)			Контроль
	1-е	3-и	30-е	
1-я с высокой судорожной готовностью	2134±21,3 <sup>х</sup> p <sup>к</sup> =0,030	1986±15,6 <sup>х</sup> p <sup>к</sup> =0,0003 p <sup>н</sup> =0,047	1642±15,9 <sup>х</sup> p <sup>к</sup> <0,0001 p <sup>н</sup> =0,0001	2358±21,3
2-я с низкой судорожной готовностью	2402±25,6 p <sup>к</sup> =0,68 p <sup>1-2</sup> =0,02	2102±18,5 <sup>х*</sup> p <sup>к</sup> =0,010 p <sup>н</sup> =0,0004 p <sup>1-2</sup> =0,15	1905±16,6 <sup>х*</sup> p <sup>к</sup> <0,0001 p <sup>н</sup> =0,011 p <sup>1-2</sup> =0,002	

Примечание. Статистически значимые различия: <sup>х</sup> – с контролем (при p≤0,017); <sup>1-2</sup> – между группами 1- и 2-й при p<0,05; <sup>н</sup> – с предыдущим сроком при p<0,05.

Через 3 суток количество нейронов продолжало уменьшаться в обеих группах крыс и достоверно отличилось от контроля. Через 3 суток снижение общей численной плотности нейронов в 1-й группе было более выражено и статистически различалось от показателей у

животных 2-й группы. В динамике болезни через 14 суток численная плотность нейронов на 1 мм<sup>2</sup> среза в поле СА<sub>1</sub> гиппокампа продолжала снижаться в обеих группах животных, оставаясь ниже контрольных значений. При этом количество нейронов в поле СА<sub>1</sub> гиппокампа в 1-й

группе крыс с индуцированным травмой эпилептическим статусом было достоверно ниже, чем во 2-й группе животных без судорог. В отдаленном периоде исследования (через 30 суток) количество реактивно измененных нейронов было высоким, сохранялись признаки гиперхромии нейронов без и с гомогенизацией структур, хроматолиза с просветлением цитоплазмы, гидропической дистрофии нейронов. Структурно-функциональная недостаточность гиппокампа увеличилась. Через 30 суток после травмы у крыс 1-й и 2-й групп в поле СА<sub>1</sub> гиппокампа общая численная плотность нейронов в динамике болезни продолжала снижаться. Во 2-й группе с низкой судорожной готовностью данный показатель был выше, чем в 1-й группе с высокой судорожной готовностью, но ниже, чем в контроле. Изменения в поле СА<sub>3</sub> гиппокампа в позднем посттравматическом периоде имели ту же тенденцию (табл. 2). В 1- и 2-й группах общая численная плотность нейронов была ниже контроля, во 2-й группе снижение показателя было менее значимо, чем в 1-й группе. Высокая судорожная готовность после ТЧМТ коррелировала со снижением общей численной плотности нейронов в поле СА<sub>3</sub> гиппокампа ( $r>0,71$ ;  $p=0,001$ ).

Структурные изменения гиппокампа приводили к дефициту памяти, о чем свидетельствует время совпадения наибольшего уменьшения численности нейронов в полях СА<sub>1</sub>, СА<sub>3</sub> гиппокампа и утраты памятного следа, особенно у крыс 1-й группы с высокой судорожной готовностью. Корреляционный анализ показал наличие тесной взаимосвязи между общей численной плотностью нейронов поля СА<sub>1</sub> гиппокампа и показателями теста условного рефлекса пассивного избегания ( $r>0,79$ ,  $p=0,008$ ).

### **Заключение**

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что объем способности хранить информацию у крыс, перенесших ТЧМТ, был снижен как в остром, так и отдаленном периодах болезни. Дефект памятного следа был более выражен у животных с инду-

цированным травмой эпилептическим статусом. В отдаленном периоде ТЧМТ у крыс с высокой судорожной готовностью способность хранить информацию о опасности, подстерегающей в темной камере, была полностью утрачена, в то время как у крыс с низкой судорожной готовностью память в меньшем объеме была сохранена.

В гиппокампе крыс, перенесших ТЧМТ, обнаружены выраженные изменения в зонах СА<sub>1</sub> и СА<sub>3</sub> гиппокампа, которые характеризовались реорганизацией нейроцитархитектоники, деструктивными изменениями нейронов, снижением их численности. У крыс с высокой судорожной готовностью снижение общей численной плотности нейронов, повышение количества дистрофически и некробиотически измененных нейронов были более значимы, чем у крыс с низкой судорожной готовностью в раннем и отдаленном периодах ТЧМТ.

Динамика нарушений энграмм памяти совпадала с динамикой структурных повреждений гиппокампа. При высокой судорожной готовности угашение памятного следа о страхе коррелировало со снижением в полях СА<sub>1</sub> и СА<sub>3</sub> гиппокампа количества нейронов. Основой поздних нарушений когнитивных расстройств могло быть усиление в динамике болезни повреждений нервных клеток гиппокампа.

Полученные данные делают возможным объективизацию диагностики психических расстройств, возникающих в результате действия на мозг генерализованных судорожных приступов в остром и отдаленном периодах травматической болезни мозга. Понимание усугубляющего патологического действия судорожных приступов на структуру и функцию поврежденного в результате ТЧМТ мозга позволит влиять на течение травматической болезни головного мозга в остром и отдаленном периодах, воздействовать на способность мозга обеспечивать выполнение высших мозговых функций, создать патогенетически обоснованные подходы психокоррекции, более точные и эффективные методы лечения посттравматической эпилепсии.

### *Сведения об авторах статьи:*

**Соколова Татьяна Федоровна** – д.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, Ленина, 12. E-mail: tfsokolova@mail.ru.

**Соколов Евгений Юрьевич** – к.м.н., психиатр, психотерапевт ООО «Психотерапевтический центр Сириус». Адрес: 99178, г. Санкт-Петербург, 45 литера А, 1.

**Емельянов Юрий Валерьевич** – к.м.н., доцент кафедры психотерапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Институт клинической и социальной работы» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Москва, Островитянова, 1.

**Разумовская Анастасия Анатольевна** – ст. преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, Ленина, 12. E-mail: alyona.petrova-nika@yandex.ru.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Злобина, О.Ю. Характеристика психиатрических последствий черепно-мозговой травмы в амбулаторно-поликлиническом психиатрическом звене / О.Ю. Злобина, А.В. Айхаева, А.Г. Разумович // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 1. – С. 21-27.

2. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков / Н.Н. Заваденко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – № 1. – С. 110-117.
3. Нейрофизиологические и морфологические особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии / А.Ю. Улитин [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 83-92.
4. Отдаленные последствия черепно-мозговой травмы у крыс: морфологическое, поведенческое и электрофизиологическое исследование / И.Г. Комольцев [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2020. – Т. 70, № 4. – С. 500-514.
5. Ребко, А.А. Легкая черепно-мозговая травма: современный взгляд на проблему / А.А. Ребко // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 21-27.
6. Теплышова, А.М. Когнитивные нарушения при височной эпилепсии / А.М. Теплышова, Е.В. Шалиманова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 355-361.
7. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery / I. Blumcke [et al.] // N Engl J Med. – 2017. Vol. 377, № 17. – P. 1648-1656.

## REFERENCES

1. Zlobina O.Yu., Aikhaeva A.V., Razumovich A.G. Characteristics of psychiatric consequences of traumatic brain injury in outpatient psychiatric unit. Scientific Review. Medical sciences. 2022;(1):21-27. (In Russ).
2. Zavadenko N.N., Nesterovsky Yu.E., Kholin A.A. [et al.]. Cognitive and paroxysmal disorders in the long-term period of traumatic brain injury in children and adolescents. Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;(1):110-117. (In Russ).
3. Ulitin A.Yu., Vasilenko A.V., Ivanenko A.V. [et al.]. Bubnova Neurophysiological and morphological features of the formation of pathological structural epilepsy. Russian Journal of Personalized Medicine. 2022;2(1):83-92. (In Russ).
4. Komoltsev I.G., Volkova A.A., Levshina I.P. [et al.]. Long-term consequences of traumatic brain injury in rats: morphological, behavioral research. Journal of Higher nervous activity named after I.P. Pavlov. 2020;70(4):500-514. (In Russ).
5. Rebko, A.A. Mild traumatic brain injury: a modern view of the problem. Health and Environmental Issues. 2020;64(2):21-27. (In Russ).
6. Teplysheva A.M., Shalimanova E.V. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy. Epilepsy and paroxysmal states. 2022;14(4):355-361. (In Russ).
7. Blumcke I. [et al.]. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. N Engl J Med. 2017;377(17):1648-1656. (in Engl).

УДК 547.853.1

© Коллектив авторов, 2024

С.А. Мещерякова, Ю.И. Виноградова, А.В. Шумадалова, К.А. Назмиева  
**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДО-  
 И ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ О-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-2-ТИОПИРИМИДИНА**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

*Цель.* Синтез новых амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, обладающих антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активностью.

*Материал и методы.* Новые амидопроизводные *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина получены встречным синтезом: тиетанилированием амидов 6-метилпиримидин-2-илтиоуксусной кислоты и взаимодействием этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с алифатическими аминами. Новые гидразонопроизводные *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина получены взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с альдегидами и кетонами различного строения.

Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены тонкослойной хроматографией, определением температуры плавления, данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров и элементным анализом.

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* в трех модельных системах с применением хемилуминесцентного экспресс-метода. Изучение влияния на агрегацию тромбоцитов проводили методом агрегатометрии по Борну на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия).

*Результаты.* Разработаны методики синтеза новых амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, установлено строение полученных соединений, проведены исследования антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активности, отобраны наиболее перспективные соединения для дальнейших углубленных исследований.

*Выводы.* Синтезированы новые амидо- и гидразонопроизводные *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, обладающие антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активностью.

**Ключевые слова:** 2-тиопиримидин, тиетан, амиды, гидразоны, биологическая активность.

S.A. Meshcheryakova, Yu.I. Vinogradova, A.V. Shumadalova, K.A. Nazmieva  
**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW O-(THIETAN-3-YL)-2-  
 THIOPYRIMIDINE AMIDE- AND HYDRAZONE DERIVATIVES**

*Aim.* Synthesis of new *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amide- and hydrazone derivatives with antioxidant, antiaggregatory, and anticoagulant activity.

*Material and methods.* New *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amide derivatives were obtained by counter synthesis: the thietanylation of 6-methylpyrimidin-2-ylthioacetic acid amides and the interaction of ethyl 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetate with aliphatic amines. New hydrazone derivatives of *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine were obtained by interaction 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide with aldehydes and ketones of various structures.

The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by thin-layer chromatography, melting point determination, nuclear magnetic resonance and infrared spectra, as well as elemental analysis.

The antioxidant properties of the compounds were evaluated *in vitro* in three model systems using a chemiluminescent express method. The effect on platelet aggregation was studied using the Born [1] aggregometry method on an «АТ-02» aggregometer (RPC «Medtech», Russia). Anticoagulant activity was determined using generally accepted clotting tests on a Solar CGL 2110 turbidimetric hemocoagulometer (CJSC «SOLAR», Russia).

*Results.* Methods for synthesizing new *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amido- and hydrazone derivatives were developed, the structure of the obtained compounds was determined, studies of antioxidant, antiaggregation, and anticoagulation activity were conducted, and the most promising compounds were selected for further in-depth studies.

*Conclusions.* New amido- and hydrazone derivatives of *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine with antioxidant, antiaggregation, and anticoagulation activity have been synthesized.

**Key words:** 2-thiopyrimidine, thietane, amides, hydrazones, biological activity.

Актуальной задачей в области современной фармацевтической химии является поиск новых высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ, перспективных в качестве потенциальных лекарственных средств.

Многие современные лекарственные средства содержат в своей структуре гетероциклы, например известны препараты, содержащие в своей структуре фрагмент 2-тиопиримидина, применяемые в качестве антигипертензивных, противосудорожных, спазмолитических, антиишемических, кардиотонических средств [5-8,12]. В Башкирском государственном медицинском университете синтезирован ряд новых *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина, обладающих противомикробной, противогрибковой, антиоксидантной активностью [2,3]. Было изучено взаимодействие гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты с производными карбоновых кислот, арилмалеимидами [4,5]. Однако до настоящего времени остаются неизученными способы получения и свойства амидо- и гидразонопроизводных тиетанилтиопиримидина. Таким образом, актуальность данного исследования заключается в разработке методов синтеза новых амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина и анализе их биологической активности с целью поиска перспективных инновационных биологически активных веществ.

#### Материал и методы

Этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетат, 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид были получены по разработанным ранее методикам [4].

Индивидуальность синтезированных соединений доказана с помощью тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, а их строение подтверждено данными ядерного магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасных (ИК) спектров и элементного анализа.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance-III с рабочей частотой 500,13 МГц. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance III 500 (Германия) с рабочей частотой 125,47 МГц. Температура плавления измерена в капилляре на приборе ПТП(М). Тонкослойную

хроматографию проводили на пластине «Sorbfil» с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Nekatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям для синтезированных соединений.

*Получение N*-бутил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамида (4)

**Метод 1.** К *N*-бутил-2-[[6-метил-4-оксо-3,4-дигидропиримидин-2-ил]тио]ацетамиду (3) в щелочной среде добавляли 2-хлорметилтиран в мольном соотношении 1:1,1 и перемешивали при 40-50°C 1 час до нейтрального значения pH. Надосадочную жидкость сливали, остаток промывали водой, экстрагировали этилацетатом, этилацетатную фазу дважды промывали в делительной воронке 5% раствором гидроксида натрия, затем водой. Этилацетат отгоняли. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход – 0,863 г (83,9%) [6].

**Метод 2.** 0,3 г Этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата (1) (0,001 моль) растворяли в 3 мл этанола, добавляли 0,01 моль бутиламина, кипятили в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, очищали перекристаллизацией из этанола. Выход – 0,0769 г (23,5%).

*Получение N*-гексил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамида (5) осуществляли аналогично соединению 4 при взаимодействии с гексиламином (метод 1 – выход 87,7%, метод 2 – выход 30,1%).

*Получение 2*-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]-*N'*-(пиримидин-4-илметиленацетогидразида (7)

0,3г 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида (6) (0,001 моль) растворяли в 3 мл спирта, добавляли 0,00126 моль изоникотинового альдегида, кипятили 1 час. Охлаждали, осадок отфильтровывали. Перекристаллизация из этанола. Выход – 0,2 г (50,8%) [7].

*Получение N'*-[2-бром-1-(4-бромфенил)этилиден]-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетогидразида (8) осуществляли аналогично соединению 7

при взаимодействии соединения **6** с 0,35 г 2-бром - 1- (4 - бромфенил)этаном (0,00126 моль). Выход – 0,257 г (47,0%) [8].

Антиоксидантную, антиагрегационную, антикоагуляционную активность синтезированных производных исследовали на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России под руководством д.м.н., доцента Самородова А.В. в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [9,10].

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* в трех модельных системах с применением хемилюминесцентного экспресс-метода. Исследование влияния соединений на агрегацию тромбоцитов проводили методом агрегатометрии по Борну [1] на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антикоагуляционной активности соединений проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия).

## Результаты и обсуждение

Нами были исследованы реакции этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио]ацетата (**1**) с алифатическими аминами и разработана двухстадийная методика синтеза новых *O*-тиетанзамещенных ацетамидных производных **6** – метил – 2 - тиопиримидина (рис.1). Установлено, что возможен встречный синтез путем тиетанилирования амидов 6-метилпиримидин-2-илтиоуксусной кислоты (**2**, **3**). Однако выход целевых продуктов в данном случае составляет менее 31%.

С целью получения новых гидразонопроизводных *O*- (тиетан -3 - ил) – 2 - тиопиримидина нами исследовано взаимодействие 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида (**6**) с изоникотиновым альдегидом и 2-бром-1-(4-бромфенил) этаном. Установлено, что реакции присоединения-отщепления протекают при кипячении в среде этанола в течение 1 часа без применения кислотных катализаторов (см. рисунок).

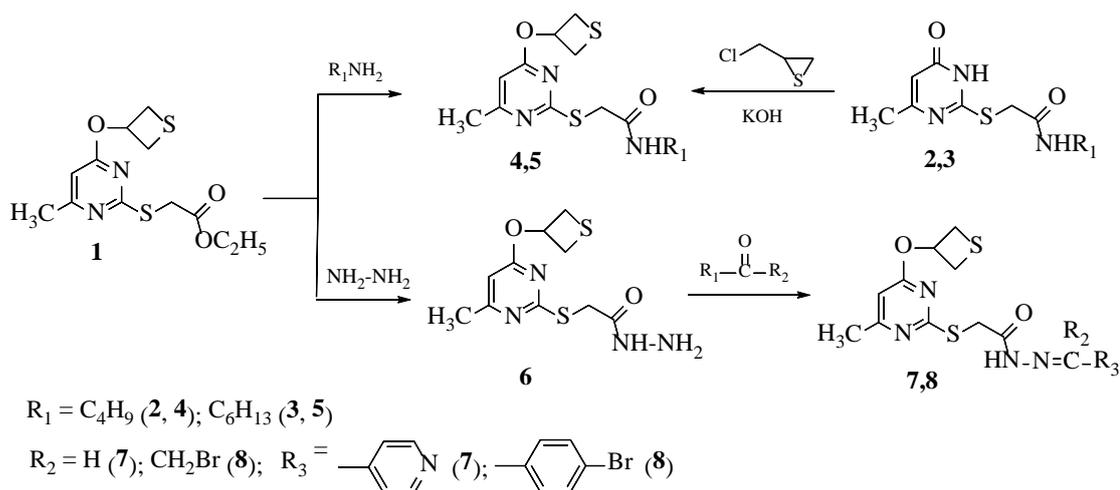


Рис. Синтез новых амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина

В спектрах  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР амидопроизводных **4**, **5** регистрируются сигналы протонов и атомов углерода соответственно, характерные для тиетанового [11,12], пиримидинового циклов и соответствующих *S*-ацетамидных остатков (табл. 1, 2).

В спектрах ЯМР  $^1H$  гидразонов **7**, **8** фиксируются сигналы протонов метильной группы в положении 6 и протона в положении 5 тиопиримидинового цикла, *O*-тиетанового цикла, *S*-ацетогруппы в характерных областях, а также сигналы протонов фрагментов соответствующих карбонильных соединений (табл. 1).

В спектрах  $^{13}C$  ЯМР соединений **7**, **8** наблюдаются сигналы углеродов *O*-тиетановых фрагментов, сигналы атомов  $CH_2CO$ , а также сигналы углеродов, относящихся к атому  $CH_2CO$  ацетатной группы (табл. 2).

В ИК-спектрах соединений **4**, **5** проявляются полосы поглощения валентных колебаний связей C-N и деформационные колебания связей C-H в области 1497-1360  $cm^{-1}$  пиримидинового цикла и ацетамидного фрагмента (табл. 3).

Образование амидопроизводных соединений **4**, **5** подтверждается наличием полосы поглощения связи N-H амидной группы в области 3385-3152  $cm^{-1}$  (табл. 3).

В ИК-спектрах соединений **4**, **5** полосы поглощения средней интенсивности в области 1172-1099  $cm^{-1}$  соответствуют асимметричным валентным колебаниям связей C-O-C *O*-тиетанового фрагмента.

В ИК-спектрах соединений **7**, **8** валентные колебания связи N-H фрагмента гидразона проявляются в виде двух полос поглощения в

области 1544-1680  $\text{см}^{-1}$ , что подтверждает существование полученных гидразонов в кристаллическом виде в смеси *E*, *Z*-конформеров [13].

В ИК-спектрах регистрируются полосы поглощения в области 1546-1658  $\text{см}^{-1}$ , отне-

сенные к валентным колебаниям связей  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ , в областях 1050-1061  $\text{см}^{-1}$  и 1167-1279  $\text{см}^{-1}$  характерных для валентных колебаний простой эфирной связи  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  *O*-замещенного тиетана (табл. 3).

Таблица 1

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина (500 МГц)

Соединение	$6-\text{CH}_3$ , 3H, с	$\text{S}(\text{CH})_2$ , 4H, м	$\text{OCH}$ , 1H, м	5-CH, 1H, с	$\text{SCH}_2\text{CO}$ , 2H, с	Прочие протоны	Растворитель
4	2,41	3,42-3,47 3,51-3,56	5,81-5,89	6,29	3,77	0,87 т [3H, ( $^4\text{CH}_3$ , J 2,6)], 1,21-1,29 м [2H, ( $^3\text{CH}_2$ )], 1,39-1,46 м [2H, ( $^2\text{CH}_2$ )]; 3,22-3,27 м [2H, ( $\text{NH}^1\text{CH}_2$ )], 6,96 уш.с. [1H, CONH]	$\text{CDCl}_3$
5	2,37	3,40-3,45 3,48-3,52	5,75-5,85	6,25	3,75	0,85 т (3H, $^6\text{CH}_3$ , J 4,7 Гц); 0,87-0,91 м (2H, $^5\text{CH}_2$ ); 1,19- 1,22 м (2H, $^3\text{CH}_2$ ); 1,25-1,35 м (2H, $^3\text{CH}_2$ ); 1,39-1,49 м (2H, $^2\text{CH}_2$ ); 3,12-3,25 м (2H, $\text{NH}^1\text{CH}_2$ ); 6,92 уш.с. [1H, CONH]	$\text{CDCl}_3$
7	2,50	3,25-3,30 3,39-3,44	5,63-5,71 (E) 5,72-5,8 (Z)	6,48 (E) 6,50 (Z)	3,97 (Z) 4,43 (E)	7,65(E), 7,6(Z) д [ $2\text{H}^{2,6}$ аром, J 5,3 МГц], 8,07(E), 8,27(Z) с [1H, N=CH]; 8,7 (E), 8,6 (Z) д [ $2\text{H}^{3,5}$ аром, J 4,1 Гц]; 11,94(E), 12,02(Z) уш.с. [1H, CONH]	$\text{DMSO-d}_6$
8	2,50	3,43-3,49 3,61-3,70	4,95-5,15	5,75(E) 6,00 (Z)	3,69 (Z) 4,20 (E)	4,15 с [2H, $\text{CH}_2\text{Br}$ ]; 7,75 (E, Z), д 4H, [ $2\text{H}^{3,5}$ аром, J 3,75 Гц]; 7,95 (E, Z) д [4H, $2\text{H}^{2,6}$ аром, J 4,8 Гц]; 11,10 (E), 11,33 (Z) уш.с. [1H, CONH]	$\text{DMSO-d}_6$

Таблица 2

Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  амидо- и гидразонопроизводных  
*O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина (4, 5, 7, 8) (125,5 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta\text{C}$ , м.д.)

Со- еди- не- ние	Сигналы соответствующих атомов углерода, м.д.									
	$\text{C}^6$	$^6\text{C}-$ $\text{CH}_3$	$^5\text{CH}$	$^4\text{C}$	$\text{OC}^3$	$\text{SC}^{2,4}$ ти ет	$^2\text{C}$	2- $\text{SCH}_2\text{C}$	2- $\text{SCH}_2\text{C}$	Прочие
4	168,42	23,75	103,00	167,70	70,20	35,18	169,16	34,56	169,29	13,69 ( $\text{CH}_3$ ); 19,93 ( $^3\text{CH}_2$ ); 31,45 ( $^2\text{CH}_2$ ); 39,43 ( $\text{NHCH}_2$ )
5	168,15	23,76	102,99	167,70	70,20	35,17	170,23	34,55	169,15	13,97( $\text{CH}_3$ ); 22,1 ( $^3\text{CH}_2$ ); 26,61 ( $^4\text{CH}_2$ ); 29,34 ( $^3\text{CH}_2$ ); 31,77 ( $^2\text{CH}_2$ ); 39,72 ( $\text{NHCH}_2$ )
7	167,54 (E), 167,58 (Z)	23,66 (E, Z)	102,32 (E); 102,59 (Z)	165,01 (E, Z)	69,63 (Z); 69,77 (E)	35,14 (Z); 35,27 (E)	169,15 (E); 169,65 (Z)	40,04 (Z); 40,37 (E)	169,90 (Z); 170,17 (E)	141,49 (Z), 141,78 (E) (N=C), 121,19 (Z), 121,44 (E), ( $\text{CH}^{3,5}$ аром), 169,15 (Z), 169,65 (E) ( $\text{CH}^{2,6}$ аром)
8	169,32 (E, Z)	23,79 (E); 23,70 (Z)	102,11 (E); 102,23 (Z)	168,13 (Z) 168,55 (E)	70,17 (Z); 70,85 (E)	35,34 (Z); 35,46 (E)	167,49 (E); 167,55 (Z)	33,91 (Z); 34,18 (E)	169,92 (Z); 170,10 (E)	59,0 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 131,0 ( $^1\text{C}$ аром); 134,0 ( $^1\text{C}$ аром); 155,6 (N=C); 128,2 ( $^{2,6}\text{C}$ аром); 128,2 ( $^{3,5}\text{C}$ аром)

Таблица 3

Данные ИК-спектров амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина (4, 5, 7, 8)

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$
4	3290 ср (N-H), 2925 сл (C-H), 1654 ср («амид I»), 1579 ср («амид II»), 1440, 1395, 1360 с (C-N, $\delta$ C-H), 1239 ср (C-N), 1172 ( $\nu_{\text{ас}}$ ) ср (C-O-C)
5	3289 ср (N-H), 2925 сл (C-H), 1667 ср («амид I»), 1545 ср («амид II»), 1438, 1395, 1360 с (C-N, $\delta$ C-H), 1239 ср (C-N), 1172 ( $\nu_{\text{ас}}$ ) ср (C-O-C)
7	673 сл (C-S), 1680 с («амид I»), 1544 ср («амид II»), 1279 ( $\nu_{\text{ас}}$ ), 1061 ( $\nu_{\text{с}}$ ) ср (C-O-C), 1546, 1577 ср (C=N, C=C), 1680 (N=C)
8	561 ср (C-Br), 1619, 1658 ср (C=N, C=C), 1195 ( $\nu_{\text{ас}}$ ), 1050 ( $\nu_{\text{с}}$ ) ср (C-O- C), 829 сл (C-S), 1664 с («амид I»), 1549 ср ( $\delta$ NH, «амид II»), 1070 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{Br}$ )

Антиоксидантная активность соединений **4**, **5**, **7**, **8** была исследована на модельных системах генерации активных форм кислорода (модель I), перекисного окисления липидов (модель II) и активности макрофагов крови (модель III) (табл. 4).

По результатам исследования антиоксидантной активности соединений обнаружено, что только соединения **4**, **8** значительно уменьшали интенсивность генерации АФК в модельной системе I, снижали интенсивность ПОЛ и активность макрофагов крови в мо-

дельной системе III, но при этом не превосходили препарат сравнения – аскорбиновую кислоту (табл. 4).

Синтезированные соединения **4**, **5**, **7**, **8** исследованы на наличие антиагрегационной и антикоагуляционной активности (табл. 5).

Таблица 4

Показатели хемилюминесценции исследуемых соединений			
Соединение	Модель	Светосумма	Вспышка
S-ацетамидопроизводные 6-метил-О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина			
4	I	-31,7 (30,4-34,3) <sup>*,a</sup>	-17,5 (16,4-20,1) <sup>*,a</sup>
	II	-21,5 (20,6-22,4) <sup>*,b</sup>	-22,4 (21,0-23,8) <sup>*,b</sup>
	III	-23,1 (20,2-24,6) <sup>*,γ</sup>	-21,7 (19,3-23,5) <sup>*,γ</sup>
5	I	-10,7 (10,1-13,4) <sup>*,a</sup>	-13,7 (12,4-15,1) <sup>*,a</sup>
	II	-11,5 (9,7-12,1) <sup>*,b</sup>	-14,5 (11,8-16,4) <sup>*,b</sup>
	III	-7,4 (5,3-8,9) <sup>*,γ</sup>	-12,4 (10,2-14,5) <sup>*,γ</sup>
Гидразонопроизводные 6-метил-О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина			
7	I	-12,9 (11,5-15,7) <sup>*,a</sup>	-14,7 (13,4-15,2) <sup>*,a</sup>
	II	-14,8 (12,7-16,5) <sup>*,b</sup>	-13,1 (11,5-14,7) <sup>*,b</sup>
	III	-11,9 (10,1-14,1) <sup>*,γ</sup>	-12,8 (10,5-13,9) <sup>*,γ</sup>
8	I	-18,5 (17,4-20,5) <sup>*,d</sup>	-22,1 (20,5-23,7) <sup>*,a</sup>
	II	-16,4 (14,9-19,1) <sup>*,b</sup>	-21,6 (21,8-24,8) <sup>*,b</sup>
	III	-20,2 (19,3-22,8) <sup>*,γ</sup>	-22,5 (20,7-23,9) <sup>*,γ</sup>
Аскорбиновая кислота	I	-84,5 (79,3-87,1) <sup>*,e</sup>	-91,7 (82,3-95,2) <sup>*,e</sup>
	II	-78,1 (70,4-82,4) <sup>*,e</sup>	-86,8 (80,3-92,1) <sup>*,e</sup>
	III	+73,1 (66,7-75,2) <sup>*,e</sup>	+98,7 (94,8-100,3) <sup>*,e</sup>

Примечание. В таблице значения представлены в виде разницы в процентах между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений;  $p < 0.05$  в сравнении с контролем для всех показателей; <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.05$ , <sup>γ</sup> $p < 0.05$  статистически значимые отличия от аскорбиновой кислоты для I, II и III моделях соответственно.

Таблица 5

Результаты исследования на систему гемостаза в условиях in vitro  
амидо- и гидразонопроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина и препаратов сравнения, Ме (0,25-0,75)

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
	Коллаген – индуцированная агрегация		АДФ – индуцированная агрегация		
4	-1,1 (0,8-1,3) <sup>†</sup>	-5,2 (3,7-5,4) <sup>†, #</sup>	-10,2 (9,6-12,7) <sup>*, †</sup>	+13,4 (11,4-15,1) <sup>*, †</sup>	+4,9 (3,6-6,2)
5	+9,2 (7,4-11,2) <sup>*, †, #</sup>	-16,1 (14,2-17,3) <sup>*, †</sup>	-15,4 (14,2-18,3) <sup>*, †, #</sup>	+10,2 (9,1-11,6) <sup>*, †</sup>	+6,4 (3,4-7,2) <sup>*</sup>
7	+10,3 (9,1-13,5) <sup>*, †, #</sup>	-12,4 (10,5-14,7) <sup>*, †</sup>	-16,1 (15,3-19,2) <sup>*, †, #</sup>	+21,1 (18,4-22,5) <sup>*, †, #</sup>	+7,8 (7,2-9,1) <sup>*</sup>
8	+11,9 (8,9-14,7) <sup>*, †, #</sup>	-14,5 (12,6-16,3) <sup>*, †</sup>	-10,5 (8,1-13,7) <sup>*, †</sup>	+19,4 (17,2-20,1) <sup>*, †, #</sup>	+5,9 (4,3-7,4) <sup>*</sup>
Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4) <sup>*</sup>	-10,5 (7,6-12,3) <sup>*</sup>	+10,5 (8,7-13,4) <sup>*</sup>	-
Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6) <sup>*, #</sup>	-48,4 (42,7-56,5) <sup>*, #</sup>	-34,9 (28,7-39,6) <sup>*</sup>	+32,1 (27,6-36,4) <sup>*, #</sup>	-
Гепарин натрия	-	-	-	-	+20,3 (19,7-21,4) <sup>*</sup>

Примечание: <sup>\*</sup> $p < 0.05$  – в сравнении с контролем; <sup>#</sup> $p < 0.05$  – в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; <sup>†</sup> $p < 0.05$  – в сравнении с пентоксифиллином;  $p < 0.05$  – в сравнении с гепарином натрия (по результатам 6 измерений).

При сравнении показателей в тесте АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов установлено, что значения показателей максимальной амплитуды, скорости агрегации тромбоцитов и времени достижения максимальной амплитуды агрегации для соединений **5**, **7**, **8** сравнимы с ацетилсалициловой кислотой, но значительно (в 2-4 раза) уступали пентоксифиллину.

В тесте коллагениндуцированной агрегации соединения **5**, **7**, **8** статистически значимо увеличивали латентный период, но продолжительность латентного периода существенно уступала пентоксифиллину (+32,4%). Исследуемые соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 4,9-7,8% ( $p \leq 0,05$ ), существенно уступая контролю (+20,3%).

Полученные результаты показали перспективность продолжения поиска новых биологически активных веществ среди амидо-

и гидразонопроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина.

### Выводы

1. Синтезированы новые амидо- и гидразонопроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, исследованы их физико-химические свойства и методами ИК- и ЯМР-спектроскопии изучено строение.

2. Исследована биологическая активность синтезированных соединений. Установлено, что синтезированные соединения обладают антиоксидантной активностью. Наиболее перспективны *N*-бутил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамид (**4**), *N'*-[2-бром-1-(4-бромфенил)этилен]-2-[[4-метил-6-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетогидразид (**8**).

3. Согласно результатам проведенного исследования на антиагрегационную и антикоагуляционную активность, наиболее пер-

спективными для дальнейшего углубленного изучения влияния на систему гемостаза являются *N*-гексил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамид (**5**), 2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]-*N'*-(пиридин-4-илметил) ацетогидразид (**7**) и *N'*-[2-бром-1-(4-бромфенил) этилиден]-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетогидразид (**8**).

4. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейшем поиске, направ-

ленном на создание новых высокоэффективных биологически активных соединений на основе амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).*

#### Сведения об авторах статьи:

**Мещерякова Светлана Алексеевна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanama@mail.ru.

**Виноградова Юлия Игоревна** – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: juglans8@yandex.ru.

**Шумадалова Алина Викторовна** – к.фарм.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shumadalova@yandex.ru.

**Назмиева Ксения Александровна** – ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pharmacolog@bashgmu.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Born, G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927-929.
2. Синтез новых серосодержащих ацилпроизводных пиримидина и исследование их влияния на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов in vitro / И.Я. Фаттахова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5(65). – С. 136-140.
3. Синтез, строение, противомикробная и противогрибковая активности диацетогидразинов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / С.А. Мещерякова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017 – Т. 20, № 1 – С. 20-25.
4. Мещерякова, С.А. Взаимодействие гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты с *N*-арилмалеимидами / С.А. Мещерякова, А. В. Шумадалова // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 45-48.
5. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives / S. Zhao [et al.] // Drug Development Research. – 2022. – Vol. 83, № 3. – P. 578-585. DOI 10.1002/ddr.21886.
6. *N*-бутил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетамид, проявляющий антиоксидантную активность: патент № 2824634 Рос. Федерация; заявл. 26.02.2024; опубл. 19.08.2024. Бюл. № 23. 6 с.
7. *N'*-пиридин-4-илметил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид, обладающий антиагрегационной и антикоагуляционной активностью: патент № 2825129 Рос. Федерация; заявл. 26.02.2024 опубл. 21.08.2024. Бюл. № 24. 6 с.
8. 2-Бromo-1-(4-бромфенил)этилиден-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид, обладающий антикоагуляционной и антиагрегационной активностью: патент № 2824993 Рос. Федерация; заявл. 26.02.2024; опубл. 19.08.2024. Бюл. № 23. 6 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А.Н. Миронов [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Медицина», 2005. – 832 с.
11. Мещерякова, С.А. Синтез новых производных тиетанилпиримидина и тиетанилимидазола / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – С. 1373-1375.
12. Шумадалова, А.В. Синтез новых биологически активных тиетансодержащих производных тиопиримидина / А.В. Шумадалова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4(70). – С. 59-62.
13. Синтез и строение пиридинойгидразонов димефосфона, обладающих антимикробной активностью / Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, Р.С. Гареев [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 36-40.

## REFERENSES

1. Born G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature.1962;(194):27-929. (In Engl)
2. Fattakhova Ya., Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. [et.al.] Synthesis of new sulfurcontaining pyrimidine acyl derivatives and research of their influence on generation ros and lipid peroxidation in vitro. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry.2016;(11):136-140. (In Russ)
3. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Munasipova D.A. [et.al.] Synthesis, structure, antimicrobial and antifungal activities of diacylhydrazines of thiethanylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione series. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry.2017(20):20-25. (In Russ)
4. Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V. Interaction of 2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-yl thio]acetic acid hydrazide with n-arilmaleimides. Bashkir chemical journal.2016(23):45-48. (In Russ)
5. Zhao S. [et al.] Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives. Drug Development Research.2022(83):578-585. DOI 10.1002/ddr.21886. (In Engl)
6. *N*-butyl-2-[6-metil-4-(tietan-3-илокси)pirimidin-2-iltio]acetamid, projavljajushhij antioksidantnuju aktivnost' (*N*-butyl-2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetamide exhibiting antioxidant activity); patent № 2824634 Ros. Federacija; zajavl. 26.02.2024; opubl. 19.08.2024. Bjul. № 23:6.
7. *N'*-piridin-4-ilmetilen-2-[6-metil-4-(tietan-3-илокси)pirimidin-2-iltio]acetogidrazid, oblada jushhij antiagregacionnoj i antikoaguljacionnoj aktivnost'ju (*N'*-pyridin-4-ylmethylene-2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide, having antiaggregation and anticoagulant activity); patent № 2825129 Ros. Federacija; zajavl. 26.02.2024 opubl. 21.08.2024. Bjul. № 24:6.
8. 2-Bromo-1-(4-bromofenil)etiliden-2-[6-metil-4-(tietan-3-илокси)pirimidin-2-iltio]acetogidrazid, oblada jushhij antikoaguljacionnoj i antiagregacionnoj aktivnost'ju (2-Bromo-1-(4-bromophenyl)ethyliden-2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide, having anticoagulation and antiaggregation activity); patent № 2824993 Ros. Federacija; zajavl. 26.02.2024; opubl. 19.08.2024. Bjul. № 23:6.
9. Mironov A.N., Bunatyan N.D., Vasil'ev A.N. [et al] Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaya (Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one). Moskva: Grif i K, 2012: 944. (in Russ)

10. Khabriev R.U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. JSC «Publishing House «Medicine».2005:832. (in Russ)
11. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. Synthesis of new thietanylpyrimidine and thietanylimidazole derivatives. Russian Journal of Organic Chemistry.2013(49):1358-1360. (in Russ)
12. Shumadalova A.V. Synthesis of new biologically active thietane containing derivatives of thiopyrimidine. Medical Bulletin of Bashkortostan.2017(12):59-62. (in Russ)
13. Buzukin B.L., Nabiullin V.N., Mironov V.F. [et.al.] Synthesis and structure of dimephosphone pyridinoylhydrazones with antimycobacterial activity/ Pharmaceutical Chemistry Journal.2013(47):35-39. (in Russ)

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2024

Г.Н. Турманидзе, Д.В. Коченко, В.В. Сорокин, К.С. Степанов, И.Е. Каухова

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНГИОПРОТЕКТОРА ДИОСМИНА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

*Цель.* Разработка технологии селективного извлечения гесперидина из растительного сырья с высокой чистотой и выходом с дальнейшим его превращением в диосмин.

*Материал и методы.* Образцы сырья (высушенной кожуры плодов *Citrus sinensis*) экстрагировали с предварительной обработкой раствором хлорида кальция и без него. Очистку проводили методом перекристаллизации из диметилсульфоксида (ДМСО). Превращение гесперидина в диосмин осуществляли его дегидрированием в основной среде с использованием кристаллического йода.

*Результаты исследования.* Использование солей кальция позволяет сократить время, необходимое для экстракции, и получить более чистый гесперидин-сырец на данной стадии по сравнению с экстракцией сырья без обработки. Содержание примесей при этом в таком продукте может быть уменьшено в 2 раза. Процесс выделения неочищенного гесперидина из маточного раствора может быть ускорен при его нагревании до 60°C. Осаждение гесперидина при его очистке рационально проводить в среде ДМСО : вода с объёмным соотношением компонентов 1:1. Определены условия проведения реакции превращения гесперидина в диосмин.

*Заключение.* Предложенная технология получения диосмина отличается от ранее предложенных вариантов простотой процесса, высокой чистотой получаемого извлечения и эффективностью. Она может быть использована для промышленного производства субстанции.

**Ключевые слова:** диосмин, гесперидин, ДМСО, соли кальция, экстракция, очистка.

G.N. Turmanidze, D.V. Kochenko, V.V. Sorokin, K.S. Stepanov, I.E. Kaukhova

## ANGIOPROTECTOR DIOSMIN PRODUCTION TECHNOLOGY

The *objective of this study* is to develop a technology for the selective extraction of hesperidin from plant material with high purity and yield, followed by its modification into diosmin.

*Material and methods.* Samples of raw material (dried peels of *Citrus sinensis* fruits) were extracted with and without pretreatment with a CaCl<sub>2</sub> solution. Purification was conducted via recrystallization from dimethyl sulfoxide (DMSO). The transformation of hesperidin into diosmin was achieved by its dehydrogenation into a basic medium using crystalline iodine.

*Results.* The use of calcium salts reduces the time required for extraction and produces purer hesperidin raw material at this stage as compared to raw material extraction with no processing. The content of impurities in such a product can be reduced by 2 times. The process of isolating of crude hesperidin from the mother liquor can be accelerated by heating it to 60°C. It is more efficient to precipitate hesperidin in DMSO: water : volume ratio of components 1:1. The conditions for the reaction of converting hesperidin into diosmin were determined.

*Conclusion.* The proposed technology for obtaining diosmin differs from previously suggested methods in its simplicity, high purity of the obtained extraction, and efficiency. It can be utilized for industrial production of the substance.

**Key words:** diosmin, hesperidin, DMSO, calcium salts, extraction, purification.

Гесперидин и получаемый из него диосмин уменьшают растяжимость вен и повышают их тонус, снижают ломкость и проницаемость капилляров, улучшают микроциркуляцию крови. Диосмин и гесперидин как активные вещества входят в состав ряда наиболее востребованных на рынке лекарственных препаратов, таких как Флебодиа, Детралекс, Ангиорус и др. Ведутся исследования по оценке эффективности гесперидина в терапии рака, сахарного диабета, COVID-19 и других заболеваний [1,2].

Гесперидин – флавоноид, содержащийся в альbedo и флаведо кожуры плодов цитру-

совых, – является сырьём для производства диосмина [3].

Кожура цитрусовых – один из распространённых видов отходов пищевой промышленности. Сейчас в России нет технологий переработки, позволяющих использовать эти отходы в качестве сырья для получения гесперидина. Локализация производства на территории РФ, уменьшение времени производства и увеличение выхода по чистоте и массе являются актуальными задачами при разработке новой технологии.

Гесперидин проявляет слабощелочные свойства. При значениях pH выше 11 он практиче-

ски полностью переходит в форму соли, растворимой в воде, что широко используется в методе щелочной экстракции. Однако эффективность этого метода недостаточно высока: при долговременном воздействии щелочи исходное сырье образует трудно фильтруемую желеобразную массу, загрязнённую балластными веществами; при кратковременном воздействии щелочи выход целевого вещества невысокий [4]. Гесперидин обладает свойствами комплексообразователя и может образовывать устойчивую коллоидную систему с пектином, являющимся одним из основных компонентов кожуры плодов [5]. Образование устойчивого комплекса гесперидин-пектин затрудняет извлечение гесперицина из сырья и замедляет процесс осаждения. Двухвалентный кальций может выступать в качестве нарушающего стабильность коллоидной системы агента: пектин образует более устойчивый комплекс с кальцием, тем самым «высвобождая» гесперидин [3].

В связи с этим актуальной целью представляется селективное извлечение гесперицина из растительного сырья с высокой чистотой и выходом с дальнейшей его модификацией в диосмин.

#### Материал и методы

Объектом исследования выступила высушенная кожура (альbedo и флаведо) плодов апельсина (*Citrus sinensis*) со степенью измельчения 1-3 мм. Предварительная обработка сырья осуществлялась раствором хлорида кальция, соотношение массы хлорида кальция к массе сырья 6:5, массы воды к массе сырья 1:1, время обработки – 24 часа.

Щелочная экстракция проводилась методом мацерации. Раствор для предварительной обработки доводили до pH 11,2 добавлением сухого гидроксида натрия; соотношение сырье: экстрагент составляло 1:1, время экстракции – 1 час. Осаждение гесперицина осуществлялось добавлением 70% раствора уксусной кислоты до pH 3,5. Для очистки осадка гесперицина использовался метод перекристаллизации из смеси диметилсульфоксида (ДМСО) и воды, промывка осадка осуществлялась спиртом этиловым 96%. Контроль выхода гесперицина проводили спектрофотометрическим методом. Расчёт растворимости гесперицина выполняли с помощью термодинамической модели NRTL-SAC [4].

Реакцию превращения гесперицина в диосмин проводили следующим образом: гесперидин растворяли в пиридине в соотношении 1:7 по массе. Далее прибавляли гидроксид натрия в соотношении 1:10 по массе и йод кристаллический в соотношении 1:0,5 по мас-

се. Раствор доводили до кипения в колбе с обратным холодильником, время реакции – 9 часов. Контроль полноты превращения гесперицина в диосмин осуществляли с помощью метода УФ-спектрофотометрии.

Очистку диосмина осуществляли в несколько этапов. На первом этапе отгоняли пиридин нагреванием раствора с прямым холодильником. На втором этапе удаляли йод добавлением к полученной смеси метилового спирта и нагреванием полученного раствора до кипения с дальнейшей фильтрацией и сушкой под вакуумом получаемого осадка. На третьем этапе осадок растворяли в 5% водном растворе щелочи с добавлением тиосульфата натрия и осаждали добавлением соляной кислоты до значения pH = 3-4 до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали и осуществляли 3-кратную перекристаллизацию диосмина из ДМСО. Качественный анализ диосмина осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Хроматограммы получали с использованием жидкостного хроматографа Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония) с колонкой Supelcosil C18 (250 x 4,6, 5 мкм), оснащённой диодно-матричным детектором SPD-M20A. Условия хроматографии: подвижная фаза А – 0,1% об. ТФУ в сверхчистой H<sub>2</sub>O; подвижная фаза В – 0,1% об. ТФА в ацетонитриле класса «для ВЭЖХ», скорость подвижной фазы составляла 1 мл/мин.

Обработку экспериментальных данных производили с помощью прикладной статистической программы Minitab v. 21.

#### Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности предварительной обработки сырья раствором хлорида кальция сырье делили на 2 части. Первая часть сырья перед экстракцией проходила предварительную обработку раствором соли, вторую часть не обрабатывали. Экстрагирование сырья проводили согласно описанной методике. Растворы после экстракции отделяли от шрота и фильтровали. Полученный фильтрат делили на равные части, доводили до pH=3,5, направляли на отстаивание при температурах 3°C (при охлаждении), 20°C (нормальные условия), 60°C (при нагревании).

В извлечениях из предварительно обработанного солью кальция сырья с уменьшением значения pH наблюдалось осветление раствора до светло-жёлтого цвета, далее с течением времени происходило образование светлого хлопьевидного осадка по всему объёму. Выпадение осадка происходило наиболее быстро (в течение 15-20 минут после начала отстаивания) из нагреваемых извлечений.

Извлечения, полученные из необработанного сырья, изменяли окраску незначительно. С течением времени в них наблюдалось помутнение с образованием коллоидных растворов без видимого выпадения осадка.

С целью полноты прохождения процесса отстаивания все растворы выдерживали в течение 24 часов. За это время достигалось полное осаждение гесперидина, что упрощало процесс фильтрации и обеспечивало полное выделение целевого вещества. Выпавший осадок фильтровали под вакуумом и сушили при 40°C в сушилке конвективного типа. Из извлечений, полученных на основе предварительно обработанного сырья, отстаивавшихся при нагревании, получили максимальное количество осадка –  $1,28 \pm 0,04$  г. (1,28% от массы сырья). Осадок представлял собой мелкодисперсный порошок серовато-белого цвета с содержанием гесперидина до  $88 \pm 2\%$  по массе. Осадок из извлечений, полученных из сырья, не прошедшего предобработку, имел жёлто-коричневый цвет. Масса осадка –  $0,20 \pm 0,02$  г, содержание гесперидина – до  $78 \pm 2\%$  по массе. Результаты серии экспериментов ( $n=5$ ) представлены в таблице.

Таблица

Масса выделенного осадка (неочищенного гесперидина) по результатам экспериментов

№ опыта	Количество осадка, г (предварит. обработанное сырье)	Количество осадка, г (необработанное сырье)
1	1,29	0,21
2	1,29	0,23
3	1,18	0,21
4	1,17	0,19
5	1,27	0,18
Среднее значение	1,28	0,20
Среднеквадратичное отклонение	0,04	0,02

Таким образом, при предварительной обработке сырья раствором соли кальция выход осадка увеличивается, а время щелочной экстракции, необходимое для его выделения, сокращается. Это также позволяет избежать извлечения большого количества балластных веществ, усложняющих проведение технологического процесса на этапе фильтрации. Количество примесей, которые необходимо отделить на этапе очистки при этом значительно снижается, что в итоге приводит к получению более чистого продукта.

В качестве метода дальнейшей очистки был выбран метод перекристаллизации из

ДМСО. Гесперидин имеет хорошую растворимость в чистом ДМСО, при добавлении воды его растворимость значительно снижается, что приводит к выпадению его в виде микрокристаллического осадка.

Чтобы оценить количество воды, которое нужно добавлять в ДМСО, использовали термодинамическую модель NRTL-SAC [4]. Исходя из результатов моделирования, растворимость гесперидина резко снижается при увеличении объёмной доли воды в ДМСО до 30-40%. Дальнейшее добавление воды в значительно меньшей степени повлияет на растворимость гесперидина, а излишнее разбавление раствора приведёт к снижению пересыщения.

Неочищенный гесперидин растворяли в нагретом ДМСО. С целью осаждения гесперидина к полученному раствору ДМСО добавляли воду в различных соотношениях. В пробах с концентрацией ДМСО выше 50% появления осадка не наблюдалось, а при концентрации ДМСО в пределах от 30 до 50% выход гесперидина достигал 1,24% от массы сырья. Уменьшение концентрации ДМСО в растворах приводило к уменьшению выхода. Результаты экспериментов согласуются с данными, полученными термодинамическим моделированием. После фильтрации осадки промывали спиртом этиловым для удаления остатка ДМСО с растворенными в нем примесями. Сопоставление ультрафиолетовых спектров в диапазоне 260-300 нм полученного осадка и стандартного образца гесперидина показало, что в обоих случаях наблюдается пик при 290 нм, характерный для гесперидина.

Далее проводили реакцию превращения гесперидина в диосмин и его последующую очистку согласно описанной методике. Проведённый анализ методом ВЭЖХ показал, что время удерживания полученного образца и стандарта диосмина совпадает. Чистота полученного диосмина составила  $90\% \pm 2\%$ .

### Заключение

Показана эффективность использования солей двухвалентного кальция для сокращения времени щелочной экстракции и увеличения выхода целевого продукта. Метод перекристаллизации из водных растворов ДМСО (30-50% об.) эффективен для получения гесперидина. Определены условия проведения реакции превращения гесперидина в диосмин с чистотой  $90\% \pm 2\%$ .

### Сведения об авторах статьи:

**Турманидзе Георгий Нодарович** – аспирант, ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

**Коченко Дарья Вадимовна** – учебный мастер кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

**Сорокин Владислав Валерьевич** – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14. E-mail: vladislav.sorokin@pharminnotech.com

**Степанов Константин Сергеевич** – аспирант, ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

**Каухова Ирина Евгеньевна** – д.фарм.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rahmani, A.H. Hesperidin, a Bioflavonoid in Cancer Therapy: A Review for a Mechanism of Action through the Modulation of Cell Signaling Pathways / A.H. Rahmani, A.Y. Babiker, S. Anwar // *Molecules*. – 2023. – 28(13). – P. 5152.
2. Hesperidin: A Potential Therapeutic Agent against COVID-19 / A.K. Dhingra [et al.] // *Current drug discovery technologies*. – 2023. – 20(2). – e171022210062.
3. New Sustainable Process for Hesperidin Isolation and Anti-Ageing Effects of Hesperidin Nanocrystals / D. Stanisic [et al.] // *Molecules*. – 2020. – 25(19). – P. 4534.
4. Степанов, К.С. Применение термодинамических моделей для прогнозирования растворимости биологически активных веществ / К.С. Степанов, Г.Н. Турманидзе, В.В. Сорокин, А.Д. Сахаров // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2023. – №12(4). – С. 46-53.
5. Ben-Shalom, N. Natural colloidal particles: the mechanism of the specific interaction between hesperidin and pectin / N. Ben-Shalom, R. Pinto // *Carbohydrate Polymers*. – 1999. – 38(2). – P.179-182.

## REFERENCES

1. Rahmani A.H., Babiker A.Y., Anwar S. Hesperidin, a Bioflavonoid in Cancer Therapy: A Review for a Mechanism of Action through the Modulation of Cell Signaling Pathways. *Molecules*. 2023; 28(13):5152. (in Engl)
2. Dhingra A.K. [et al.] Hesperidin: A Potential Therapeutic Agent against COVID-19. *Current drug discovery technologies*. 2023;20(2):e171022210062. (in Engl)
3. Stanisic D. [et al.] New Sustainable Process for Hesperidin Isolation and Anti-Ageing Effects of Hesperidin Nanocrystals. *Molecules*. 2020;25(19):4534. (in Engl)
4. Stepanov K.S., Turmanidze G.N., Sorokin V.V., Sakharov A.D. Application of Thermodynamic Models to Predict the Solubility of Biologically Active Substances. *Drug development & registration*. 2023;12(4):46-53. (in Russ)
5. Ben-Shalom N., Pinto R. Natural colloidal particles: the mechanism of the specific interaction between hesperidin and pectin. *Carbohydrate Polymers*. 1999; 38(2):179-182. (in Engl)

# УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 330.322.5; 615.277.3  
© А.С. Орлов, А.А. Корсантия, 2024

А.С. Орлов, А.А. Корсантия

## ОЦЕНКА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных в России и в мире, а их лечение требует адекватного лекарственного обеспечения. При этом на российском рынке в целом, а также на рынке Санкт-Петербурга преобладают импортные противоопухолевые препараты в стоимостном выражении, доля которых превышает 76,1%. Хотя отечественных препаратов в упаковках закупается больше, но в некоторых случаях их доля незначительна, а иногда равна нулю. В связи с этим актуальной является организация производства противоопухолевых препаратов, для которых характерны незначительные объемы российских производителей.

*Цель исследования.* Проведение оценки целесообразности и экономической эффективности проекта нового производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии на территории Санкт-Петербурга.

*Материал и методы.* Отчеты о состоянии онкологической помощи населению России, данные о продажах противоопухолевых препаратов на российском фармацевтическом рынке, представленные аналитической компанией DSM Group, официальная статистическая информация. Оценка экономической эффективности инвестиционного проекта осуществлялась на основе расчета чистой приведенной стоимости, индекса доходности, срока окупаемости и внутренней нормы доходности.

*Результаты и обсуждение.* В последние годы в России возросла потребность в использовании противоопухолевых препаратов вследствие роста заболеваемости населения онкологическими заболеваниями. Был разработан проект создания отечественного производства 20 наименований противоопухолевых препаратов в стерильных жидких и твердых лекарственных формах для реализации которого на территории Санкт-Петербурга потребуются инвестиционные затраты в размере 1,16 млрд. рублей.

*Заключение.* В результате проведенной оценки обоснована необходимость и доказана экономическая эффективность практической реализации проекта создания нового отечественного производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии на территории города Санкт-Петербурга.

*Ключевые слова:* российский фармацевтический рынок, онкологические заболевания, импортозависимость, проект нового отечественного производства противоопухолевых препаратов на территории Санкт-Петербурга, оценка экономической эффективности.

A.S. Orlov, A.A. Korsantiya

## ASSESSMENT OF FEASIBILITY AND ECONOMIC EFFICIENCY OF THE PRACTICAL IMPLEMENTATION OF THE PROJECT OF A NEW DOMESTIC PRODUCTION OF ANTITUMOR DRUGS IN VARIOUS DOSAGE FORMS

Oncological diseases are among the most common in Russia and in the world, and their treatment requires adequate drug provision. At the same time, the Russian market as a whole, as well as the St. Petersburg market, is dominated by imported antitumor drugs in value terms, the share of which exceeds 76.1%. Although more domestic drugs are purchased in packages, in some cases their share is insignificant, and sometimes equals zero. In this regard, it is relevant to organize the production of antitumor drugs, which are characterized by small volumes of Russian manufacturers.

*The objective of the project* is to assess the economic efficiency of the project for the new production of antitumor drugs in various dosage forms at a Russian pharmaceutical enterprise in St. Petersburg.

*Material and methods.* Reports on the state of cancer care to the population of Russia, data on sales of anticancer drugs in the Russian pharmaceutical market, presented by the analytical company DSM Group, official statistical information. The economic efficiency of the investment project was assessed based on the calculation of net present value, profitability index, payback period and internal rate of return.

*Results and discussion.* In recent years, the need for the use of anticancer drugs has increased in Russia due to the rise in the incidence of cancer in the population. A project has been developed to create a domestic production of 20 names of antitumor drugs in sterile liquid and solid dosage forms, the implementation of which in St. Petersburg will require investment costs in the amount of 1.16 billion rubles.

*Conclusion.* As a result of the assessment, the necessity and economic efficiency of the practical implementation of the project of creating a new domestic production of antitumor drugs in various dosage forms at a Russian pharmaceutical enterprise in the territory of the city of St. Petersburg are substantiated.

*Key words:* russian pharmaceutical market, oncological diseases, import dependence, project of a new domestic production of antitumor drugs in St. Petersburg, assessment of economic efficiency.

В современном мире важной социально-значимой задачей является выявление злокачественных новообразований, занимающих второе место по смертности в России и в мире, уступая только болезням сердца. Совершенствующиеся методы лечения направлены уве-

личить продолжительность жизни пациентов и минимизировать побочные эффекты [1]. В терапии онкологических заболеваний используются противоопухолевые препараты, которые в нашей стране на протяжении последних лет преобладают среди государственных закупок.

В то же время на российском фармацевтическом рынке в стоимостном выражении преобладают импортные противоопухолевые препараты [2]. В связи с этим весьма актуальным является создание нового отечественного производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах [3].

Целью работы является проведение оценки экономической эффективности проекта нового производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии на территории Санкт-Петербурга.

#### Материал и методы

В данной работе были использованы следующие методы: статистический анализ, сравнительный анализ и структурно-логический анализы.

В качестве материалов для исследования были представлены: отчеты о состоянии онкологической помощи [4], данные о продажах противоопухолевых препаратов на российском фармацевтическом рынке, представленные аналитической компанией DSM Group, официальная статистическая информация [5], нормативные правовые акты.

Экономическая эффективность проекта нового производства противоопухолевых препаратов оценивалась на основе расчетов инвестиционных и текущих затрат. Для оценки экономической эффективности всего инвестиционного проекта были рассчитаны 4 оценочных показателя: чистая приведенная стоимость, индекс доходности, окупаемость инвестиционных затрат и внутренняя норма доходности проекта.

#### Результаты и обсуждение

В Российской Федерации в 2022 году было зафиксировано 624,8 тыс. случаев злокачественных заболеваний, выявленных впервые. Прирост данного показателя с 2017 по 2022 год составил 1,1%. В то же время в Санкт-Петербурге в 2022 году было выявлено 27,5 тыс. онкологических заболеваний, что является достаточно высоким показателем для отдельного региона и обусловлено наличием значительного количества специализированных онкологических центров, имеющих современное оборудование для диагностики. В связи с этим в Санкт-Петербурге прирост впервые выявленных онкологических заболеваний оказался выше, чем по всей стране в целом, и составил 4,6% (см. рисунок) [6].

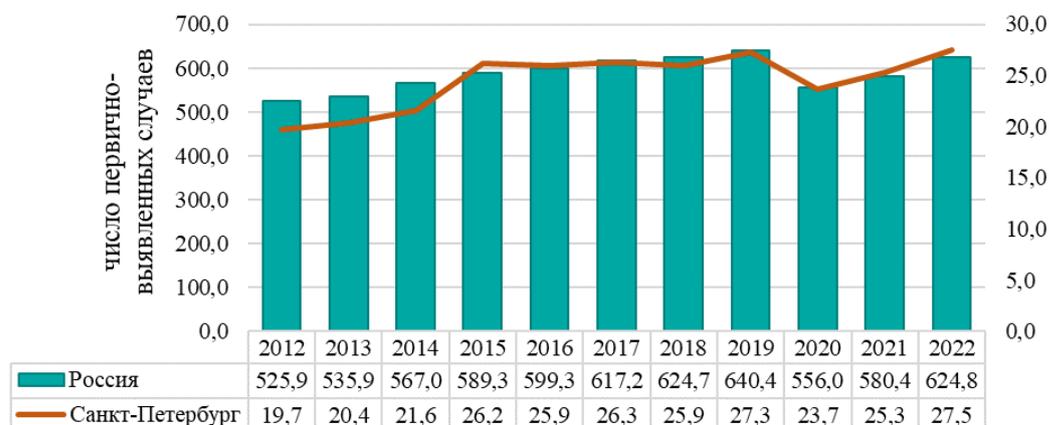


Рис. Динамика выявления онкологических заболеваний за 2012–2022 годы в Российской Федерации и Санкт-Петербурге [4,6]

В России в целом за последние годы количество пациентов с онкологическими заболеваниями возрастает преимущественно в результате совершенствования методов диагностики, негативного влияния окружающей среды и увеличения численности населения, которое характеризуется ведением нездорового образа жизни и наличием вредных привычек [7]. Уменьшение числа онкологически больных в 2020–2021 годах связано со снижением выявляемости заболеваний на фоне ограничительных социальных мер, а также с сокращением числа профилактических осмотров в рамках диспансеризации [8].

Ранее проведенный нами анализ распространенности онкологических заболеваний в

зависимости от различных форм локализации показал, что в Российской Федерации в 2022 году наиболее распространенным является рак кожи, который выявлен у 79,4 тыс. человек (12,7%), на втором месте – рак молочной железы – 77,1 тыс. человек (12,3%) и на третьем – рак предстательной железы – 57,8 тыс. человек (9,2%) [4]. В Санкт-Петербурге наиболее распространенным является рак молочной железы, который выявлен у 3,8 тыс. человек (14,1%), а следующим за ним по распространенности являются рак предстательной железы – 2,5 тыс. человек (9,3%) и рак кожи – 2,4 тыс. человек (8,9%) (табл. 1) [6].

Рассматривая происхождение противоопухолевых препаратов, можно отметить, что

на фармацевтическом рынке России, как и Санкт-Петербурга, в стоимостном выражении значительно преобладает импортная продукция, доля которой в 2023 году составила 67,3% и 76,1% соответственно (табл. 2). Несмотря на достаточно высокую долю отечественных противоопухолевых препаратов, которая составляет на российском фармацевтическом рынке 81,4%, а на рынке Санкт-

Петербурга 75,8%, для дальнейшей реализации политики импортозамещения требуется создание отечественного производства данной группы лекарственных препаратов.

В связи с этим весьма актуальной является разработка проекта создания нового отечественного производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на территории Санкт-Петербурга.

Таблица 1

Наиболее распространенные места локализации злокачественных новообразований, согласно данным по Российской Федерации и Санкт-Петербургу в 2022 году

Локализация новообразований	Российская Федерация		Локализация новообразований	г. Санкт-Петербург	
	Кол-во, тыс. человек	Доля, %		Кол-во, тыс. человек	Доля, %
	624,8	100,0		27,5	100
Кожа (кроме меланомы)	79,4	12,7	Молочная железа	3,8	13,8
Молочная железа	77,1	12,3	Предстательная железа	2,5	9,1
Грехая, бронхи, легкие	57,8	9,2	Кожа	2,4	8,7
Предстательная железа	47,1	7,5	Ободочная кишка	2,2	8,0
Ободочная кишка	44,6	7,1	Грехая, бронхи, легкие	2	7,3
Желудок	33,3	5,3	Желудок	1,5	5,5
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	31,4	5	Лимфатическая и кровеносная ткань	1,5	5,5

Таблица 2

Соотношение долевых показателей продаж отечественных и импортных противоопухолевых препаратов в стоимостном и натуральном объеме в России и Санкт-Петербурге в 2012-2023 гг., %

Регион	Группа противоопухолевых препаратов	Показатель	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Россия	Отечественные	В стоим. выражении	23,1	30,7	30,1	41,4	46,0	41,0	37,7	32,7	32,9	39,1	33,4	32,7
		В натур. выражении	79,2	84,8	84,9	83,8	86,6	84,5	82,3	80,3	79,9	81,9	83,1	81,4
	Импортные	В стоим. выражении	76,9	69,3	69,9	58,6	54,0	59,0	62,3	67,3	67,1	60,9	66,6	67,3
		В натур. выражении	20,8	15,2	15,1	16,2	13,4	15,5	17,7	19,7	20,1	18,1	16,9	18,6
Санкт-Петербург	Отечественные	В стоим. выражении	20,8	28,8	27,6	33,7	46,9	39,0	32,0	28,2	27,3	35,1	28,4	23,9
		В натур. выражении	80,6	85,4	84,9	85,5	88,2	86,2	79,8	74,3	69,9	75,7	78,9	75,8
	Импортные	В стоим. выражении	79,2	71,2	72,4	66,3	53,1	61,0	68,0	71,8	72,7	64,9	71,6	76,1
		В натур. выражении	19,4	14,6	15,1	14,5	11,8	13,8	20,2	25,7	30,1	24,3	21,1	24,2

Источник: рассчитано по данным динамики объемов продаж противоопухолевых препаратов, предоставленными компанией DSM Group.

В результате проведенного анализа распространенности новообразований в разных местах локализации и установления низкой доли отечественной продукции как на российском рынке, так и на рынке Санкт-Петербурга был сделан выбор перечня международных непатентованных наименований (МНН) препаратов, планируемых к производству в рамках данного проекта. Следует отметить, что в проект включались МНН с незначительной долей отечественной продукции, которая иногда даже была равна 0. Помимо этих препаратов были выделены некоторые МНН, такие как Метотрексат, Гемцитабин, Сунитиниб и Доцетаксел, имеющие достаточно высокую долю среди отечественных производителей,

их выбор был обусловлен широким спектром действия, что является значительным преимуществом этих препаратов по сравнению с аналогами [10]. Выбор Фулвестранта был связан с высокой степенью выявляемости опухоли молочной железы и удобством применения его лекарственной формы в преднаполненных шприцах.

Полный перечень МНН, препаратов, планируемых к производству в рамках проекта, текущее долевое соотношение между отечественной и импортной продукцией на российском рынке для каждого из них, а также область применения по локализации злокачественных новообразований (ЗНО), представлен в табл. 3.

Соотношение долей отечественной и импортной продукции в 2023 г. на российском рынке и область применения по локализации злокачественных новообразований среди МНН противоопухолевых препаратов, планируемых к производству

МНН	Импортные ЛП		Отечественные ЛП		Область применения по локализации ЗНО
	Доля в стоим. выраж., %	Доля в натур. выраж., %	Доля в стоим. выраж., %	Доля в натур. выраж., %	
Метотрексат	72,9 (85,9) *	65,2 (84,9)	27,1 (14,1)	34,8 (15,1)	Лимфатическая и кровяная ткани, кости, молочная железа, легкие, мочевой пузырь, шейка матки, яичники, голова, шея
Трипторелин	96,8 (99,4)	91,5 (98,6)	3,2 (0,6)	8,5 (1,4)	Тело и шейка матки, предстательная железа
Гемцитабин	25,9 (26,6)	26,2 (31,7)	74,1 (73,4)	73,8 (68,3)	Яички, молочная железа, яичники, легкие, поджелудочная железа, мочевой пузырь
Винорелбин	94,7 (98,1)	89,0 (95,3)	5,32 (1,9)	11,0 (4,7)	Молочная железа, легкие
Фулвестрант	25,3 (12,3)	21,1 (17,4)	74,7 (87,7)	78,9 (82,6)	Молочная железа
Доцетаксел	14,2 (18,8)	13,7 (9,1)	85,8 (81,2)	86,3 (90,9)	Молочная железа, легкие, голова, шея, яичники, предстательная железа, желудок
Эверолимус	33,4 (47,3)	75,5 (88,5)	66,6 (52,7)	24,5 (11,5)	Почки, молочная железа, поджелудочная железа
Пеметрексед	16,4 (6,7)	1,98 (0,1)	83,7 (93,3)	98,0 (99,9)	Легкие
Эрибулин	84,6 (85,8)	80,3 (81,7)	15,4 (14,2)	19,7 (18,3)	Молочная железа, липосаркома
Нилотиниб	93,8 (99,8)	88,2 (99,7)	6,2 (0,2)	11,3 (0,3)	Лимфатическая и кровяная ткань
Азацитидин	96,6 (96,3)	91,9 (91,8)	3,4 (3,71)	8,1 (8,20)	Лимфатическая и кровяная ткань
Апрепитант	100,0 (100,0)	100,0 (100,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	Молочная железа
Леналидомид	98,9 (98,8)	97,9 (97,6)	1,1 (1,2)	2,1 (2,4)	Лимфатическая и кровяная ткань
Цетрореликс	100,0 (100,0)	100,0 (100,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	Яичники
Сорафениб	31,7 (98,7)	34,6 (99,5)	68,3 (1,3)	65,4 (0,5)	Печень, почки, щитовидная железа
Сунитиниб	11,0 (1,9)	7,9 (0,4)	89,0 (98,1)	92,1 (99,6)	Почки, желудок, поджелудочная железа
Лапатиниб	91,4 (100,0)	85,4 (100,0)	8,6 (0,0)	14,6 (0,0)	Молочная железа
Вандетаниб	100,0 (100,0)	100,0 (100,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	Щитовидная железа
Трабектедин	100,0 (100,0)	100,0 (100,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	Яичники, кости
Темсиrolimus	100,0 (100,0)	100,0 (100,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	Почки
Все МНН:	67,3 (76,1)	18,6 (24,2)	32,7 (23,9)	81,4 (75,8)	-

\* В скобках приведены значения по г. Санкт-Петербургу.

Включенные препараты или названия в производственную программу для изготовления МНН препаратов планируется выпускать в разных лекарственных формах: в жидкой стерильной и твердой лекарственной формах, а также в преднаполненных шприцах, что обусловлено наибольшей эффективностью их применения.

Для планирования объемов выпуска лекарственных препаратов производители опирались на объем продаж противоопухолевых средств на российском рынке и на уровень конкуренции, достигнутой для каждого МНН. Для препаратов с низкой конкуренцией был определен процент доли рынка, который планируется занять в начале производства и увеличивать эту долю постепенно на 2-3% ежегодно до 2028 года (Азацитидин, Трипторелин, Эрибулин, Метотрексат, Фулвестрант, Апепитант, Вандетаниб, Лапатиниб, Нилотиниб, Сорафениб, Сунитиниб, Эверолимус). Для препаратов с высокой конкуренцией (Винорелбин, Леналидомид, Цетрореликс, Трабектедин, Темсиrolimus, Доцетаксел, Пеметрексед и Гемцитабин) этот прирост принят равным 1% [11].

Производственная программа противоопухолевых препаратов по выбранным МНН в натуральных показателях с учетом наращивания производственной мощности до 2028 года в результате активного продвижения на российском рынке и благодаря участию в государственных закупках представлена в табл. 4 [9].

Таблица 4  
Производственная программа выпуска противоопухолевых препаратов по МНН на 2024-2028 гг.

МНН	Год				
	2024	2025	2026	2027	2028
	Сумма, тыс. упак.				
Жидкие лекарственные формы					
Азацитидин	0,6	1,1	1,7	2,3	2,9
Винорелбин	1,5	3,0	4,5	5,9	7,4
Гемцитабин	3,3	6,6	9,8	13,1	16,4
Доцетаксел	3,4	6,8	10,2	13,6	17,0
Пеметрексед	0,6	1,3	1,9	2,5	3,2
Темсиrolimus	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Трабектедин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Трипторелин	8,5	17,0	25,5	34,0	42,5
Цетрореликс	0,3	0,5	0,8	1,0	1,3
Эрибулин	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5
Предварительно наполненные шприцы					
Метотрексат	89,1	178,2	267,3	356,4	445,6
Фулвестрант	2,5	5,1	7,6	10,1	12,7
Твердые лекарственные формы					
Апрепитант	2,3	4,5	6,8	9,1	11,3
Вандетаниб	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2
Лапатиниб	0,2	0,3	0,5	0,6	0,8
Леналидомид	0,4	0,9	1,3	1,8	2,2
Нилотиниб	0,3	0,5	0,8	1,0	1,3
Сорафениб	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0
Сунитиниб	0,5	0,9	1,4	1,8	2,3
Эверолимус	2,2	4,5	6,7	8,9	11,2
Общий итог...	117,5	235,1	352,6	470,1	587,7

Для определения объемов продаж МНН препаратов, планируемых к производству и включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в денежном выражении учитывались действующие зарегистрированные цены, представленные в государственном реестре лекар-

ственных средств. Поскольку увеличение зарегистрированных цен на ЖНВЛП допускается не выше уровня инфляции, то при их определении на последующие годы был использован прогнозный показатель уровня инфляции [12].

Для реализации проекта планируется задействовать производственный участок площадью 3000 м<sup>2</sup>. Этот участок окружен коридором контролируемого класса чистоты К и включает 3 технологические линии для производства: линия преднаполненных шприцев и лиофилизатов и линия твердых лекарственных форм, которые включают в себя комплекс чистых помещений с классами чистоты D, C и выделенными изолятором зонами класса А, а также ряд помещений контролируемого класса чистоты К.

На линии преднаполненных шприцев основным технологическим оборудованием является линия по наполнению и укупорке шприцев. На линии лиофилизатов процесс начинается с приготовления раствора в реакторах, по наполнению флаконов на линии наполнения и предукупорки, после чего следует процесс лиофилизации в лиофильных машинах. Твердые лекарственные формы проходят процесс грануляции в высокоскоростном смесителе-грануляторе, сушка гранул – в установке с псевдооживленным слоем, таблетирование ведут в роторном таблет-прессе, покрытие оболочкой осуществляют в коатере. На каждом этапе попутно ведется отбор проб для внутрипроизводственного контроля.

Наибольшая сумма инвестиционных затрат планируется на первоначальном этапе реализации проекта и составляет 1,16 млрд. руб., сумма складывается из капитальных вложений и нематериальных активов, связанных с лицензированием производства и регистрацией лекарственных препаратов. Капитальные вложения формируются из затрат на строительные работы в здании для фармацевтического производства и отделку производственных помещений под стандарт GMP (994,8 млн. руб.), затраты на основное технологическое оборудование (90,2 млн. руб.) и прочие вложения, включая затраты на охрану окружающей среды (72,25 млн. руб.). По мере реализации проекта требуется осуществление вложений в формирование оборотного капитала, связанных с постепенным увеличением объема выпускаемой продукции. Общая сумма инвестиционных затрат на реализацию проекта приведена в табл. 5.

Помимо инвестиционных затрат потребуются осуществление текущих затрат, которые были рассчитаны на весь период реализации проекта и которые включают в себя затраты на приобретение активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, упаковоч-

ных материалов, энергозатрат, затрат на персонал и амортизационные отчисления. Результаты расчета текущих затрат представлены в табл. 6.

Общая сумма затрат на персонал включала в себя фонд оплаты труда, страховые взносы во внебюджетные фонды и прочие затраты, состоящие из затрат на привлечение персонала, затраты на нематериальное стимулирование трудовой деятельности персонала, на повышение квалификации и обучение, а также затрат на охрану труда (табл. 7).

Таблица 5

Наименование элементов инвестиционных затрат	Величина затрат по годам, млн. руб.					
	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Капитальные затраты	1157,25	–	–	–	–	–
Оборотный капитал	–	155,73	189,99	227,95	263,65	297,08
Нематериальные активы	2,79	–	–	–	–	–
Итого...	1160,04	155,73	189,99	227,95	263,65	297,08

Таблица 6

Наименование элементов текущих затрат	Сумма затрат, млн. руб.				
	2024	2025	2026	2027	2028
Материальные затраты:	14,5	29,0	44,7	59,2	72,5
сырье и основные материалы	2,4	4,9	7,3	9,8	12,2
вспомогательные материалы	12,0	24,1	37,3	49,3	60,3
энергетические ресурсы	0,01	0,03	0,04	0,05	0,06
Затраты на производственный персонал	81,3	85,2	88,8	92,6	96,6
Амортизационные отчисления	8,9	7,3	7,3	7,3	7,3
Прочие затраты	33,6	33,6	33,6	33,6	33,6
Итоговая сумма текущих затрат...	138,3	155,2	174,4	192,7	210,0

Таблица 7

Наименование затрат	Величина затрат по годам, млн. руб.				
	2024	2025	2026	2027	2028
Фонд оплаты труда	42,66	45,65	48,39	51,29	54,37
Страховые взносы во внебюджетные фонды	12,80	13,69	14,52	15,39	16,31
Прочие затраты на персонал:	8,87	7,33	7,33	7,33	7,33
затраты на привлечение персонала, в том числе на аутсорсинг	7,25	6,32	6,32	6,32	6,32
затраты на мотивацию и стимулирование труда персонала	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77
затраты на повышение квалификации и обучение персонала	0,53	0,08	0,08	0,08	0,08
затраты на охрану труда	0,32	0,17	0,17	0,17	0,17
Итого...	64,33	66,67	70,23	74,01	78,01

Для оценки экономической эффективности создания нового проекта производства противоопухолевых средств был рассчитан комплекс оценочных показателей, которые свидетельствуют о значимых экономических результатах. Чистая прибыль должна возрасти с 324,6 млн. рублей до 2,3 млрд. рублей. Кроме того, существенно возрастут показатели эффективности использования производственных ресурсов. Фондоотдача к 2028 году должна существенно превысить 1, а оборачиваемость оборотных средств увеличится почти в 3 раза (табл. 8).

Для оценки экономической эффективности всего инвестиционного проекта были рассчитаны традиционные 4 показателя, которые подтверждают целесообразность практической реализации проекта (табл. 9).

Таблица 8  
Показатели оценки экономической эффективности нового производства противоопухолевых препаратов

Показатели	Единицы измерения	2024	2025	2026	2027	2028
Чистая прибыль	млн. руб.	324,6	901,0	1268,0	1906,2	2305,3
Фондоотдача	руб./руб.	0,49	1,02	1,57	2,15	2,76
Коэффициент оборачиваемости оборотных средств за год	–	3,49	5,93	7,63	9,04	10,29
Длительность одного оборота оборотных средств	день	103,04	60,73	47,16	39,83	35,00

Таблица 9  
Показатели оценки экономической эффективности инвестиционного проекта

Показатели	Единицы измерения	Результат
Чистая приведенная стоимость	млн. руб.	2770,9
Индекс доходности	–	3,39
Срок окупаемости инвестиционных затрат	лет	2,65
Внутренняя норма доходности	%	59,93

Это подтверждается тем, что чистая приведенная стоимость является положительной, а индекс доходности существенно превосходит 1. Окупаемость инвестиционных затрат наступит через 2,65 года. Внутренняя норма доходности проекта составляет 59,93% и значительно превышает доходность от альтернативных вариантов вложений капитала.

### Заключение

В условиях высокой импортозависимости и непростой геополитической ситуации для повышения доступности противоопухолевых препаратов для населения был разработан проект отечественного производства в одной из особых экономических зон города Санкт-Петербурга, который нацелен на выпуск 20 наименований противоопухолевых препаратов в виде лиофилизатов и растворов для инъекций, предварительно наполненных шприцев и твердых лекарственных форм. В связи с постепенным увеличением производственных мощностей прибыль от реализации продукции в течение пятилетнего периода должна возрасти с 324 млн. до 2,3 млрд. рублей. Результаты расчета оценочных показателей эффективности подтверждают целесообразность практической реализации данного проекта, поскольку чистая приведенная стоимость окажется положительной, индекс доходности превысит 1, срок окупаемости составит 2,65 года при внутренней норме доходности, равной 59,93%. Реализация проекта производства противоопухолевых препаратов позволит не только окупить затраты и получить прибыль, но и позволит повысить долю отечественных препаратов на российском рынке, обеспечить граждан Российской Федерации, страдающих онкологическими заболеваниями, жизненно необходимыми противоопухолевыми препаратами.

### Сведения об авторах статьи:

**Орлов Александр Сергеевич** – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой экономики и управления ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А. E-mail: alexander.orlov@pharminnovtech.com.

**Корсагния Анастасия Алексеевна** – магистрант 2 года обучения кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А. E-mail: palagina.anastasiya@spcru.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный проект от 14 декабря 2018 г. «Борьба с онкологическими заболеваниями» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://onco-life.ru/> (дата обращения: 23.03.2024).
2. Фармацевтический рынок России. Итоги 2023 г.: аналитический отчет. – М.: АО «ГРУППА ДСМ», 2024. – 128 с.
3. Орлов, А.С. Фармацевтический рынок: проблемы и перспективы / А.С. Орлов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2014. – № 9. – С.12-21.
4. Каприна, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – С. 1-24.
5. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 11.03.2024).
6. Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 N 21-рп (ред. от 30.10.2019) «Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019-2024 годы» // Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга. URL: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 11.03.2024).
7. Петрухина, И.К. Реализация противоопухолевых лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка Российской Федерации / И.К. Петрухина, Т.К. Рязанова, Е.П. Гладунова, А.М. Лазарев, А.А. Кривова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 619-629.
8. Моисеенко, В.М. Справочник. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / В.М. Моисеенко, Н.М. Волков. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ. – 2014. – С. 53-55.

9. Палагина, А.А. Тенденции в лечении и профилактике онкологических заболеваний в России и мире / А.А. Палагина // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 01.03.23 – 11.04.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – СПб.: СПХФУ. – 2023. – С.572-579.
10. Романов, Б.К. Противоопухолевые препараты / Б.К. Романов, Н.Б. Дмитриева, Т.А. Зацепилова // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 3. – С.146-150.
11. Орлов, А.С. Оценка уровня концентрации продаж в рамках процесса разработки стратегических решений в области ценообразования на лекарственные препараты / А.С. Орлов // Медико-фармацевтический журнал «Пuls». – 2022. – Т.24, № 12. – С.61-66.
12. Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144190/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144190/) (дата обращения: 14.03.2024).

## REFERENCES

1. Federal'nyj proekt ot 14 dekabrya 2018 g. «Bor'ba s onkologicheskimi zabolovaniyami» («Fight against oncological diseases»). Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. URL: <https://onco-life.ru/> (Accessed: 23.03.2024). (In Russ).
2. Farmatsevticheskii rynek Rossii. Itogi 2023 g.: analiticheskii otchet. (The pharmaceutical market of Russia. Results of 2023: analytical report). Moscow: JSC «DSM GROUP», 2024:12. (In Russ).
3. Orlov A.S. Farmatsevticheskii rynek : problemy i perspektivy (Pharmaceutical market : problems and prospects). Novaya apteka. Effektivnoe upravlenie. 2014;(9):12-21. (In Russ).
4. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu (The state of oncological care for the population of Russia in 2022). Moskva: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2022;(1):1-24. (In Russ).
5. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (Federal State Statistics Service). URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Accessed: 11.03.2024). (In Russ).
6. Rasporyazhenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 28.06.2019 N 21-rp (red. ot 30.10.2019) «Ob utverzhdenii Regional'noi programmy Sankt-Peterburga «Bor'ba s onkologicheskimi zabolovaniyami» na 2019-2024 gody» (Order of the Government of St. Petersburg dated 06/28/2019 No. 21-rp (ed. dated 30.10.2019) «On approval of the Regional Program of St. Petersburg «Fight against oncological diseases» for 2019-2024»). Komitet po zdavookhranenyu Sankt-Peterburga. URL: <https://www.consultant.ru/> (Accessed:11.03.2024). (In Russ).
7. Petrukina I.K., Ryazanova T.K., Gladunova E.P., Lazarev A.M., Krivova A.A. Sales of antitumor drugs in the retail segment of the Russian pharmaceutical market. Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2023;16(4):619-629. (In Russ.)
8. Moiseenko V. M., Volkov N. M. Spravochnik. Lekarstvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei (Handbook. Medicinal treatment of malignant tumors). St. Petersburg: Center of TOMM. 2014;(1): 53-55. (In Russ).
9. Palagina A.A. Trends in the treatment and prevention of oncological diseases in Russia and the world. Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XIII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, 01.03.23 – 11.04.23 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. St. Petersburg: SPCPU. 2023;(1): 572– 579. (In Russ).
10. Romanov B.K., Dmitrieva N.B., Zatsepilova T.A. The antitumoral medications. Russian Medical Journal. 2018; 24(3): 146-150.
11. Orlov A.S. Assessment of the level of sales concentration in the framework of the development of strategic decisions in the field of pricing for drugs. Medico-pharmaceutical journal «Pulse». 2022;24(12):61-66. (In Russ).
12. Prognoz dolgosrochnogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda (Forecast of the long-term socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2030). URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144190/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144190/) (Accessed: 14.03.2024). (In Russ).

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 617.735-053.2

© И.А. Гндоян, Н.А. Адельшина, 2024

И.А. Гндоян, Н.А. Адельшина

### **ДВУСТОРОННИЕ РЕТИНАЛЬНЫЕ ГЕМОРРАГИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С ИНТРАНАТАЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)** *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград*

Ретинальные геморрагии (РГ) – частое явление, наблюдаемое у новорожденных детей после естественных, особенно травматичных, родов. Ретинальные геморрагии у младенцев различаются морфологическими характеристиками, локализацией, выраженностью, вовлечением фовеальной ямки и зрительного нерва, скоростью рассасывания, отдаленными последствиями. Длительная резорбция РГ может стать амблиогенным фактором, вызвать фиброзные изменения в сетчатке и, как следствие, снижение зрительных функций. Продемонстрирован клинический случай 2-летнего наблюдения за пациенткой, перенесшей интранатальную механическую травму. В периоде новорожденности у ребенка были зарегистрированы РГ средней степени тяжести с вовлечением фовеа на обоих глазах с полной резорбцией кровоизлияний к 3 месяцам. При оценке офтальмологического статуса в возрасте ребенка двух лет неблагоприятных последствий РГ не установлено.

**Ключевые слова:** ретинальные геморрагии, новорожденный, травматичные роды.

I.A. Gndoyan, N.A. Adelshina

### **BILATERAL RETINAL HEMORRHAGES IN A NEWBORN CHILD WITH AN INTRANATAL MECHANICAL INJURY (A CLINICAL CASE)**

Retinal hemorrhages (RH) are common in newborns after natural, especially traumatic, labor. RH in infants differ in morphological characteristics, localization, severity, involvement of the fovea zone and optic nerve, time of desorption, and long-term consequences. Long-term desorption of RH is estimated as amblyogenic factor, which can cause fibrotic changes in the retina, and, as a result, a decrease in visual functions. The paper presents a clinical case of a 2-year follow-up of a patient with an intrapartum mechanical injury. In early neonatal period little female patient had moderate grade of RH with fovea involvement in both eyes with complete resorption of hemorrhages by 3 months. An assessment of ophthalmological status at the age of two y.o. did not show adverse effects of RH.

**Key words:** retinal hemorrhage, newborn, traumatic labor.

Ретинальные геморрагии (РГ) у новорожденных доношенных детей являются довольно частой офтальмоскопической находкой [1-3].

Предметом изучения многих исследователей являются такие аспекты, как частота встречаемости, связь с течением родов или другими состояниями в период новорожденности (неонатальные коагулопатии, геморрагическая болезнь новорожденных, септические состояния и др.), морфологические характеристики геморрагий (размер, количество, глубина локализации, билатеральность), особенности регресса, отдаленные последствия [1,3-5].

Большинство исследователей основным фактором риска возникновения РГ считают травматичные роды естественным путем (затяжные, стремительные с дополнительным акушерским пособием в виде наложения щипцов или вакуум-экстракции) [1-3,6-8]. Помимо механической интранатальной травмы гипоксическое поражение ЦНС также может привести к появлению кровоизлияний на глазном дне [2].

Характерные признаки РГ, выявляемые офтальмоскопически, помогают определить глубину их залегания в слоях сетчатки. Выде-

ляют несколько типов кровоизлияний в сетчатку, различающихся по внешнему виду и локализации.

Преретинальные геморрагии находятся между задней гиалоидной мембраной и внутренней пограничной мембраной сетчатки, часто имеют форму «лодочки» («boat-shape» в англоязычных источниках). Ретинальные геморрагии в слое нервных волокон сетчатки выглядят как языки пламени («flame-shaped»), или штрихи у диска зрительного нерва. Интратретинальные кровоизлияния имеют вид точек или пятен округлой формы («dot and blot») различного размера. Субнейроэпителиальные геморрагии находятся между нейроэпителием и пигментным эпителием сетчатки. Они отличаются насыщенным ярким красным цветом и нечеткими контурами. Субпигментэпителиальные кровоизлияния локализируются между пигментным эпителием и мембраной Бруха, имеют темно-красный, ближе к черному, цвет и четкие контуры.

Выраженность геморрагических проявлений на глазном дне у новорожденных в зависимости от количества РГ может быть отнесена к трем степеням градаций: легкой, сред-

ней и тяжелой [8]. К РГ легкой степени относятся ситуации, при которых офтальмоскопически выявляются немногочисленные, не более 10, небольшие, менее 1 диаметра диска зрительного нерва, геморрагии. К РГ средней степени – 10-30 геморрагий более крупных размеров, к РГ тяжелой степени – множественные, числом больше 30, сливающиеся между собой геморрагии.

Исследователи данной проблемы были практически единодушны в том, что наиболее часто у новорожденных встречаются РГ легкой и средней степеней, при этом процесс нередко носит двусторонний характер [1,2,8]. Большинство их отмечали локализацию РГ в центральных и парацентральных отделах глазного дна как наиболее частую [1,2,6,8]. Преимущественное расположение РГ в слоях сетчатки многими авторами оценивалось по-разному. Наиболее часто, в 87,5%, интратетинальные формы РГ выявлялись в исследованиях Киреевой В.А., Бржеского В.В. [2] и P.Watts с соавт. [8]. В исследовании Коголевой Л.В. и Демченко Е.Н. серии случаев РГ зафиксировано преобладание преретинальных геморрагий (67%) [1]. По данным N. Callaway и соавт. чаще других (в 48% случаев) регистрируются кровоизлияния в слое нервных волокон [6]. Нередко отмечается сочетание различных видов геморрагий [1].

Присутствие в офтальмоскопической картине пятен Рота (кровоизлияния с белым центром), преретинальной и глубокой локализаций (субнейроэпителиальная и субпигментэпителиальная) РГ, больших по размерам и множественных РГ, а также вовлечение в процесс зрительного нерва и фовеа, вкуче с билатеральностью, расценивается исследователями как тяжелая, прогностически сомнительная или неблагоприятная ситуация, требующая тщательного мониторинга [1,2,5]. В оценке эволюции РГ у новорожденных детей авторы отмечают самопроизвольный регресс кровоизлияний легкой и средней степеней в течение 2 недель [2,8], а в случае тяжелых форм – более длительную резорбцию (до нескольких недель) с риском развития амблиопии, формирования интра- и эпиретинального фиброзов, изменения витреоретинального интерфейса и снижения зрительных функций [1].

В качестве медикаментозной терапии тяжелых форм РГ были предложены инстилляцией метилэтилпиридинола 1% и парабульбарные инъекции проурокиназы рекомбинантной [1].

**Клинический случай.** Пациент И., девочка, родилась в сроке 40 недель от вторых

своевременных стремительных родов. Продолжительность 1 периода родов – 3 часа 10 минут, 2 периода – 15 минут. Вес ребенка при рождении 3600 грамм, окружность головы – 35 см. Оценка по шкале Апгар 1 минута – 5 баллов, 5 минут – 6 баллов, 10 минут – 7 баллов. В постнатальном диагнозе фигурировали такие состояния, как синдром нарушения мышечного тонуса, умеренная асфиксия при рождении, неонатальная желтуха, левосторонняя кривошея, кровоизлияния под кожу новорожденного с выраженной гематомой лица и век. В родильном доме пациентке выполнялись внутримышечные инъекции викасола.

Первое обследование офтальмолога было проведено в 10-дневном возрасте ребенка (наружный осмотр, биомикроскопия переднего сегмента и оптических сред глаза, осмотр глазного дна методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии в условиях миопии, достигнутого инстилляцией 0,1% раствора атропина сульфата). Для более детальной визуализации и облегчения мониторинга клинической ситуации была выполнена фоторегистрация глазного дна на ретинальной камере RetCam-Shuttle (Retcam, США). Выявлены множественные (15 на правом и 29 на левом глазу) кровоизлияния округлой формы в виде пятен диаметром от точечных до  $\frac{1}{2}$  диаметра диска, локализующиеся интратетинально в центральной, парацентральной и периферической зонах глазного дна и в фовеальной ямке на обоих глазах. Кроме того, на правом глазу выявлено 2 преретинальных кровоизлияния, а на левом глазу 2 кровоизлияния с белым центром (рис. 1).

По выраженности геморрагических проявлений состояние ребенка было отнесено к средней степени тяжести. Учитывая двустороннее вовлечение фовеа, прогнозируемое длительное (в соответствии со степенью выраженности и локализации) рассасывание РГ и возможное развитие в связи с этим депривации фоторецепторов, были назначены инстилляцией раствора метилэтилпиридинола 1% 6 раз в день. При повторном осмотре через 14 дней отмечалась положительная динамика: заметный регресс РГ по числу и площади, в том числе и фовеальной локализации, но сохранялись преретинальные геморрагии (рис. 2).

В возрасте 3-х месяцев РГ полностью разрешились. При последующих осмотрах ребенка в возрасте 1 года и в 2 года признаков снижения зрительных функций и гетерофории не было выявлено. Офтальмоскопически отмечалась полная резорбция ретинальных кровоизлияний (рис. 3).



Рис. 1. Глазное дно правого и левого глаза при осмотре ребенка в возрасте 10 дней. Множественные РГ в различных зонах глазного дна, в том числе в фовеальной ямке.



Рис. 2. Глазное дно правого и левого глаза при осмотре ребенка в возрасте 4-х недель. Частичный регресс РГ

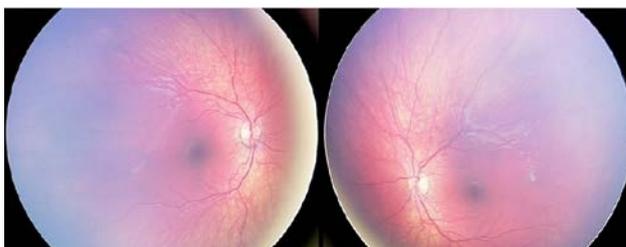


Рис. 3. Глазное дно правого и левого глаза при осмотре ребенка в возрасте 2-х лет. Полная резорбция РГ

### Обсуждение

Описанный клинический случай ребенка с РГ с вовлечением в процесс фовеальной ямки отличается нечастым механизмом интранатальной травмы (быстрое сильное сжатие и последующая быстрая декомпрессия головки плода в коротком потужном периоде), двусторонностью поражения и благоприятным исходом, несмотря на среднюю степень выраженности геморрагических проявлений на глазном дне. Изменения на сетчатке выявлены в периоде новорожденности в возрасте ребенка 10 дней. Прослеживается связь с факторами риска развития РГ (травматичные роды, стремительный 15-минутный второй период родов, постнатальная гипоксия). Множественные и достаточно крупные РГ, локализующиеся интравитреально в центральной и парацентральной зонах глазного дна обоих глаз, частично рассосались в течение 3-х недель. Преретинальные геморрагии резорбировались через 6 недель, а полностью геморрагический синдром разрешился к трехмесячному возрасту ребенка. Положительная динамика развивалась под влиянием местной терапии раствором метилэтилпиридинола в инстилляциях. При осмотрах ребенка в возрасте

1 год и 2 года признаков нарушения зрительных функций и бинокулярного взаимодействия не было выявлено, на глазном дне отмечалась полная резорбция РГ. В дальнейшем планируется наблюдаться у офтальмолога, контроль зрительных функций и рефрактогенеза, а также исследование ретиальной архитектоники с помощью оптической когерентной томографии сетчатки для исключения отдаленных последствий, перенесенных в периоде новорожденности РГ с вовлечением фовеальной ямки на обоих глазах.

### Выводы

Учитывая частую распространенность, связь с интранатальной механической травмой и гипоксическими состояниями в раннем постнатальном периоде у новорожденных из группы риска, целесообразно проведение офтальмологического скрининга с целью выявления РГ. Глубокие и обширные кровоизлияния, захватывающие фовеа, обладают амблиогенностью, а также могут привести к развитию преретинального и интравитреального фиброзов. Выявленные пациенты с РГ нуждаются в длительном диспансерном наблюдении офтальмологом для контроля состояния и мониторинга развития зрительных функций.

### Сведения об авторах статьи:

**Гидоян Ирина Асатуровна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. E-mail: irina.gndoyan@mail.ru.

**Адельшина Надия Анверовна** – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. E-mail: nadadel@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коголева, Л.В. Клинические проявления и исходы ретинальных кровоизлияний у младенцев: исследование серии случаев / Л.В.Коголева, Е.Н.Демченко // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 133-137.
2. Киреева, В.А. Кровоизлияния в сетчатку у новорожденных. Клинические особенности и факторы риска/ В.А. Киреева, В.В.Бржеский // Российская детская офтальмология. – 2023. – № 4 – С. 45-53.
3. Молчанова, Е.В. Селективный скрининг по выявлению офтальмопатологии у доношенных новорожденных: автореф. дис....канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
4. Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns/ M. Emerson [et al.] // Ophthalmology. – 2001. – V.108, № 1. – P.36-39.
5. Ретинальные кровоизлияния новорожденных в аспекте геморрагической болезни новорожденных / Киреева В.А. [и др.] // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» / под ред. В.А. Волчкова. – СПб. – 2023. – С. 137-139.
6. Retinal and optic nerve hemorrhages in the newborn infant: one-year results of the newborn eye screen test study /N. Callaway [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol.123, № 5. – P. 1043-1052.
7. Birth-related retinal hemorrhages in healthy full-term newborns and their relationship to maternal, obstetric, and neonatal risk factors/Q Zhao [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – Vol.253, № 7. – P.1021-1025.
8. Newborn retinal hemorrhages: a systematic review/ P Watts [et al.] // JAAPOS. – 2013. – Vol.17, № 1. – P.70-78.

## REFERENCES

1. Kogoleva L.V., E.N Demchenko Clinical manifestations and outcomes of retinal hemorrhages in infants. A case series. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018; 17(2):133-137. (in Russ) doi:10.15690/vsp.v17i2.1879
2. Kireeva V.A., Brzheskii V.V. Retinal hemorrhages in newborns. Clinical features and risk factors. Russian ophthalmology of children. 2023;4:45-53. (in Russ) doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-45-53
3. Molchanova E.V. Selektivnyi skринing po vyuyavleniyu oftal'mopatologii u donoshennykh novorozhdennykh (Selective screening for the detection of ophthalmopathology in full-term newborns): avtoref. dis....kand. med. nauk. Moscow, 2008:26. (in Russ)
4. Emerson M. [et al.] Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. Ophthalmology. 2001;108(1):36-39. doi:10.1016/s0161-6420(00)00474-7 (in Engl)
5. Kireeva V.A. [et al.]. Retinal hemorrhages of newborn in the aspect of hemorrhagic disease of newborn (Retinal hemorrhages of newborns in the aspect of hemorrhagic disease of newborns). Innovatsionnye tekhnologii diagnostiki i lecheniya v mnogoprofil'nom meditsinskom stacionare. Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 30-letiyu so dnya obrazovaniya SPb GBUZ «Gorodskaya mnogoprofil'naya bol'nitsa № 2». Pod redaktsiei V.A. Volchkova. Sankt-Peterburg, 2023:137-139. (in Russ)
6. Callaway N. [et al.] Retinal and optic nerve hemorrhages in the newborn infant: one-year results of the newborn eye screen test study. Ophthalmology. 2016;123(5):1043-1052. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.004 (in Engl)
7. Zhao Q. [et al.] Birth-related retinal hemorrhages in healthy full-term newborns and their relationship to maternal, obstetric, and neonatal risk factors//Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015;253(7):1021-1025. doi:10.1007/s00417-015-3052-9 (in Engl)
8. Watts P. [et al.] Newborn retinal hemorrhages: a systematic review. J.AAPOS. 2013;17(1):70-78. doi:10.1016/j.jaapos.2012.07.012 (in Engl).

УДК 616-089.8

© Коллектив авторов, 2024

О.В. Галимов, В.О. Ханов, К.В. Насырова, Д.О. Галимов, Т.Р. Ибрагимов  
**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ  
 ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ  
 ПРИ РЕСТРИКТИВНОМ ТИПЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

*Цель работы* – поиск эффективного метода диагностики рисков рецидива ожирения после бариатрических операций путем измерения уровня грелина в сыворотке крови пациентов с морбидным ожирением.

*Материал и методы.* Проанализированы результаты изменения уровня грелина в сыворотке крови у 23 пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрические операции.

*Результаты.* Нами было установлено, что между индексом массы тела и уровнем грелина в крови присутствует обратная коррелятивная связь. В случае похудения и снижения веса тела в организме происходит рост секреции грелина и, наоборот, его концентрация резко снижается при повышении массы тела.

*Заключение.* О благоприятном течении послеоперационного периода и минимальных рисках при рестриктивном типе операции можно судить при значении грелина от 350 пкг/мл и выше. Если концентрация данного пептидного гормона в крови будет менее 350 пкг/мл, то имеет место риск рецидива ожирения у пациента. В этом случае бариатрическую операцию дополняют шунтирующим компонентом.

**Ключевые слова:** бариатрическая операция, грелин.

O.V. Galimov, V.O. Khanov, K.V. Nasyrova, D.O. Galimov, T.R. Ibragimov  
**PROGNOSTIC METHOD FOR THE RESULTS  
 OF SURGICAL TREATMENT FOR MORBID OBESITY  
 DURING RESTRICTIVE BARIATRIC SURGERY**

*The purpose of the work* is to find an effective method for diagnosing the risks of relapse of obesity after bariatric surgery by measuring the level of ghrelin in the blood serum of patients with morbid obesity.

*Material and methods.* The results of changes in serum ghrelin levels in 23 patients with morbid obesity after bariatric surgery were analyzed.

*Results.* We found that there is an inverse correlative relationship between body mass index and the level of ghrelin in the blood. In case of weight loss and reduction of body weight, the secretion of ghrelin increases. And, conversely, its concentration decreases sharply with increasing body weight.

*Conclusion.* A favorable course of the postoperative period and minimal risks with a restrictive type of operation can be determined when the ghrelin level is 350 p<sub>kg</sub>/ml and more. If the concentration of this peptide hormone in the blood is less than 350 p<sub>kg</sub>/ml, there is a risk of relapse of obesity in the patient. In this case, bariatric surgery is supplemented with a bypass component.

*Key words:* bariatric surgery, ghrelin.

Эксперты ВОЗ на основе многолетних наблюдений пришли к выводу о том, что в развитых странах мира проживает не менее 33,3% населения с избыточной массой тела, в том числе с подтвержденным диагнозом морбидное ожирение. Врачи разных стран и представители научного медицинского сообщества всерьез обеспокоены стремительным ростом больных ожирением. Ожирение II и III степеней создает серьезную угрозу для жизни и здоровья человека. Сердечно-сосудистая система организма на этих стадиях ожирения работает фактически на износ. А сами больные, как показывает практика, уже не в состоянии самостоятельно справиться с этой проблемой. Они нуждаются в помощи узкоспециализированных врачей, нередко им требуется оперативное вмешательство. В настоящее время медицинским сообществом создан широкий перечень хирургических методов, направленных на коррекцию ожирения и минимизацию риска патологических изменений, вызванных данным заболеванием.

Показанием к оперативному вмешательству является индекс массы тела (ИМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> и более [1,2]. Хирургический метод лечения морбидного ожирения при таком показателе считается наиболее эффективным. Нередко у пациентов с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup> наблюдаются сопутствующие морбидному ожирению осложнения. В зависимости от набора диагностированных у пациента дополнительных заболеваний лечащий врач должен разработать индивидуальные варианты лечения и проведения оперативного вмешательства. В настоящее время существует несколько методов проведения бариатрических операций, которые можно разделить на 3 категории: рестриктивные (цель такой операции – уменьшение объема желудка); шунтирующие (обеспечивают ускорение пассажа по кишечнику) и смешанные.

Выбор одного из существующих вариантов проведения оперативного вмешательства зависит не только от показателей индекса массы тела. Многое также зависит от желания пациента, субъективных оценок хирурга, имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний, возраста, особенностей организма [3]. Надо признать, что использование в медицинской практике относительно безопас-

ных рестриктивных вмешательств не является панацеей. Далеко не всегда после проведения рестриктивных операций больным с морбидным ожирением удается достичь желаемого снижения массы тела. Гораздо более эффективными в решении задачи снижения массы тела у пациента оказываются шунтирующие и бариатрические операции со смешанным компонентом. Однако после их проведения пациенты нередко сталкиваются в послеоперационном периоде с тяжелыми обменными нарушениями [4]. Таким образом, большую роль при выполнении прогноза предполагаемых результатов хирургического лечения морбидного ожирения играет выбор конкретного вида бариатрической операции.

Наиболее популярными методами прогнозирования у пациентов течения послеоперационного периода после операций на органах брюшной полости являются: исследование анализов крови (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, ускорение СОЭ и определение С-реактивного белка в крови), распространенные интегральные шкалы (АРАСНЕ II и другие). Но эти методы часто не подходят для индивидуального прогнозирования отдаленных результатов. На основе этих методов достаточно сложно спрогнозировать возможность рецидива ожирения после перенесенной операции у бариатрических пациентов [1,5].

В настоящее время существует способ выбора тактики хирургического лечения больных с ожирением, осложненным сахарным диабетом 2 типа, саркопенией, суть которого сводится к тому, что на этапе дооперационного обследования пациентов проводится анализ концентрации в крови общего белка и альбумина. Методом биоимпедансометрии устанавливают индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) в кг/м<sup>2</sup>. Показатели общего белка и альбумина сопоставляются с возрастной категорией пациента и установленными в медицине нормативами. Если их концентрация варьирует в пределах нормы (ИМСМ 8,51-10,75 кг/м<sup>2</sup> для мужчин и 5,76-6,75 кг/м<sup>2</sup> для женщин), то лечащий врач может остановить свой выбор на гастрощунтировании [6]. Недостатками данной методики прогнозирования потенциального послеоперационного течения и возможных рисков можно назвать длительность исследования и

его трудоемкость, полученный прогноз вряд ли можно назвать предельно точным.

Грелин – важный для организма человека пептидный гормон. Он обеспечивает нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, оказывает влияние на центры голода и насыщения гипоталамуса [7]. Между уровнем грелина в крови и индексом массы тела человека существует обратная коррелятивная связь. Снижение веса тела при похудении вызывает повышение концентрации данного гормона в крови. И, наоборот, уровень гормона в крови человека снижается при повышении массы тела. В норме концентрация этого пептидного гормона в плазме, включая как активные, так и неактивные формы, составляет 500-700 пкг/мл. При ожирении она варьирует в пределах от 200 до 400 пкг/мл [7,8].

Недостатком прогнозирования возможных рисков и возможного течения послеоперационного периода у бариатрического пациента по исследованию уровня сывороточного грелина является отсутствие данных по исследованию концентрации данного гормона в крови пациентов после операций рестриктивного и шунтирующего типов. Вместе с тем прогнозирование возможных послеоперационных последствий и рисков того или иного вида операций по уровню грелина помогает хирургам определиться с конкретным типом бариатрической операции, который наиболее подойдет для пациента и позволит ему быстро восстановиться после проведенного оперативного вмешательства и добиться желаемых результатов.

Целью настоящего исследования стало определение уровня грелина в сыворотке крови у бариатрических пациентов, создание наиболее действенного способа прогнозирования послеоперационного периода и результатов хирургического лечения морбидного ожирения при проведении бариатрической операции рестриктивного типа.

#### **Материал и методы**

В рамках настоящего исследования разработан новый метод прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции [9]. Суть этого метода заключается в следующем: пациентам на этапе подготовки к проведению бариатрической операции проводят исследование на содержание в крови гормона грелина.

Забор крови у пациентов выполнялся в процедурном кабинете строго в утреннее время, натощак. Кровь забирают из вены. Затем ее центрифугируют, что позволяет получить сыворотку. Содержание грелина в сыворотке

крови пациентов устанавливалось при помощи метода конкурентного иммуноферментного анализа на основе набора ELISA KitforGhrelin (GHRL) для человека согласно протоколу фирмы производителя реагентов «Cloud-CloneCorp.» (КНР). Если концентрация гормона в сыворотке была более 350 пкг/мл, то лечащий врач может прогнозировать преимущественно благоприятное течение послеоперационного периода (если врачом будет отдано предпочтение проведению рестриктивного типа операции). В случае если уровень гормона варьирует в значениях менее 350 пкг/мл, то имеет место риск рецидива ожирения при рестриктивном типе оперативного вмешательства. В этом случае бариатрическую операцию целесообразно дополнить шунтирующим компонентом. Прогнозирование последствий операции и возможного течения послеоперационного периода на основе изучения концентрации грелина в сыворотке крови бариатрических пациентов позволило хирургам сделать оптимальный выбор относительно типа оперативного вмешательства.

В настоящем исследовании участвовали 23 пациента с подтвержденным диагнозом морбидное ожирение. Больные перенесли различные типы бариатрических операций в сроки от 1 года до 6 лет (средняя выборка составила  $3,5 \pm 1,5$  года), 18 пациентам, участвующим в эксперименте, были проведены рестриктивные вмешательства, у 12 из них получен стойкий эффект снижения массы тела, 6 человек столкнулись с проблемой рецидива ожирения. В исследовании участвовали 5 пациентов, перенесших шунтирующие процедуры (билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), гастрощунтирование (ГШ)). Все участники эксперимента относятся к одной гендерно-возрастной группе.

Проведены исследования на предмет рецидива ожирения. Этический комитет Клиники БГМУ одобрил все процедуры и протоколы планируемых к проведению операций в рамках настоящего эксперимента. Все участники были проинформированы о содержании эксперимента, от них получено официальное письменное согласие на публикацию в средствах массовой информации и медицинских изданиях личных медицинских документов и амбулаторной истории болезни.

**Результаты и обсуждение.** За годы своего функционирования Клиника БГМУ накопила внушительный опыт проведения разнообразных инвазивных бариатрических процедур. В общей совокупности такие процедуры были проведены не менее чем 230 пациентам.

У большей части пациентов ИМТ превышал 35 кг/м<sup>2</sup>. В последние годы стали более востребованы в медицинской практике рестриктивные методики лечения ожирения, а хирурги клиники все чаще отдают предпочтение продольной (рукавной («sleeve»)) резекции желудка.

Результаты нашего исследования представлены в таблице.

Смысл разработанной методики, основанной на изучении концентрации уровня грелина в сыворотке крови, наглядно раскроем на основе следующих клинических примеров.

Таблица

Результаты хирургического лечения бариатрических пациентов в зависимости от концентрации гормона грелина в сыворотке крови

Больной	Возраст, лет	Пол	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Вид бариатрической операции	Грелин, пкг/мл	Результат операции
1	44	м	42	Sleeve резекция	252	Рецидив ожирения
2	29	ж	35	Sleeve резекция	550	Удовлетворительный
3	52	ж	36	Sleeve резекция	720	То же
4	49	ж	44	Sleeve резекция	362	<->
5	61	ж	41	Sleeve резекция	412	<->
6	49	ж	35	Sleeve резекция	582	<->
7	33	ж	38	Sleeve резекция	670	<->
8	43	м	41	Sleeve резекция	400	<->
9	51	ж	35	Sleeve резекция	512	<->
10	38	м	37	Sleeve резекция	522	<->
11	37	ж	35	Sleeve резекция	453	<->
12	42	ж	36	Sleeve резекция	355	<->
13	47	ж	40	Sleeve резекция	350	<->
14	53	ж	39	Sleeve резекция	333	Рецидив ожирения
15	39	ж	41	Sleeve резекция	304	То же
16	27	ж	36	Sleeve резекция	298	Рецидив ожирения
17	36	ж	42	Sleeve резекция	200	То же
18	41	м	38	Sleeve резекция	202	<->
19	44	м	42	Гастропунтирование	237	Удовлетворительный
20	43	ж	38	Гастропунтирование	257	То же
21	54	ж	39	Гастропунтирование	310	<->
22	47	ж	51	Гастропунтирование	198	<->
23	43	м	46	Гастропунтирование	218	<->

Примечание. Результат операции удовлетворительный считали при снижении массы тела.

**Клинический пример 1.** Больной Р. 37 лет поступил в клинику с подтвержденным официальным диагнозом морбидное ожирение с индексом массы тела 35 кг/м<sup>2</sup>. На основе изучения концентрации грелина в сыворотке крови установлены его параметры в пределах 453 пкг/мл. На основе данных лабораторного исследования крови лечащим врачом и хирургом сделан прогноз о том, что при рестриктивном типе бариатрической операции ожидается благоприятное течение послеоперационного периода. Пациенту была выполнена лапароскопическая рукавная резекция желудка. Послеоперационное течение действительно проходило легко и без осложнений. В течение 1 года после проведенной операции пациент отмечал хорошее самочувствие. Массу тела удалось снизить на 48 кг.

**Клинический пример 2.** Больной Г. 44 лет поступил в клинику с подтвержденным диагнозом морбидное ожирение. У данного пациента индекс массы тела – 42 кг/м<sup>2</sup>. Проведенный анализ показал концентрацию грелина в сыворотке крови 252 пкг/мл. Лечащий врач по совокупности данных лабораторных исследований, которые были проведены перед оперативным вмешательством, пришел к выводу о высокой вероятности риска рецидива ожирения в случае выбора проведения больному ре-

стриктивного типа бариатрической операции. Таким образом, было отдано предпочтение смешанному варианту бариатрической операции с шунтирующим компонентом. Однако больной с мнением лечащего врача не согласился, отказался от предлагаемого типа операции. Ему была выполнена лапароскопическая рукавная резекция желудка. Послеоперационное течение проходило хорошо, жалоб на состояние здоровья пациент не предъявлял. Снижение массы тела в течение первых 1,5 года после операции осуществлялось довольно интенсивно. За этот период пациенту удалось сбросить 22 кг. Спустя 2 года после проведенного оперативного вмешательства масса тела пациента вновь начала увеличиваться. Он поправился на 12 кг и был вынужден вновь обратиться за помощью в клинику. На основе проведенного лабораторного исследования крови установлена концентрация грелина в сыворотке крови в пределах 237 пкг/мл. Лечащий врач снова спрогнозировал высокий риск рецидива ожирения в случае проведения данному пациенту бариатрической операции рестриктивного типа. В этот раз пациент прислушался к мнению лечащего врача и согласился на проведение бариатрической операции с шунтирующим компонентом. Ему была выполнена операция SADI (дуоденоилеосшунтирование). Послеопе-

рациональное течение прошло без осложнений, пациент отмечал хорошее самочувствие, ему удалось сбросить 49 кг. Признаков рецидива заболевания не выявлено.

### Заключение

Прогнозирование течения послеоперационного периода и результатов хирургического лечения морбидного ожирения на основе лабораторного исследования концентрации гормона грелина в сыворотке крови пациентов

оказалось достаточно эффективным методом. При концентрации гормона в пределах более 350 пкг/мл можно прогнозировать благоприятное течение послеоперационного периода при рестриктивном типе операции. В случае, если концентрация менее 350 пкг/мл, то существует риск рецидива ожирения и сложного послеоперационного течения, поэтому бариатрическую операцию целесообразно дополнить шунтирующим компонентом.

### Сведения об авторах статьи:

**Галимов Олег Владимирович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и новых технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galimovov@mail.ru.

**Ханов Владислав Олегович** – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khanovv@mail.ru.

**Насырова Ксения Владилеовна** – аспирант кафедры хирургических болезней и новых технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: n\_kseniya2013@mail.ru.

**Галимов Дмитрий Олегович** – студент 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Ибрагимов Тельман Рамиз оглы** – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и новых технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 15(1). – С. 53-70.
2. Coulman, K. D. Health-Related Quality of Life in Bariatric and Metabolic Surgery / K. D. Coulman, J. M. Blazeby // Curr Obes Rep. – 2020 Sep. – Vol. 9, No 3. – P. 307-314.
3. Анищенко, В.В. Выбор метода операции при ожирении / В.В. Анищенко, С.А. Семёнов, А.В. Хальзов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2012; – 7 (1): – С. 130-131.
4. Five-year outcomes of one anastomosis gastric bypass as conversional surgery following sleeve gastrectomy for weight loss failure / M. Kermansaravi [et al.] // Sci Rep. – 2022. – No 12. – P. 10304. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14633-9>
5. Outcomes addressed in randomized controlled lifestyle intervention trials in community-dwelling older people with (sarcopenic) obesity-An evidence map. / Ernst I Galicia [et al.] // Obes Rev. – 2022 Oct. – Vol. 23, No 10. – P. e13497.
6. Способ выбора тактики хирургического лечения больных с ожирением, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа, осложнённым саркопенией: патент № 2748190 Рос. Федерация; заявл. 11.06.2020; опубл. 20.05.2021. Бюллетень № 14. 14 с.
7. Никонова, Л.В. Грелин: физиологические аспекты действия / Л.В. Никонова, Э.В. Давыдчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – №3. – С. 23-25.
8. Hosodaetal, H. Ghrelin and des-acylghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue / H. Hosodaetal, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – № 279(3). – P. 909-913.
9. Способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции; патент № 2 816 041 С1 Рос. Федерация; заявл. 4.09.2023, опубл. 26.03.2024. Бюллетень № 9. 7 с.

### REFERENCES

1. Dedov I.I. [et al.] Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). Obesity and metabolism. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)
2. Coulman KD, Blazeby JM. Health-Related Quality of Life in Bariatric and Metabolic Surgery. Curr Obes Rep. 2020 Sep;9(3):307-314. (In Engl)
3. Anisichenko VV, Semenov SA, Xalзов AV. The choice of type surgery at patients with obesity. Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2012;7(1):130-131. (In Russ.)
4. Kermansaravi, M., Karami, R., Valizadeh, R. [et al.] Five-year outcomes of one anastomosis gastric bypass as conversional surgery following sleeve gastrectomy for weight loss failure. Sci Rep. 2022;12:10304 (In Engl). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14633-9>
5. Galicia Ernst I, Torbahn G, Schwingshackl L, Knüttel H, Kob R, Kemmler W, Sieber CC, Batsis JA, Villareal DT, Stroebele-Benschop N, Visser M, Volkert D, Kiesswetter E, Schoene D. Outcomes addressed in randomized controlled lifestyle intervention trials in community-dwelling older people with (sarcopenic) obesity-An evidence map. Obes Rev. 2022 Oct;23(10):e13497. (In Engl)
6. Sposob vybora taktiki hirurgicheskogo lechenija bol'nyh s ozhireniem, associirovannym s saharnym diabetom 2 tipa, oslozhnjonnym sarkopeniej (The method of choosing the tactics of surgical treatment of patients with obesity associated with type 2 diabetes mellitus complicated by sarcopenia): patent № 2748190 Ros. Federacija; zajavl. 11.06.2020; opubl. 20.05.2021. Bjulleten' № 14:14. (in Russ)
7. Nikonova LV, Davydchik EV. Ghrelin: physiological aspects of action. Journal of the Grodno State Medical University. 2013;(3):23-25. (In Russ).
8. Hiroshi Hosoda, Masayasu Kojima, Hisayuki Matsuo, Kenji Kangawa. Ghrelin and Des-acyl Ghrelin: Two Major Forms of Rat Ghrelin Peptide in Gastrointestinal Tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2000; 279(3):909-913. (in Engl)
9. Sposob prognozirovaniya rezul'tatov hirurgicheskogo lechenija morbidnogo ozhireniija pri restriktivnom tipe bariatricheskoi operacii (A method for predicting the results of surgical treatment of morbid obesity in restrictive type of bariatric surgery); patent № 2 816 041 C1 Ros. Federacija; zajavl. 4.09.2023, opubl. 26.03.2024. Bjul. № 9:7. (In Russ.)

Л.П. Мартиросян, И.А. Баландина  
**РАЗМЕРЫ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР СЕРДЦА У ЛИЦ ЖЕНСКОГО  
 ПОЛА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**  
*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет  
 имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь*

*Цель.* Установление размеров различных структур сердца у женщин с использованием ультразвукового сканера Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 (Япония), а также анализ корреляционной связи между исследуемыми структурами сердца в зависимости от возраста и индекса массы тела (ИМТ).

*Материал и методы.* Проанализированы сонограммы 64 женщин. Для измерения параметров сердца использовался ультразвуковой сканер Hitachi Aloka ProSound Alpha 6. Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA v.6.0.

*Результаты.* Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ( $N=8,763$ ;  $p=0,013$ ) у лиц женского пола второго периода зрелого возраста больше по сравнению с женщинами других возрастных групп. В ходе корреляционного анализа выявлена умеренной силы прямая зависимость толщины передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) ( $r=0,352$ ;  $p=0,008$ ) от ИМТ женщины. При исследовании не выявлено статистически достоверной взаимосвязи между возрастом и ТПСЛЖ, ТЗСЛЖ и толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) у обследуемых женщин ( $p>0,05$ ).

*Выводы.* Полученные данные могут быть применены в практике врача ультразвуковой диагностики, что даст возможность по-новому взглянуть на стандарты проведения сонографического исследования. Полученные результаты вносят вклад в развитие персонализированной медицины для раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

*Ключевые слова:* эхокардиография, межжелудочковая перегородка, правый желудочек, левый желудочек, мезоморфный тип телосложения.

L.P. Martirosyan, I.A. Balandina  
**SIZES OF SOME HEART STRUCTURES IN  
 FEMALES FROM THE POINT OF VIEW OF PERSONALIZED MEDICINE**

*The aim of the study* was to establish the sizes of various structures of the heart in women using the Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 ultrasound scanner (Japan), as well as to analyze the correlation between the studied structures of the heart with the age and body mass index (BMI) of the study participants.

*Material and methods.* An analysis of protocols of sonographic study of 64 women was carried out. To measure heart parameters, an Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 scanner was used. Statistical processing was made using STATISTICA v. 6.0 programme.

*Results.* Left ventricle posterior wall thickness ( $N=8,763$ ;  $p=0,013$ ) in female of the second period of mature age prevails in comparison with other groups. The correlation analysis revealed a direct relationship between right ventricle anterior wall thickness ( $r=0,352$ ;  $p=0,008$ ) and BMI. There was no statistically significant relationship between age and studied parameters.

*Conclusions.* The received data can be used in practice of ultrasound doctors, making it possible to take a fresh look upon the standards of sonography. The obtained results contribute to the development of personalised medicine for early detection and prevention of cardiovascular diseases.

*Key words:* echocardiography, interventricular septum, right ventricle, left ventricle, mesomorphic body type.

В научном мире постепенно набирает популярность персонализированная (персонализированная) медицина, суть которой заключается в том, что каждый человек обладает уникальными характеристиками, которые должны учитываться при лечении пациента и проведении диагностических мероприятий [1]. В ходе многих исследований выявлены большие индивидуальные различия в морфологических характеристиках некоторых органов при тех или иных заболеваниях [2].

До сих пор ведутся дискуссии о том, в какой степени индивидуальные различия могут влиять на решения по оптимальной тактике лечения, мониторингу и профилактике заболеваний. Широко распространено мнение, что стратегии лечения и профилактики человека должны быть модифицированы с учетом специфических биохимических, физиологических и других особенностей этого человека. Таким образом, протоколы и стратегии персонализированной медицины могут превзойти протоколы и стратегии традиционной медицины [3].

Персонализированная медицина может помочь увидеть реакцию пациента на медицинское вмешательство, на эффективность проводимого лечения. Необходимо учитывать факт влияния клинически значимых индивидуальных вариаций. В нашей статье такими индивидуальными особенностями (факторами) являются: половая принадлежность, возраст, конституция женщины, масса тела, которые заметно влияют на исследуемые структуры.

Кроме того, на параметры сердца влияют также раса и этнос. Например, у представителей негроидной расы толщина межжелудочковой перегородки преобладает в сравнении с европеоидной расой. У жителей азиатских стран масса и объем желудочков, а также объем левого предсердия меньше по сравнению с европейцами. Несмотря на это, расовые и этнические особенности в современных рекомендациях не учитываются, как и множество других факторов [4].

Целью исследования было установление размеров различных структур сердца у

женщин с использованием ультразвукового сканера Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 (Япония), а также анализ корреляционной связи между исследуемыми структурами сердца, возрастом и индексом массы тела (ИМТ) участников исследования.

### Материал и методы

Был проведен анализ протоколов сонографического исследования 64 условно здоровых женщин. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие вредных привычек, таких как злоупотребление алкогольными напитками и курение, отсутствие заболеваний со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у обследуемых, отсутствие заболеваний со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у их ближайших родственников. Тип телосложения обследуемых – мезоморфный. Каждый участник дал информированное согласие на проведение исследования и обработку полученных результатов.

Возрастная структура обследуемых представлена на рисунке.

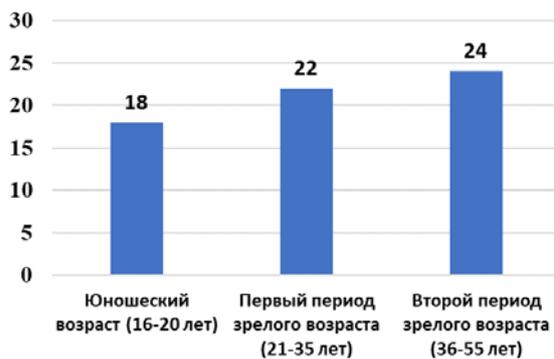


Рис. Возрастная структура обследуемых

Индекс массы тела у женщин варьировал от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Сонографическое исследование было проведено в Пермской краевой клинической больнице в период 2021-2024 гг. Измеряли толщину передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на аппарате Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 (Япония).

Все измерения производились согласно рекомендациям по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых: обновленная информация Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2015 года [5].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA v.6.0. Результаты представлены в виде средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), максимального (Max) и минимального (Min) значения, средне-

го квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), коэффициента вариации (Cvar), медианы (Me). Для сравнения средних значений в трех независимых группах использовался критерий Краскелла–Уоллиса. Для оценки зависимости параметров от ИМТ и возраста определяли коэффициент корреляции (r). Степень зависимости оценивалась следующим образом: при  $0,00 \leq |r| < 0,30$  – зависимости нет;  $0,30 \leq |r| < 0,70$  – зависимость умеренная;  $0,70 \leq |r| < 1,00$  – выраженная.

### Результаты и обсуждение

Представлены показатели исследуемых анатомических структур сердца у женщин разных возрастных групп (табл. 1-3).

Сравнивая средние значения ТПСЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП в исследуемых возрастных группах, обнаружено статистически достоверное различие между ТЗСЛЖ (N=8,763;  $p=0,013$ ). Толщина задней стенки левого желудочка у лиц женского пола второго периода зрелого возраста преобладает в сравнении с другими возрастными группами.

В ходе корреляционного анализа выявлена умеренной силы прямая взаимосвязь ТПСЛЖ ( $r=0,352$ ;  $p=0,008$ ) с ИМТ у женщины. Не выявлено статистически достоверной взаимосвязи между возрастом и ТПСЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП у обследуемых женщин ( $p>0,05$ ).

Таблица 1  
Толщина исследуемых структур сердца у девушек, мм (n=18)

Исследуемая анатомическая структура сердца	M±m	Max	Min	$\sigma$	Cvar	Me
ТПСПЖ	4,1±0,1	4,6	3,4	0,4	8,7	4,2
ТЗСЛЖ	10,2±0,1	10,4	10,0	0,1	1,0	10,2
ТМЖП	10,1±0,3	10,8	9,2	0,6	5,6	10,2

Таблица 2  
Толщина исследуемых структур сердца у женщин в возрасте от 21 года до 35 лет, мм (n=22)

Исследуемая анатомическая структура сердца	M±m	Max	Min	$\sigma$	Cvar	Me
ТПСПЖ	4,1±0,1	4,6	3,4	0,4	9,2	4,3
ТЗСЛЖ	10,2±0,2	11,2	8,1	0,7	6,8	10,2
ТМЖП	10,2±0,3	11,4	8,6	0,8	8,1	10,1

Таблица 3  
Толщина исследуемых структур сердца у женщин в возрасте от 36 до 55 лет, мм (n=24)

Исследуемая анатомическая структура сердца	M±m	Max	Min	$\sigma$	Cvar	Me
ТПСПЖ	4,2±0,2	4,7	3,3	0,3	8,3	4,3
ТЗСЛЖ	10,6±0,2	11,6	8,4	0,8	7,1	10,5
ТМЖП	10,5±0,2	11,5	8,8	0,7	6,7	10,5

Анализируя результаты зарубежных исследований, обнаружено, что у здоровых женщин в возрасте от 18 до 55 лет возрастание ИМТ коррелирует с увеличением ТМЖП, ТЗСЛЖ и ТПСЛЖ ( $p<0,001$ ) [6]. В нашем ис-

следовании выявлена взаимосвязь только ТПСЖ с ИМТ ( $p=0,009$ ).

В статьях отечественных исследователей, в которых изучались возрастные изменения структур сердца при проведении сонографии, отмечено, что у здоровых мужчин и женщин от юношеского до старческого возраста наблюдается увеличение ТЗСЛЖ и ТМЖП [7]. Зарубежные авторы отмечают сильную прямую взаимосвязь между ТМЖП ( $r=0,94$ ) и ТЗСЛЖ ( $r=0,92$ ) с возрастом [8]. Однако наше исследование показало, что с возрастом толщина стенки желудочков не меняется. Это можно объяснить тем, что обследуемыми были женщины только трех возрастных групп (не учитывался пожилой и старческий возраст). Это наводит на мысль о том, что выраженные изменения стенки желудочка происходят у женщин старших возрастных периодов онтогенеза.

Резюмируя, отметим, что и в отечественной, и в зарубежной литературе прослеживается недостаток сведений, касающихся влияния массы тела, конституции, пола и воз-

раста на исследуемые анатомические структуры сердца у здоровых лиц.

### Заключение

С развитием инструментальных методов диагностики и с появлением новых исследований в медицине возникает необходимость обновления уже имеющихся нормативных показателей, в частности при проведении эхокардиографии.

На размеры сердца оказывает влияние множество факторов, причем многие из них до сих пор не учитываются при проведении ультразвукового исследования сердца, что может привести к диагностическим ошибкам и к несвоевременному выявлению отклонений в работе сердечно-сосудистой системы.

Полученные данные могут быть применены в практике врача ультразвуковой диагностики, а также позволят по-новому взглянуть на стандарты проведения сонографического исследования. Полученные результаты вносят вклад в развитие персонализированной медицины для раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

### Сведения об авторах статьи:

**Мартirosян Лусине Пилосовна** – к.м.н., доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: lusindamart@list.ru

**Баладина Ирина Анатольевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

### ЛИТЕРАТУРА

- Goetz, L.H. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. / L.H. Goetz, N.J. Schork // Fertil Steril. – 2018. №109(6). – P. 952-963.
- Schork, N.J. Personalized medicine: Time for one-person trials / N.J. Schork // Nature. – 2015. – № 520(7549). – P. 609–611.
- Salari, P. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review / P. Salari, B. Larijani // Acta Med Iran. – 2017. – № 55(3). – P. 209-217.
- Race and Gender-Based Differences in Cardiac Structure and Function and Risk of Heart Failure / A. Chandra [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2022. – №79(4). – P. 355-368.
- Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – № 28(1). – P. 1-39.
- Zangana, S.N. Effects of body mass index on left ventricular function and structure among a sample of apparently healthy adults in Erbil city-Iraq / S. N. Zangana, A.K. Faeq, D.A. Al-Bustani // International Journal of Multidisciplinary Research Review. – 2016. – Vol. 1(18). – P. 147-152.
- Прижизненные изменения некоторых структурных показателей левого желудочка сердца в возрастном аспекте / Р.П. Самусев [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2016. – № 1. – С. 97-99.
- Echocardiographic Reference Values an a Sample of Asymptomatic Adult Brazilian Population / L.C. Souza Angelo [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2007. – Vol. 89, № 3. – P. 168-173.

### REFERENCES

- Goetz L., Schork N.J. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. Fertil Steril. 2018; 109(6):952–963. (in Engl)
- Schork N.J. Personalized medicine: Time for one-person trials. 2015; 520(7549):609–611. (in Engl)
- Salari P., Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine. Acta Med Iran. 2017;55(3):209-217. (in Engl)
- Chandra A. [et al.]. Race and Gender-Based Differences in Cardiac Structure and Function and Risk of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2022;79(4):355–368. (in Engl)
- Lang R.M. [et al.]. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. (in Engl)
- Zangana S.N., Faeq A.K., Al-Bustani D.A. Effects of body mass index on left ventricular function and structure among a sample of apparently healthy adults in Erbil city-Iraq. International Journal of Multidisciplinary Research Review. 2016;1(18):147-152. (in Engl)
- Samusev R.P., Zubareva E.V., Rudaskova E.S., Adel'shina G.A. Prizhiznennyye izmeneniya nekotorykh strukturnykh pokazatelei levogo zheludochka serdtsa v vozrastnom aspekte (Lifetime changes in some structural parameters of the left ventricle of the heart in the age aspect). Vestnik VolgGMU. 2016;1:97-99. (In Russ)
- Souza Angelo L.C. [et al.]. Echocardiographic Reference Values an a Sample of Asymptomatic Adult Brazilian Population. Arq. Bras. Cardiol. 2007;89(3):168-173. (in Engl)

И.Р. Шафеев<sup>1</sup>, А.И. Булгакова<sup>1</sup>,  
Э.А. Фахритдинов<sup>2</sup>, Т.Р. Басыров<sup>2</sup>, А.К. Гафурьянов<sup>1</sup>  
**ЦИФРОВОЙ ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ**  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа  
<sup>2</sup>ООО «Центр Семейной стоматологии», г. Уфа

В настоящее время развитие 3D-технологий в современной стоматологии открывает двери для точного планирования любой стоматологической манипуляции с учетом всех деталей и нюансов. Благодаря развитию технологий становится возможным создавать индивидуальные хирургические шаблоны, и немедленно нагружать имплантаты в короткие сроки. Хирургические навигационные шаблоны в свою очередь помогают с высокой точностью и без риска устанавливать дентальные имплантаты в ткани челюсти, что облегчает точность ортопедической нагрузки.

*Материал и методы.* В ходе обсуждения плана лечения пациенткой был выбран вариант дентальной имплантации с использованием навигационного хирургического шаблона с одномоментной нагрузкой на имплантаты. Полученные виртуальные слепки зубных рядов были рассмотрены и совмещены со снимками КТ при помощи программного обеспечения. 3D-снимок, полученный с применением конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), был загружен в формате DICOM, затем были выявлены общие ориентиры на снимке и на виртуальном слепке.

*Заключение.* Современный подход к лечению позволяет предвидеть исход манипуляций, а также улучшить процесс диагностики и лечения пациентов с вторичной адентией.

**Ключевые слова:** 3D-моделирование, навигационный хирургический шаблон, цифровая диагностика, немедленная нагрузка, костная интеграция, вторичная адентия.

I.R. Shafeev, A.I. Bulgakova,  
E.A. Fakhritdinov, T.R. Basyrov, A.K. Gafuryanov  
**DIGITAL PROTOCOL FOR THE MANAGEMENT  
OF A PATIENT WITH SECONDARY EDENTIA**

Currently, the development of 3D technologies in modern dentistry inspires precise planning of any dental procedure, taking into account all the details and nuances. Thanks to technological developments, it is becoming possible to create customized surgical templates and immediately load implants in a short time. Surgical navigation templates, in turn, help to install dental implants in the jaw tissue with high precision and without risks, which facilitates the accuracy of the orthopedic load.

*Material and methods.* During the discussion of the treatment plan, the patient chose the option of dental implantation using a navigational surgical template, with simultaneous loading on the implants. The resulting virtual impressions of the dentition were examined and combined with CT scans using software. A 3D image obtained using cone beam computed tomography (CBCT) was loaded in DICOM format, then general landmarks were found from the image and on a virtual cast.

*Conclusion.* Modern treatment approaches make it possible to predict all outcomes of manipulations, and also improve the process of diagnosis and treatment of patients with secondary edentia.

**Key words:** 3D modeling, navigation surgical template, digital diagnostics, immediate loading, osseous integration, secondary edentia.

С развитием современных технологий и внедрением новых протоколов ведения пациентов вернуть улыбку с учетом всех биомеханических и эстетических показателей за один прием становится возможным [5,12]. С развитием стоматологических технологий и 3D-моделирования протокол лечения пациента проводится с использованием компьютерных технологий [11], позволяющих полностью рассмотреть все варианты лечения, подобрать необходимые расходные материалы [8], предусмотреть возможный исход после вмешательства [10].

При использовании усовершенствованных протокола и современных материалов успешно применяется метод «немедленной нагрузки» у пациентов с заболеваниями пародонта, компенсированным сахарным диабетом, с иммунодефицитными заболеваниями, которые ранее находились в списке противопоказаний к подобным вмешательствам [7,9]. Важно учитывать обязательное планирование лечения, которое делится на этапы:

1. Подготовительный – перед проведением имплантации ликвидируют имеющиеся патологические очаги (полная санация полости рта).
2. Планирование и подбор материалов – определяются с количеством и локализацией будущих имплантатов. Любая манипуляция обсуждается в команде с врачами разных специальностей.
3. Установка имплантатов и абатментов – имплантационную систему устанавливают трансгингивально или в ложе удаленного зуба.
4. Установка несъемного адаптивного протеза – нагрузка на имплантаты выполняется через 24-72 часа. На абатменты фиксируется мостовидная ортопедическая система, изготавливаемая по цифровым слепкам пациента.

**Клинический случай.** Женщина 47 лет обратилась в стоматологическую клинику (ООО «ДЕНТАЛ-БРАВО») с жалобами на неполноценную функцию челюстей при пе-

режевании пищи. Пациентка отрицает наличие соматических, онкологических, инфекционных заболеваний. Условия жизни и труда оценивает как удовлетворительные.

Для постановки диагноза и составления плана лечения пациентке в рамках одного приема были проведены комплексная диагностика и инструментально-аппаратное обследование зубочелюстного аппарата: компьютерная томография (КТ). Были получены исходные цифровые слепки.

С помощью интраорального сканера Medit i700 (Medit, Ю.Корея) были получены 3Д-модели верхнего и нижнего зубных рядов и выполнена регистрация их взаимоположения при сомкнутых челюстях. Из приложения Medit Link данные получили в формате STL.

Для точного планирования положения имплантата проводилась КТ формата 100X100 на томографе Planmeca ProMax 3D Max (Финляндия, Planmeca). Были изучены анатомические ориентиры, визуализированы канал нижнечелюстного нерва. По рентгеновскому снимку проведена детальная оценка состояния тканей челюсти и возможности выявления анатомических особенностей костной ткани, корней зубов и расположения нижнечелюстного нерва.

На основании комплексной клинико-инструментальной диагностики поставлен диагноз вторичная адентия нижней челюсти.

В ходе обсуждения плана лечения пациентка выбрала вариант дентальной имплантации с использованием навигационного хирургического шаблона с одномоментной нагрузкой на имплантаты – изготовления временного протеза. Полученные виртуальные слепки зубных рядов были рассмотрены и совмещены со снимками КТ при помощи программного обеспечения (рис.1) [6].

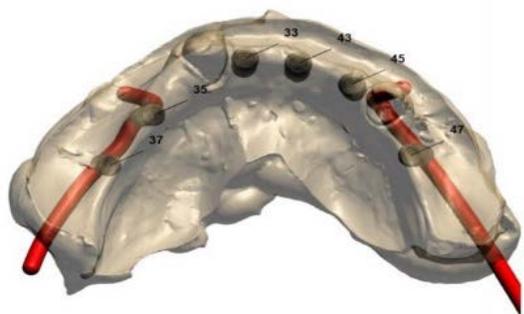


Рис.1. Виртуальная постановка имплантатов с учетом анатомических ориентиров (нижняя челюсть)

3D-снимок, полученный с применением конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), был загружен в формате DICOM, затем были найдены общие ориентиры на виртуальном слепке.

На следующем этапе из библиотеки имплантатов были выбраны подходящие имплантаты с учетом размеров и дизайна на каждый сегмент челюсти согласно поставленным задачам (рис. 2).

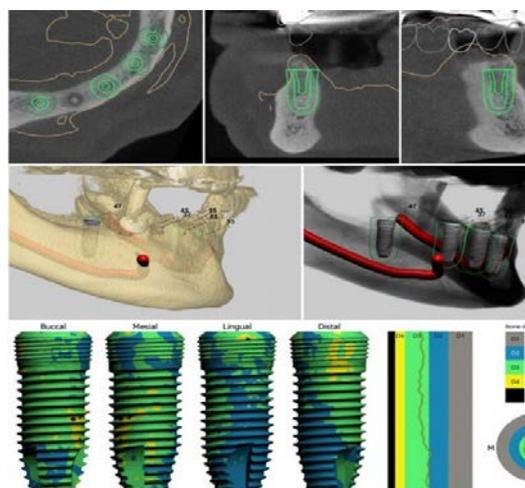


Рис. 2. Выбор имплантатов

После выбора имплантата и его характеристик был сформирован финальный вид модели шаблона и появилась возможность для экспорта готового файла в любую программу, способную считывать STL-файлы.

Шаблоны были изготовлены на 3D-принтере Photon S (Anycubic, Китай) с использованием фотополимерной смолы Harz Labs. Пациентке планировалось открытие десны, проведение кюретажа патологических тканей и имплантации (рис. 3).



Рис.3. Исходное состояние полости рта пациентки

Была проведена мандибулярная анестезия с последующим раскрытием десны. Препарирование костного ложа имплантатов производилось сразу же после фиксации хирургического шаблона. При проведении операции необходимо обращать внимание на то, чтобы направляющий хирургический шаблон был точно наложен на зубные ряды без пустого пространства под ним (для этого в прозрачном шаблоне предусмотрены окна для контроля посадки, позиционирования и точной фиксации для предотвращения подвижности шаблона во время сверления) (рис. 4).



Рис. 4. Наложение хирургического шаблона

Имплантаты были надежно зафиксированы в костной ткани (рис. 5) без клинической подвижности с торком равным 45 Нсм.



Рис. 5. Фиксация имплантатов в костной ткани

Для немедленной нагрузки после хирургического вмешательства к работе приступил ортопед. Следующим этапом в шахты имплантатов были закручены скан-маркеры с последующим рентген-контролем. Проведен этап сканирования. Цифровые слепки (с учетом зубов-антагонистов) были отправлены в лабораторию. Через 9 часов был получен временный протез (рис. 6)



Рис. 6. Временный протез с опорой на имплантаты

Благодаря выбранной тактике лечения уже через 5 дней после операции наблюдалась положительная динамика – пациентка могла полноценно улыбаться, разговаривать и пережевывать пищу.

Кость подвергается тренировке во время немедленной нагрузки, что позволяет установить постоянные коронки уже через 3-4 месяца после процедуры. Врачи наблюдают за пациентами и проводят рентгенологический контроль в течение 3-4 месяцев до завершения процесса остеоинтеграции, затем повторяют

обследование через год после установки имплантатов. Сразу после операции пациенты получают назначение соответствующих препаратов: антибиотик «Амоксиклав» (1000 мг) один раз в день в течение семи дней, нестероидные противовоспалительные препараты «Нимесил» (100 мг) два раза в день при наличии болевых ощущений, полоскание раствором хлоргексидина (0,2%) в течение семи дней.

Немедленная нагрузка и немедленная имплантация являются очень популярными процедурами, которые восстанавливают утраченную эстетику и функциональность зубов на ранних стадиях лечения, уменьшают количество хирургических вмешательств и время реабилитации пациентов с полной или частичной потерей зубов.

Временный протез тщательно полируется и фиксируется после наложения швов. Перекрестное шинирование имплантатов протезом, а не отдельно изготовленными коронками, также является важным условием успеха данного метода, которое уменьшает изгибающий момент при функциональной нагрузке. Проверка и коррекция окклюзионных контактов позволяет уменьшить нагрузку на имплантаты. Чтобы исключить чрезмерную нагрузку на имплантаты, пациенту рекомендуется употреблять мягкую пищу в течение шести недель после операции.

Цифровой протокол лечения пациента по своей сути открывает возможности для создания так называемой улыбки мечты за один день. Так, при планировании хирургического шаблона, который имеет отверстия для точного направления и глубины установки имплантата, важно учитывать оптимальный угол для введения имплантата и путь введения шаблона на зубные ряды. При установке скан-маркера необходимо убедиться в правильности его постановки и проверить рентгенологически как закручен винт слепочного трансфера. При лечении пациента по цифровому протоколу важно учитывать все детали, чтобы избежать погрешности, из-за которой нужно будет начинать все сначала.

В данном клиническом случае наглядно показано, как современные технологии упрощают и ускоряют процесс имплантации, а самое главное данные технологии позволяют предугадать все вариации проведения операции и установить имплантаты, максимально правильно позиционируя их относительно будущей ортопедической конструкции. На сегодняшний день всё большей популярностью пользуется виртуальное планирование имплантации с использованием хирургического шаблона.

## Выводы

Таким образом, внедрение цифровых протоколов с использованием новых современных технологий способствует наибольшей точности и качеству имплантологического лечения с учетом будущего расположения ортопедической конструкции. Представленная методика осуществляется при общем сокращении времени лечения пациентов с вторичной адентией и воспалительными заболеваниями пародонта, а также снижении количества посеще-

ний пациентом клиники. Современные цифровые технологии, используемые в стоматологии, позволяют с высокой точностью и без риска устанавливать дентальные имплантаты в костную ткань челюсти, учитывая влияние на мягкие ткани слизистой оболочки полости рта и на анатомические индивидуальные особенности, а также предотвращать усугубление тяжести воспалительного заболевания пародонта и решать большинство задач, стоящих перед врачом-стоматологом.

### Сведения об авторах статьи:

**Шафеев Ильдар Ринатович** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Булгакова Альбина Ирековна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Фахритдинов Эдгар Айнурович** – врач-стоматолог-хирург ООО «Центр Семейной стоматологии». Адрес: 450078, г. Уфа, ул. Кирова, 103.

**Басыров Тимур Робертович** – врач-стоматолог-ортопед ООО «Центр Семейной стоматологии». Адрес: 450078, г. Уфа, ул. Кирова, 103.

**Гафурьянов Алмаз Камилевич** – студент 5-го курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: almaz.gafuryanov@bk.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жолудев, С.Е. Современные знания и клинические перспективы использования для позиционирования дентальных имплантатов хирургических шаблонов / С.Е. Жолудев, П.М. Нерсисян // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 74-80.
2. Применение компактостеотомии в комплексной реабилитации пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями. М.Р. Фадеева [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2017. – 3(101). – С.105-111.
3. Цифровой протокол лечения пациентов с явлениями мышечно-суставной дисфункции: клинический случай / П.М. Антоник [и др.] // Пародонтология. – 2023. – 28(2). – С.195-204.
4. A retrospective study on related factors affecting the survive al rate of dental implants / H.W. Jang, J.K. Kang, K. Lee [et al.] // J. Adv. Prosthodont. – 2011. – Vol. 3. – P. 204-215.
5. A Review of 3D Printing in Dentistry: Technologies, Affecting Factors, and Applications. Scanning / Y. Tian [et al.] // National Library of Medicine. – 2021. – 9950131. doi: 10.1155/2021/9950131.
6. Aires, I. Planning Implant Placement on 3D Stereolithographic Models Applied with Immediate Loading of Implant-Supported Hybrid Prosthesis After Multiple Extractions: A Case Series / I. Aires, J. Berger // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2016. – Jan.-Feb., Vol. 31(1). – P. 172-178. doi: 10.11607/jomi.4186.
7. Biomechanics of dental implants: handbook for researchers / ed. Murat Cehreli. – N.Y.: Nova Science Publishers, 2012. – 365 p.
8. Implant therapy: 40 years of experience / M. Quirynen, D. Herrera, W. Teughels [et al.] // Periodontal. – 2014. – Oct., Vol. 66(1). – P. 7-12. doi: 10.1111/prd.12060.
9. Implant surgery in partially edentulous patients with alveolar bone deficiency / A.M. Tsitsiashvili [et al.] // Stomatologiya. – 2019. – Vol. 98, №1. – P.30-33.
10. Jokstad, A. Osseointegration and Dental Implants // Wiley-Blackwell. – 2015. – P. 488.
11. Lin, H.H. 3D printing in orthognathic surgery – a literature review / H. H. Lin, D. Lonic, L. J. Lo // Journal of the Formosan Medical Association. – 2018. – Vol.117, № 7. – P. 547-558.
12. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis / C.T. Lee, Y.W. Huang, L. Zhu [et al.] // J. Dent. – 2017. – Jul., Vol. 62. – P. 1-12. doi: 10.1016/j.jdent.2017.04.011.

## REFERENCES

1. Zholudev S.E., Nersesyan P.M. Modern knowledge and clinical perspectives of use for positioning dental implants of surgical templates. Literature. The problems of dentistry. 2017;13(4):74. (In Russ)
2. Fadeeva M.R. [et al.] The use of compact osteotomy in the complex rehabilitation of patients with dentoalveolar anomalies and deformations. Bulletin of the Novgorod State University. 2017; 101(3):105-111. (In Russ)
3. Antonik P.M., Gvetadze R.S., Oganessian A.S., Sarkisyan N.G. A digital workflow in the treatment of patients with temporomandibular joint disorders: a case report. Parodontologiya. 2023;28(2):195-204. (In Russ)
4. Jang H.W., Kang J.K., Lee K. [et al.] A retrospective study on related factors affecting the survive al rate of dental implants. J. Adv. Prosthodont. 2011;3:204-215. (in Engl)
5. Tian Y. [et al.] A Review of 3D Printing in Dentistry: Technologies, Affecting Factors, and Applications. Scanning. National Library of Medicine. 2021; 9950131. (in Engl) doi: 10.1155/2021/9950131.
6. Aires I., Berger J. Planning Implant Placement on 3D Stereolithographic Models Applied with Immediate Loading of Implant-Supported Hybrid Prosthesis After Multiple Extractions: A Case Series. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2016; Jan.-Feb., 31(1):172-178. (in Engl) doi: 10.11607/jomi.4186.
7. Biomechanics of dental implants: handbook for researchers. ed. Murat Cehreli. N.Y. : Nova Science Publishers, 2012:365. (in Engl)
8. Quirynen M., Herrera D., Teughels W. [et al.] Implant therapy: 40 years of experience. Periodontal. 2014;Oct., 66(1):7-12. (in Engl) doi: 10.1111/prd.12060.
9. Tsitsiashvili A.M. [et al.] Implant surgery in partially edentulous patients with alveolar bone deficiency. Stomatologiya. 2019;98(1):30-33. (in Engl)
10. Jokstad A. Osseointegration and Dental Implants. Wiley-Blackwell. 2015:488. (in Engl)
11. Lin, H. H., Lonic D., Lo L. J. 3D printing in orthognathic surgery – a literature review. Journal of the Formosan Medical Association. 2018;117(7):547-558. (in Engl)
12. Lee C.T., Huang Y.W., Zhu L. [et al.] Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. J. Dent. 2017; Jul., 62:1-12. (in Engl) doi: 10.1016/j.jdent.2017.04.011.

Н.Н. Чучкова<sup>1</sup>, О.Л. Полякова<sup>2</sup>, В.М. Чучков<sup>3</sup>  
**ВИЗУАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКИЕ И АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
 ОСОБЕННОСТИ ЗУБОВ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ,  
 ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ К ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
 имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск

*Цель исследования.* Установление этнических различий одонтометрических показателей зубов в постоянном прикусе и анатомических особенностей в комплексном взаиморасположении тканей орофациальной области как морфологической основы естественно-эстетического типа улыбки у детей.

*Материал и методы.* У 432 в возрасте 14 лет подростков русской и финно-угорской этнических групп измеряли параметров зубов, оценивали стандарт естественного цвета групп зубов, описывали мягкие ткани орофациальной области, участвующие в формировании естественной улыбки. Цифровой материал обрабатывали статистически.

*Результаты.* Выявлены различия в одонтометрических данных постоянных зубов у подростков разных этнических групп, выраженные в одонтологических параметрах, стандартов цвета VITA Vitapan classical A-D, степени их прозрачности; особенностях режущего края; комплексном взаиморасположении окружающих мягких тканей нижней трети лица, формирующих естественную улыбку у подростков русской и финно-угорской группы.

*Выводы.* Выявленные этнические особенности необходимо учитывать для обеспечения качества реставрационной работы в стоматологии, а также идентификации этнической принадлежности личности.

**Ключевые слова:** этнические особенности, постоянные зубы, мягкие ткани лица, одонтометрия, русская и финно-угорская популяции подростков.

N.N. Chuchkova, O.L. Polyakova, V.M. Chuchkov

**VISUAL-ESTHETIC AND ANATOMICAL-MORPHOLOGICAL FEATURES  
 OF TEETH AND SOFT TISSUES OF THE OROFACIAL REGION,  
 DETERMINED BY ETHNIC GROUP IDENTITY**

*The aim of the study is to establish ethnic differences in odontometric parameters of teeth in permanent dentition and anatomical features in the complex mutual arrangement of tissues of the orofacial region as a morphological basis for a natural-aesthetic type of smile in children.*

*Object and methods.* In 432 adolescents of Russian and Finno-Ugric ethnic groups aged 14 years old, the parameters of teeth were measured, the standard of natural color of groups of teeth was assessed, and the soft tissues of the orofacial region involved in the formation of a natural smile were described. The digital material was processed statistically.

*Results.* Differences in odontometric data of permanent teeth in adolescents of different ethnic groups were revealed, expressed in odontological parameters, VITA Vitapan classical A-D color standards, their degree of transparency; features of the cutting edge; complex mutual arrangement of surrounding soft tissues of the lower third of the face, forming a natural smile in adolescents of the Russian and Finno-Ugric groups.

*Conclusions.* The identified ethnic features must be taken into account in order to ensure the quality of dental restorative work, and to identify the ethnicity of the individual.

**Key words:** ethnic characteristics, permanent teeth, soft tissues of the face, odontometry, Russian and Finno-Ugric populations of adolescents.

Взаимосвязь в становлении возрастных органотипических характеристик зубного, скелетного или соматического созревания описываются как самостоятельные морфологические процессы, обусловленные их происхождением из разных эмбриональных зачатков [3,5]. Данные научной литературы последних лет свидетельствуют о корреляции между зрелостью зубов и скелета [5,6], влиянии на процесс развития и формирования зубов диеты, социально-экономического статуса, пищевых привычек и образа жизни [8,10]. Показано, что с развитием зубов связаны скелетные или зубные аномалии прикуса, что приводит к более раннему или более позднему зубному возрасту [4]. Использование методов одонтометрии применялось в популяциях с целью установления золотого стандарта [2,3]

прогнозирования хронологического возраста [3,4], оценки этнических особенностей [1,5,6], полового диморфизма [7,9].

Цель исследования – установление этнических различий одонтометрических показателей зубов в постоянном прикусе и анатомических особенностей в комплексном взаиморасположении тканей орофациальной области как морфологической основы естественно-эстетического типа улыбки у детей.

**Методы исследования**

В исследование были включены 432 подростка (216 мальчиков и 216 девочек) в возрасте 14 лет, являющихся этническими удмуртами (финно-угорская группа) и русскими. Для установления стандарта естественного цвета зубов проводили их визуальный осмотр в условиях естественной и искусственной

освещенности (1000 люкс), определяли индекс цветопередачи CRI (colour rendering index). Колориметрическое исследование осуществляли с помощью спектрофотометра VITA Easy Shade (Германия). Оценка одонтометрических параметров зубов производилась микрометром HSL 245-00 Iwanson (Германия) и цифровым штангенциркулем с LCD-дисплеем PROSTORMER PTH457 150 мм, 0,01 мм.

Полученный цифровой материал обрабатывался статистическим методом с применением программ «Statistica 10.0» с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m). Уровень значимости различий согласно критерию Стьюдента считался достоверным при  $p < 0,05$ .

Научные исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №21-23 от 16.11.2023 г.) и ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (выписка №765 от 16.11.2023 г.).

#### **Результаты и их обсуждение**

При обследовании подростков русской популяции было установлено, что у мальчиков верхние медиальные резцы первого и второго квадрантов имели преимущественно прямоугольную форму с соотношением ширины к длине 100%, у девочек – квадратную форму с соотношением  $\sim 1:1$  ( $98,1 \pm 0,1\%$ ). Режущий край зуба как у подростков мужского, так и женского пола был прозрачным и соответствовал классическому стандарту шкалы расцветок (VITAPAN Classical) A2. Осмотр орофациальной области у русских подростков показал перекрытие режущих зон зубов нижней челюсти над таковыми верхней (не более 0,1 мм, анатомическая норма). Ширина 11-го и 21-го зубов составила  $80,0 \pm 0,2\%$  от аналогичного параметра антимера (31-го и 41-го зубов) для мужской и  $80,0 \pm 0,1\%$  – для женской популяции подростков Удмуртии. Передние 11-, 12-, 21-й и 22-й зубы имели мезиальный наклон с сохранным симметричным расположением не только относительно друг друга, но и по десневому краю. Соотношение поперечных размеров 11-го и 21-го зубов к 12-му и 22-му зубам и к 13-му и 23-му зубам составило 1,5:1:0,6 (медиальные резцы (MP): латеральные резцы (ЛР): клыки (К)) и было характерным для всей русской популяции. Визуальным осмотром было зарегистрировано, что верхние передние группы зубов и их режущие края первого и второго квадрантов располагались параллельно по отношению к нижней губе, при этом ее не каса-

ясь, центральная линия лица совпадала с линией смыкания и проходила между медиальными резцами верхней челюсти, что было характерно для всех русских подростков. У русских девочек-подростков в  $98,2 \pm 2,0\%$  отмечалось наличие межрезцового контакта. Для передних зубов верхней челюсти у них был характерен мезиальный наклон с симметричным положением проксимальных контактов и уровнем десневого края.

Формируемая улыбка у русских подростков, проживающих на территории Удмуртии, была определена как улыбка резцового (у 45,6% обследованных) или цервикального типа (в 50,4% случаев) с направлением верхней губы вверх, окружающие ткани орофациальной области формировали наличие «щечного коридора» (углы рта направлены вверх), при этом дистально расположенный видимый зуб у мальчиков – это первые малые коренные зубы и/или первые большие коренные зубы. У девочек для визуального осмотра при улыбке был доступен второй верхний малый коренной зуб.

Для мальчиков-удмуртов подросткового возраста верхние медиальные резцы первого и второго квадрантов имели квадратную форму с соотношением ширины к длине  $90,1 \pm 0,2\%$ , у девочек-удмурток – прямоугольно-овальной формы и с соотношением  $93,0 \pm 0,1\%$ . Колориметрический анализ исследуемых зубов по стандартной шкале спектрометра у подростков удмуртской национальности соответствовал эстетическому эталону A1 с прозрачным режущим краем и с межрезцовым контактом как в режущей зоне, так и на нижнеэкваториальной зоне. Ширина верхнего латерального резца у мальчиков-удмуртов составляет  $80,0 \pm 0,1\%$  ширины антимера первого и второго квадрантов, у девочек-удмурток –  $83,2 \pm 0,3\%$ . Соотношение поперечных размеров верхних MP:ЛР:К для мальчиков и девочек финно-угорской группы было одинаковым 1,4:1:0,7. У подростков-удмуртов режущие края верхних передних групп зубов первого и второго квадрантов были расположены параллельно нижней губе и в точности ее не касались. Режущие края исследуемых зубов были прозрачными, опалесценция отсутствовала. 11-, 12-, 21-, 22-й зубы у девочек-удмурток в возрасте 14 лет характеризовались были с мезиальным наклоном, десневой край был расположен симметрично по отношению к проксимальным контактам зубов. В режущей зоне медиальных резцов первого и второго квадрантов определялось наличие межрезцовых контактов. Срединная линия лица непосред-

ственно совпадала с межрезцовой. У подростков, относящихся к финно-угорской этнической группе, была зарегистрирована десневая улыбка и/или цервикальный ее тип. При этом верхняя губа была расположена прямо, угол рта направлен вниз. При формировании естественной улыбки у подростков-удмуртов независимо от пола отсутствовал «щечный коридор», естественная улыбка характеризовалась прямым положением верхней губы с видимым 15- и 25-м дистальными зубами.

### Заключение

Описываемые анатомические характеристики зубов (формы, размеров, цвета) и

мягкие ткани орофациальной области, участвующие в формировании улыбки в популяциях детей, принадлежащих к разным этническим группам, отражают морфогенетическое сходство и одновременно различия в формировании тканевых структур зубочелюстной системы, что нашло отражение и в ряде работ других авторов [1,2,5]. Подобные особенности, несомненно, взаимно дополняют друг друга и могут быть использованы при идентификации этнической принадлежности личности для обеспечения необходимого качества реставрационной работы с детьми разных этнических групп.

### Сведения об авторах статьи:

**Чучкова Наталья Николаевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел. 8(3412) 65-81-67. E-mail: mig05@inbox.ru.

**Полякова Ольга Леонтьевна** – к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 2. E-mail: polyakova.olga.00@mail.ru.

**Чучков Виктор Михайлович** – д.м.н., профессор кафедры физиологии, клеточной биотехнологии ФГБОУ ВО УдГУ. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1/1. Тел. 8(3412) 68-16-10. E-mail: vmchuchkov@gmail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Габриелян, И.К. Особенности одонтометрических параметров у коренных жителей Юго-Западной Африки / И.К. Габриелян, И.В. Мастерова // Клиническая стоматология. – 2022. – Т.25, №1. – С. 20-25.
2. Одонтологические вариации форм коронок постоянных зубов у детей 14 лет / О.Л. Полякова [и др.] // Стоматология. – 2020. – № 4. – С.43-46.
3. Age estimation combining radiographic information of two dental and four skeletal predictors in children and subadults / Kumagai A. [et al.] // Int. J. Leg. Med. – 2018. – № 132. – P. 1769-1777.
4. Association between dental age and malocclusions: a systematic review /Fonseca-Souza G. [et al.] // BMC Oral Health. – 2024. – Vol. 24. – №1. – P. 383.
5. Correlation between dental and skeletal maturity in Korean children based on dental maturity percentile: a retrospective study / Ong S.H. [et al.] // BMC Oral Health. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 377.
6. El-Desouky, S.S. Age estimation of children based on open apex measurement in the developing permanent dentition: an Egyptian formula / S.S. El-Desouky, I.A. Kabbash // Clin Oral Investig. – 2023. – Vol. 27. – № 4. – P. 1529-1539.
7. How teeth can be used to estimate sexual dimorphism? A scoping review / Herrera-Escudero T.M. [et al.] // Forensic Sci Int. – 2024. – Vol. 360. –P. 112061.
8. Isola, G. The Impact of Diet, Nutrition and Nutraceuticals on Oral and Periodontal Health // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. № 9. – P. 2724.
9. Mesiodistal dimensions and sexual dimorphism of teeth of contemporary Western Australian adolescents / Abaid S. [et al.] // J Oral Sci. – 2021. – Vol. 63. – №3. – P. 247-251.
10. Predicting chronological age of 14 or 18 in adolescents: integrating dental assessments with machine learning / Shen S. [et al.] // BMC Pediatr. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 248.

### REFERENCES

1. Gabrielyan IK, Masterova IV. Osobennosti odontometricheskikh parametrov u korenykh zhitelej YUgo-Zapadnoj Afriki (Peculiarities of odontometric parameters in the indigenous people of South-West Africa) Klinicheskaya stomatologiya. 2022;(1):20-25. (In Russ).
2. Polyakova OL, Chuchkova NN, Nikolenko VN, Kochurova EV, Chuchkov VM. Dental variations in the shapes of crowns of permanent teeth in children aged 14 years. Stomatologiya. 2020;(4):43-46. (In Russ).
3. Kumagai A. [et al.]. Age estimation combining radiographic information of two dental and four skeletal predictors in children and subadults. Int J Legal Med. 2018;132(6):1769-1777. (In Engl).
4. Fonseca-Souza G. [et al.]. Association between dental age and malocclusions: a systematic review. BMC Oral Health. 2024;24(1):383. (In Engl).
5. Correlation between dental and skeletal maturity in Korean children based on dental maturity percentile: a retrospective study / Ong S.H. [et al.] // BMC Oral Health. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 377.
6. El-Desouky S.S., Kabbash I.A. Age estimation of children based on open apex measurement in the developing permanent dentition: an Egyptian formula. Clin Oral Investig. 2023;27(4):1529-1539. (In Engl).
7. Herrera-Escudero T.M. [et al.]. How teeth can be used to estimate sexual dimorphism? A scoping review. Forensic Sci Int. 2024;360:112061. (In Engl).
8. Isola G. The Impact of Diet, Nutrition and Nutraceuticals on Oral and Periodontal Health. Nutrients. 2020;12(9):2724. (In Engl).
9. Abaid S. [et al.]. Mesiodistal dimensions and sexual dimorphism of teeth of contemporary Western Australian adolescents. J Oral Sci. 2021;63(3):247-251. (In Engl).
10. Shen S. [et al.]. Predicting chronological age of 14 or 18 in adolescents: integrating dental assessments with machine learning. BMC Pediatr. 2024;24(1):248. (In Engl).

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 579.61

© Коллектив авторов, 2024

### В.Р. Амирова<sup>1</sup>, Л.М. Балашова<sup>2</sup>, М.М. Климентьева<sup>1</sup>, Е.А. Богомолова<sup>3</sup> **МИКРОБИОТА ГРУДНОГО МОЛОКА: ВКЛАД В ЗДОРОВЬЕ РЕБЁНКА**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>Перинатальный центр ГБУЗ «Республиканская клиническая больница

имени Г.Г. Куватова», г. Уфа

<sup>3</sup>ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Грудное молоко признано идеальной пищей для новорожденных и детей грудного возраста благодаря наличию не только разнообразных питательных и биоактивных компонентов, но и полезных бактерий. В последнее время растет интерес к грудному молоку (ГМ) как к потенциальному источнику пробиотиков и комменсальных бактерий для младенца, которые могут влиять как на колонизацию желудочно-кишечного тракта, так и на созревание иммунной системы ребенка. Являясь физиологическим и постоянным источником комменсальных бактерий и пробиотических веществ, ГМ играет первостепенную роль в программировании здоровья ребенка. В современной литературе появляется все больше данных, указывающих на лучшую защищенность детей, находящихся на грудном вскармливании (ГВ), от инфекционных (средний отит, респираторные и кишечные инфекции) и неинфекционных хронических заболеваний, проявляющихся в более позднем возрасте (сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые, аллергические заболевания, в том числе атопический дерматит и бронхиальная астма).

Целью настоящего обзора явилось обобщение современных данных о микробиоте грудного молока как о предикторе здоровья растущего организма.

**Ключевые слова:** грудное молоко, грудное вскармливание, микробиота, кишечник, дети.

### V.R. Amirova, L.M. Balashova, M.M. Klimenteva, E.A. Bogomolova **BREAST MILK MICROBIOTA: CONTRIBUTION TO CHILD HEALTH**

Breast milk is recognized as an ideal food for newborns and infants due to the presence of not only a variety of nutritional and bioactive components, but also beneficial bacteria. Recently, there has been a growing interest in breast milk (BM) as a potential source of probiotics and commensal bacteria for the infant, which can affect both the colonization of the gastrointestinal tract and the maturation of the child's immune system. As a physiological and constant source of commensal bacteria and probiotic substances, BM plays a primary role in programming a child's health. In modern literature, there is an increasing amount of data indicating better protection of breastfed children from infectious (otitis media, respiratory and intestinal infections) and non-infectious chronic diseases that manifest themselves at a later age (type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular, allergic diseases, including atopic dermatitis and bronchial asthma). The purpose of this review was to summarize modern data on the microbiota of breast milk as a predictor of the health of a growing organism.

**Key words:** breast milk, breastfeeding, microbiota, intestine, children.

Ценность грудного молока (ГМ) для здоровья ребёнка является неоспоримым и общепризнанным фактом в мировом медицинском сообществе. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований убедительно доказывают, что грудное вскармливание (ГВ) является основным фактором, определяющим здоровье человека в краткосрочной и долгосрочной перспективе [1,2]. Полезные эффекты для здоровья ребенка во многом обусловлены составом ГМ, богатого питательными, иммунными и биоактивными соединениями. Кроме того, присутствие комменсальных и потенциально пробиотических бактерий также является важным фактором, объясняющим защитные свойства ГМ.

Период ГВ является одним из главных этапов формирования микробиома человека. Грудное молоко играет ведущую роль в становлении микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и созревании иммунной систе-

мы растущего организма [3-6]. Существующие ранее гипотезы связывали присутствие бактерий в человеческом молоке с его загрязнением извне или развитием мастита у матери. Однако в начале 2000-х годов появились исследования, доказывающие существование в ГМ комменсальных бактерий, ДНК которых отличалась от той, что была обнаружена у бактерий, выделенных с поверхности кожи груди [7,8]. Использование методов секвенирования следующего поколения позволило определить популяции микроорганизмов, составляющих основную бактериальную микробиоту (бактериом) ГМ [9]. Преобладающими типами бактерий в ГМ являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. При исследовании на уровне рода наиболее распространенными таксонами являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Ralstonia*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Enterobacter* [10-12].

Являясь физиологическим и постоянным источником комменсальных бактерий и пробиотических веществ, ГМ играет первостепенную роль в программировании здоровья ребенка. В современной литературе появляется все больше данных, указывающих на лучшую защищенность детей, находящихся на ГВ, от инфекционных (средний отит, респираторные и кишечные инфекции) и неинфекционных хронических заболеваний, проявляющихся в более позднем возрасте (сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые, аллергические заболевания, в том числе атопический дерматит и бронхиальная астма) [13-17]. Благоприятное влияние ГМ распространяется на формирование когнитивных функций ребёнка, а также на снижение риска возникновения синдрома внезапной детской смерти [18,19]. Микробиом ГМ и его биоактивные компоненты в настоящее время рассматриваются в качестве потенциальных модуляторов роста младенцев [20].

**Влияние микробиома ГМ на развитие ожирения.** Микробиота ГМ играет важную роль в контроле веса и защищает ребенка от развития ожирения. Различные пробиотические штаммы лакто- и бифидобактерий ГМ обеспечивают профилактический эффект в отношении ожирения за счет снижения жировой массы тела. Связанная с ожирением микробиота кишечника изменяет потребление энергии хозяином, чувствительность к инсулину, воспаление и накопление жира. Более того, метаболиты, полученные из микробиоты кишечника, могут контролировать аппетит напрямую, влияя на ЦНС, или косвенно, изменяя секрецию гормонов кишечника. Модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, пребиотиков и других диетических компонентов рассматривается как один из способов борьбы с ожирением и связанными с ним осложнениями [21,22].

Эффекты *Lactobacillus rhamnosus* оценивались у потомства женщин, получавших пробиотик за четыре недели до предполагаемой даты родов и в течение шести месяцев после родов. Индекс массы тела (ИМТ) детей измерялся в динамике в течение 10 лет. Применение *Lactobacillus rhamnosus* матерями позволяло предупредить чрезмерное увеличение массы тела у детей в течение первых нескольких лет жизни, особенно в возрасте 4 лет [23]. Бактериом ГМ матерей, использовавших во время ГВ такие пробиотики, как *Lactobacillus plantarum 73a* и/или *Bifidobacterium animalis subsp. lactis INL*, создаёт условия для профилактики развития

ожирения у детей посредством повышения альфа-разнообразия кишечного бактериома. Профилактическое действие описанных пробиотических штаммов связано с повышением целостности кишечного барьера, выработкой полезных метаболитов и модуляцией иммунной системы ребёнка [24]. Применение описанных штаммов пробиотиков приводит к снижению числа представителей типа *Proteobacteria*, напрямую связанных с патогенетическими звеньями ожирения [25].

**Влияние микробиома ГМ на развитие иммунных заболеваний.** Влияние ГВ на иммунную систему ребёнка заключается в обеспечении пассивного иммунитета посредством таких его компонентов как лактоферрин, казеин, лизоцим, супероксиддисмутаза, фактор активации тромбоцитов, лактопероксидаза, остеопонтин, ацетилгидролаза, олигосахариды, гликозаминогликаны и др. Данные компоненты ГМ обладают прямым противовоспалительным и антиоксидантным действием и защищают ребенка от инфекций и рака [6,26].

Дефицит бифидобактерий и олигосахаридов ГМ (ОГМ) многие исследователи связывают с повышением риска развития системного воспаления и иммунными нарушениями в первые годы жизни ребёнка. По мнению ряда авторов, *Bifidobacterium breve*, используя ОГМ в качестве метаболического субстрата, способствует формированию здоровой микробиоты ЖКТ ребенка, модулирует созревание иммунной системы и защищает от инфекции [27]. Было установлено, что *Bifidobacterium infantis EVC001* подавляют продукцию цитокинов кишечного Т-хелпера 2 (Th2) и Th17 и индуцируют выработку интерферона  $\beta$  (IFN  $\beta$ ), а также иммуnoreгулирующего галектина-1 [28,29]. Штаммы *L. salivarius CECT5713* и *L. fermentum CECT5716*, выделенные из ГМ, обладают иммуномодулирующей активностью, о чем свидетельствуют активация естественных клеток-киллеров НК, Т-клеток и Трег-клеток, а также индукция широкого спектра цитокинов в периферической крови *in vitro* [30].

**Влияние микробиома ГМ на развитие астмы и других аллергических заболеваний.** Отличительной чертой кишечного бактериома является его влияние на развитие аллергических заболеваний. Комменсальные бактерии материнского происхождения играют важную роль в профилактике аллергии и астмы у потомства [31]. Явление дисбактериоза кишечника в раннем возрасте отрицательно влияет на становление иммунной системы, что в будущем приводит к развитию атопиче-

ского дерматита, пищевой аллергии и астмы. На животных моделях пищевой аллергии продемонстрирована защитная роль клостридий в индукции Трег-клеток, что важно для развития оральной толерантности, а также для снижения проницаемости кишечника и последующей сенсibilизации к пищевым антигенам [32]. Аналогичные результаты получены в исследованиях на людях: клостридии были недостаточно представлены в стуле детей в возрасте от 3 до 6 месяцев, у которых позже развилась пищевая сенсibilизация [33,34].

Бифидобактерии, по-видимому, также играют важную роль в противоаллергическом иммунитете, поскольку низкие их уровни в кишечнике детей первых 6 месяцев жизни связаны с более высокой частотой atopических заболеваний [35]. Потенциальный защитный эффект бифидобактерий продемонстрирован в исследовании, которое показало высокую распространенность *Bifidobacterium infantis* в стуле сельских детей с более низким уровнем аллергических заболеваний (6,5% случаев), чем городских детей (35% случаев) [36]. В недавнем исследовании было доказано, что такие представители младенческого фекального микробиома, как *Bacteroides*, а не *Bifidobacterium*, преимущественно оказывают защитное действие в отношении развития астмы [37]. В том же исследовании микробиом кишечника детей в возрасте 12 месяцев с более высоким содержанием *Coprococcus* и *Roseburia* и большим количеством генов, связанных с синтезом бутирата, ассоциировался с защитой от развития астмы у этих же детей в школьном возрасте. Аналогичным образом результаты канадского исследования CHILD показывают, что новорожденные, у которых к 1 году жизни развивается аллергическая сенсibilизация, имеют менее разнообразный кишечный метаболит при рождении [38].

Данные, полученные при исследовании GUSTO, также продемонстрировали функциональные особенности микробиома и метаболизма кишечника у atopичных младенцев в возрасте от 3 недель до 12 месяцев [39]. В возрасте 3-х недель младенцы, у которых развилась atopическая экзема, демонстрировали снижение численности *Bacteroides fragilis* и увеличение численности *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, а также повышенную экспрессию генов вирулентности, кодирующих адгезию, инвазию и флагеллин. В то же время *Bacteroides fragilis*, которую ребенок получает от матери, обладает способностью метаболизировать ОГМ и продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Кроме того,

*Bacteroides fragilis* продуцирует множественные поверхностные полисахариды, наиболее иммунодоминантным из которых является полисахарид А (PSA). Исследование на безмикробных животных продемонстрировало важную роль бактериального PSA в иммунном гомеостазе, в частности в коррекции системного дефицита Т-клеток и регуляции баланса клеток Th1/Th2, подчеркивая потенциальный защитный эффект ранней колонизации *Bacteroides fragilis* в отношении atopии [40].

В возрасте 3, 6 и 12 месяцев у детей с atopическими заболеваниями наблюдалось в меньшей степени количественное и видовое разнообразие кишечных бактерий, которые, как известно, производят КЦЖК (бутират и пропионат). В ряде исследований продемонстрирована связь между низкими уровнями в стуле пропионата и бутирата, а также между отсутствием в микробиоме кишечника младенца генов, кодирующих ключевые ферменты для расщепления углеводов и выработки бутирата, и повышенным риском развития экземы, пищевой аллергии, atopической сенсibilизации и астмы [39,41,42]. КЦЖК, вероятно, влияют на риск развития atopических заболеваний благодаря способности укреплять кишечный барьер, а также через прямую модуляцию функции иммунных клеток и влияние на экспрессию генов хозяина путем ингибирования гистондеацетилазы [43-45]. Было показано, что посредством ингибирования гистондеацетилазы ацетат и бутират повышают транскрипцию белка FOXP3, вызывая дифференциацию Трег-клеток, что обеспечивает профилактику бронхиальной астмы [46,47].

**Влияние микробиома ГМ на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта.** Полезные бактерии, связанные с человеческим молоком, оказывают защитное действие на функцию ЖКТ детей грудного возраста [48,49]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включавшем 236 младенцев на искусственном вскармливании (ИВ), были показаны положительные эффекты добавления в смесь *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 или *Bifidobacterium breve* CECT7263, которые ранее были получены из ГМ. Так, у младенцев, получавших *Bifidobacterium breve* CECT7263, риск возникновения плача был в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе. С другой стороны, частота диареи у младенцев, получавших молочные смеси с добавлением *Lactobacillus fermentum* CECT5716, была на 44% ниже, чем у младенцев, получавших контрольную смесь, а продолжительность диареи сократилась на 2,5

дня [50]. Назначение младенцам с коликами *L. reuteri*, которая определяется в ГМ у 10-15% лактирующих женщин, приводило к значительному сокращению времени плача и снижению уровня кальпротектина в кале [51].

Некротический энтероколит (НЭК) – тяжелое заболевание новорожденных, характерное преимущественно для недоношенных детей [52]. Несколько исследований показали, что ГМ снижает риск развития НЭК, особенно среди преждевременно родившихся детей [53]. Статистически значимое снижение частоты НЭК у недоношенных детей отмечается при вскармливании как молоком матери, так и донорским молоком [54]. Донорское ГМ может сохранять некоторые преимущества материнского молока. Мета-анализ, опубликованный в 2024 году, показал, что донорское ГМ снижает риск развития НЭК примерно в 2 раза по сравнению с молочной смесью [55]. Благодаря своей возможной способности модулировать кишечную микробиоту младенца, кормление ГМ стало многообещающей стратегией для снижения риска НЭК [56].

Полученные в исследованиях результаты свидетельствуют о том, что у недоношенных детей, страдающих НЭК или нозокомиальным сепсисом, наблюдаются динамические изменения в составе кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением разнообразия бактерий и высоким содержанием потенциально патогенных бактерий, таких как *Proteobacteria*, включая *Enterobacteriaceae* и *Clostridium perfringens*, на фоне снижения уровня *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [57,58]. Помимо высокой питательной ценности и оптимальной усвояемости, профилактическая роль ГМ в отношении НЭК может быть объяснена высоким содержанием в нем полезных комменсальных бактерий, демонстрирующих как видоспецифические пробиотические, так и более широкие профилактические эффекты при их сочетании [59]. В observationalном исследовании, включившем 483 младенца с очень низкой массой тела при рождении, введение *Bifidobacterium infantis* EVC001 было связано со значительным снижением риска НЭК (на 73%) и отсутствием случаев смертности, связанной с НЭК, в отделении интенсивной терапии [60]. В эксперименте на мышах было показано, что *Bifidobacterium infantis* EVC001 может предотвращать некроз кишечной стенки благодаря противовоспалительным свойствам и способности восстанавливать эпителиальный барьер [61].

Грудное вскармливание (ГВ) также следует поощрять у недоношенных детей из-за

высокой концентрации олигосахаридов грудного молока (ОГМ), которые способствуют росту комменсальных бактерий в ЖКТ. Это объясняет, почему грудные дети лучше реагируют на лечение пробиотиками, чем дети, вскармливаемые смесью [62]. Отмечается симбиотическое действие комменсальной микробиоты кишечника, засеиваемой преимущественно при помощи ГМ, и казеина, лактоферрина и IgA ГМ в отношении возбудителей кишечных инфекций [17].

**Влияние микробиома ГМ на развитие целиакии.** Грудное вскармливание (ГВ) и потребление ГМ оказывают защитное действие в отношении раннего развития целиакии. В мета-анализе выявлено снижение риска развития целиакии у детей на ГВ, в рацион которых вводили глютенсодержащие продукты [63]. Более позднее исследование также установило наличие защитного эффекта ГМ при введении в рацион ребёнка глютена [64]. Объяснение установленного защитного эффекта ГМ в развитии целиакии определяется его уникальными составляющими, такими как бифидобактерии, в частности *Bacteroides fragilis*, интерлейкин 12p70, трансформирующий фактор роста бета-1, IgA и интерферон [65,66].

**Влияние микробиома ГМ на невропсихическое развитие.** Материнское ГМ во многом определяет состав кишечной микробиоты грудного ребенка и может оказывать эпигенетическое влияние на функцию мозга и нейроразвитие младенца. В недавнем поперечном исследовании, изучающем корреляции между молочным микробиомом и неврологическим развитием грудных детей, была показана потенциальная связь между бактериальным составом ГМ и ростом мозга. Результаты проведенной z-оценки окружности головы (HCAZ) в зависимости от роста у 62 гватемальских младенцев указывала на значительные различия в составе микробиоты ГМ между младенцами с HCAZ  $\geq -1$  SD и HCAZ  $< -1$  SD как на ранних ( $\leq 46$  дней после родов), так и на поздних стадиях лактации (109–184 дня после родов). В группе HCAZ  $\geq -1$  SD микробиота была представлена различными видами *Streptococcus* из типа *Firmicutes*, тогда как в группе HCAZ  $< -1$  SD, особенно на поздней стадии лактации, преобладали бактерии рода *Actinobacteria* [67].

Имеются данные о том, что микробиом кишечника у детей в раннем возрасте связан с развитием мозга [68-70]. В экспериментальном исследовании, проведенном на гуманизированной гнотобиологической модели мышей, аберрантный микробиом кишечника у недо-

ношенных животных оказывал негативное влияние на организацию, метаболизм и созревание мозга, а также на неврологические исходы [69]. Предполагаемая связь между микробиомом кишечника и функцией мозга привела к исследованиям его потенциальной роли в таких нейроповеденческих расстройствах, как расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивность (СДВГ), тревожность [71]. Сообщалось, что для детей с РАС характерен дисбиотический микробиом с обилием *Bacteroidetes* в кале [72]. Поскольку нарушения нейроразвития часто связаны с недоношенностью, оптимизация

микробной среды в раннем возрасте, в том числе путем организации вскармливания материнским молоком, позволит минимизировать нарушения нервно-психического развития в этой уязвимой группе детей [73].

Обсуждаемые в обзоре результаты исследований показывают, что микробиота, связанная с ГМ, оказывает положительное влияние на здоровье растущего организма. Некоторые бактериальные штаммы, выделенные из ГМ, могут служить потенциальными пробиотиками, позволяющими разрабатывать новые подходы к терапии и профилактике заболеваний у детей.

#### Сведения об авторах статьи:

**Амирова Виктория Радековна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victoria\_amirova@mail.ru.

**Балашова Лия Масхутовна** – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Перинатального центра ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: balas-liya@yandex.ru.

**Климентьева Марина Михайловна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mmklimenteva@bashgmu.ru.

**Богомолова Екатерина Александровна** – ординатор 1-го года обучения специальности «Офтальмология» Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нетребенко О.К. Грудное молоко как фактор программирования здоровья ребенка: исследование метаболома, микробиома и их взаимосвязи / О.К. Нетребенко, П.В. Шумилов, С.Г. Грибакин // Вопросы детской диетологии. – 2021. – № 19(4). – С. 40-45.
2. Short- and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health / M. García-Ricobaraza [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – № 22. – P.118-130.
3. Factors affecting early-life intestinal microbiota development / Y. Vandenplas [et al.] // Int. J. Nutrition. – 2020. – № 78. – P.110-122.
4. The Effect of Breast Milk Microbiota on the Composition of Infant Gut Microbiota: A Cohort Study / Y. Li [et al.] // Int. J. Nutrients. – 2022. – №14. – P. 53-67.
5. The Human Milk Microbiota Produces Potential Therapeutic Biomolecules and Shapes the Intestinal Microbiota of Infants / M. Banić [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – №23. – P. 143-152.
6. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health / Carr LE [et al.] // Int. J. Front. Immunol. – 2021. – №12. – P. 604-620.
7. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R. Martín [et al.] // Int. J. Pediatr. – 2003. – N 143. – P.754-758.
8. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk / K.M. Hunt [et al.] // Int. J. PLoS ONE. – 2011. – № 6. – P. 213-230.
9. Yi, D.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs / D.Y. Yi, S.Y. Kim // Int. J. Nutrients. – 2021. – № 13. – P. 30-44.
10. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors / S. Moossavi [et al.] // Int. J. Cell Host Microbe. – 2019. – №25. – P. 324-335.
11. Zimmermann, P. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. / P. Zimmermann, N. Curtis // Int. J. Infect. – 2020. – №81. – P. 17-47.
12. Микробиота грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации / А.Е. Кучина [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – №18(1). – С.7-18.
13. The Triad Mother-Breast Milk-Infant as Predictor of Future Health: A Narrative Review / E. Verduci [et al.] // Int. J. Nutrients. – 2021. – №13. – p. 486-490.
14. Atyeo, C. The multifaceted roles of breast milk antibodies / C. Atyeo, G. Alter // Int. J. Cell. – 2021. – №184(6). – P. 1486-1499.
15. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development / E.C. Davis [et al.] // Int. J. Allergy Clin Immunol. – 2022. – №150(3). –P. 523-534.
16. Thai, J.D. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life / J.D. Thai, K.E. Gregory // Int. J. Nutrients. – 2020. – №12(2). – P. 581-592.
17. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: The potential role in prevention of allergic diseases / M. Zuurveld [et al.] // Int. J. Front Immunol 2020. – №11. – P. 801-810.
18. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment / G. Gialeli // Int. J. Nutrients. – 2023. – N15. – P.36 – 44.
19. Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopmental outcomes: an ancillary study to the VDAART randomized clinical trial / J.E. Sordillo [et al.] // Int. J. JAMA Netw. Open. –2019. –Vol. 2 (3). – P. 190-195.
20. Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth / J. Ma [et al.] // Int. J. Nutrients. – 2022. – №14. – P. 51-68.
21. Ejtahed, H.S. Neuromodulatory effect of microbiome on gut-brain axis; new target for obesity drugs / H.S. Ejtahed, S. Hasani-Ranjbar // Int. J. Diabetes Metab Disord. – 2019. – №18. – P. 263-265.
22. Mazloom, K. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? / K. Mazloom, I. Siddiqi, M. Covasa // Int. J. Nutrients. – 2019. –№11(2). – P. 258-267.
23. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years / R. Luoto [et al.] // Int. J. Obes. – 2010. – №34. – P. 1531-1537.
24. Breastmilk derived potential probiotics as strategy for the management of childhood obesity / S. Oddi [et al.] // Int. J. Food Res Int. – 2020. – №137. – P. 109-113.
25. Патракеева, В.П. Роль питания и состояния микрофлоры кишечника в формировании метаболического синдрома / В.П. Патракеева, В.А. Штаборов // Ожирение и метаболизм. – 2022. – №19(3). – С. 292-299.
26. Cacho, N.T. Innate immunity and breast milk / N.T. Cacho, R.M. Lawrence // Int. J. Front Immunol. – 2017. – №8. – P. 584-595.

27. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics / C.H.V.D. Akker [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2020. – №70. – 664-680.
28. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life / B. M. Henrick [et al.] // *J. Cell.* – 2021. – №184(15). – P. 3811-3898.
29. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers / C. Quin [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2020. – №295(12). – P. 4035-4048.
30. Perez-Cano, F.J. In vitro immunomodulatory activity of *Lactobacillus fermentum* cect5716 and *Lactobacillus salivarius* cect5713: Two probiotic strains isolated from human breast milk / F.J. Perez-Cano, H. Dong, P. Yaqoob // *J. Immunobiology.* – 2010. – № 215. – P. 996-1004.
31. The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma / Y. Gao [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – №148(3). – P. 669-678.
32. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgammat pathway to suppress food allergy / A. Abdel-Gadir [et al.] // *J. Nat. Med.* – 2019. – №25. – P. 1164-1174.
33. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood / J.H. Savage [et al.] // *J. Allergy.* – 2018. – №73. – P. 145-152.
34. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution / S. Bunyavanich [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – №138. – 1122-1130.
35. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / K.E. Fujimura [et al.] // *J. Nat. Med.* – 2016. – №22. – 1187-1191.
36. Infant gut microbiome is enriched with *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* in Old Order Mennonites with traditional farming lifestyle / A.E. Seppo [et al.] // *J. Allergy.* – 2021. – №76. – 3489-3503.
37. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma / M. Depner [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – №26. – P. 1766-1775.
38. A rich meconium metabolome in human infants is associated with early-life gut microbiota composition and reduced allergic sensitization / C. Petersen [et al.] // *Cell Rep Med.* – 2021. – №2. – P. 100-160.
39. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema / L.D.H. Ta [et al.] // *Gut Microbes.* – 2020. – №12. – 1-22.
40. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system / S.K. Mazmanian [et al.] // *Cell.* – 2005. – №122. – P. 107-118.
41. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization / A. Cait [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2019. – № 144(6). – P. 1633-1647.
42. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy / C. Roduit [et al.] // *Allergy.* – 2019. – №74. – P. 799-809.
43. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids / R. Correa-Oliveira [et al.] // *Clin Transl Immunology.* – 2016. – №5. – 73-80.
44. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity / W. Yang [et al.] // *Nat Commun.* – 2020. – №11. – P. 44-57.
45. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway / J. Park [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2015. – №8. – P. 80-93.
46. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes / S. Brand [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2011. – №128. – P. 611-617.
47. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites / A. N. Thorburn [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – №6. – P. 73-80.
48. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and metaregression of randomized controlled trials / K. Skonieczna-Żydecka [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – №9. – P. 999-1020.
49. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review / J. Simonson [et al.] // *MCN: The American Journal of Maternal Child Nursing.* – 2021. – №46. – P. 88-96.
50. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: A randomized controlled trial / J. Maldonado [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – № 19. – P. 361-415.
51. Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938- Treated Infants with Colic: A Randomized Trial / F. Savino [et al.] // *The journal of pediatrics.* – 2018. – № 192. – P. 171-177.
52. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: A systematic review / C. Battersby [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2018. – № 103. – P. 182-189.
53. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Altobelli [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – №12. – P. 1322-1338.
54. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants / M. Quigley [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – №6. – 29-71.
55. Donor human milk for preventing necrotizing enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. / M. Quigley [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2024. – №6. – P. 29-45.
56. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants / J. Miller [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – №10. – P 707-720.
57. Necrotizing Enterocolitis and the Microbiome: Current Status and Future Directions / R. Thänert [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – №223. – P. 257-263.
58. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi [et al.] // *Microbiome.* – 2017. – №5. – 31-49.
59. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis / I. Beghetti [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – №13 – P.192-207.
60. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* EVC001 administration is associated with a significant reduction in the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / J. Tobias [et al.] // *J. Pediatr.* – 2022. – №244. – P. 64-71.
61. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain EVC001 decreases neonatal murine necrotizing enterocolitis / S.R. Lueschow [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – №14. – P. 495-517.
62. Compositional Analysis Of The Bacterial Community In Colostrum Samples From Women With Gestational Diabetes Mellitus And Obesity / J.S. Gámez-Valdez [et al.] // *Res. Square.* – 2020. – №1. – P. 1-20.
63. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update / Henriksson C. [et al.] // *Evid Based Med.* – 2013. – № 18. – P. 98-103.
64. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children / M.L. Cilleruelo [et al.] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. – № 62. – P. 739-745.
65. Microbiota and metabolomic patterns in the breast milk of subjects with celiac disease on a gluten-free diet / K.L. Olshan [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – №13. – P.22-43.

66. Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac Disease Development in Children: A Pilot Study From the PreventCD Cohort. *Front Microbiol / A. Benítez-Páez [et al.] // 2020. – №11. – P. 13-35.*
67. Human milk microbial species are associated with infant headcircumference during early and late lactation in Guatemalan mother-infant dyads / T.T. Ajeeb [et al.] // *Front. Microbiol. – 2022. – №13. – P. 845-909.*
68. Vuong, H.E. Intersections of the microbiome and early neurodevelopment / H.E. Vuong. – *Int. Rev. Neurobiol. – 2022. – №167. – P.1–23.*
69. Microbiota from Preterm Infants Who Develop Necrotizing Enterocolitis Drives the Neurodevelopment Impairment in a Humanized Mouse Model / J. Lu [et al.] // *Microorganisms. – 2023. – №11. – P.11-31.*
70. Xia, J. Gut Microbiome-Brain Axis as an Explanation for the Risk of Poor Neurodevelopment Out-come in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis / J. Xia, E.C. Claud // *Microorganisms. – 2023. – №11. – P. 10-35.*
71. The Developing Microbiome from Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes / H.E. Laue [et al.] // *Front. Pediatr. – 2022. – №10. – P. 815-885.*
72. Ihekweazu, F.D. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease / F.D. Ihekweazu, J. Versalovic // *Am. J. Med Sci. – 2018. – №356. – P. 413-423.*
73. Lu, J. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants / J. Lu, E.C. Claud, // *Dev. Psychobiol. – 2019. – №61. – P. 739-751.*

## REFERENCES

1. Ntrebenko O. K., Shumilov P. V., Gribakin S. G. Breast milk as a «programming» factor of child's health: a study of metabolome, microbiome, and their relationship. *Voprosi detskoi dietologii. 2021;19(4):40–45.* (In Russ) DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-40-45>
2. García-Ricobaraza, M.; García-Santos, J.A.; Escudero-Marín, M.; Diéguez, E.; Cerdó, T.; Campoy, C. Short- and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health. *Int. J. Mol. Sci. 2021;22:11866.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222111866>
3. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazyk J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, Picaud JC, Possner M, Singhal A, Wabitsch M. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition. 2020; 78:110812.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>
4. Li, Y.; Ren, L.; Wang, Y.; Li, J.; Zhou, Q.; Peng, C.; Li, Y.; Cheng, R.; He, F.; Shen, X. The Effect of Breast Milk Microbiota on the Composition of Infant Gut Microbiota: A Cohort Study. *Nutrients 2022;14:5397.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14245397>
5. Banić, M.; Butorac, K.; Čuljak, N.; Leboš Pavunc, A.; Novak, J.; Bellich, B.; Kazazić, S.; Kazazić, S.; Cescutti, P.; Šušković, J.; [et al.] The Human Milk Microbiota Produces Potential Therapeutic Biomolecules and Shapes the Intestinal Microbiota of Infants. *Int. J. Mol. Sci. 2022;23:14382.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232214382>
6. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA and Yeruva L (2021) Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front. Immunol. 12:604080.* (in Engl) DOI: [10.3389/fimmu.2021.604080](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080)
7. Martín, R.; Langa, S.; Reviriego, C.; Jiménez, E.; Marín, M.L.; Xaus, J.; Fernández, L.; Rodríguez, J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J. Pediatr. 2003;143:754–758.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>
8. Hunt, K.M.; Foster, J.A.; Forney, L.J.; Schütte, U.M.E.; Beck, D.L.; Abdo, Z.; Fox, L.K.; Williams, J.E.; McGuire, M.K.; McGuire, M.A. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE 2011;6:e21313.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>
9. Yi, D.Y.; Kim, S.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients 2021;13:3094.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093094>
10. Moossavi, S.; Sepehri, S.; Robertson, B.; Bode, L.; Goruk, S.; Field, C.J.; Lix, L.M.; de Souza, R.J.; Becker, A.B.; Mandhane, P.J.; [et al.] Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe 2019;25:324–335.e4.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>
11. Zimmermann, P.; Curtis, N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J. Infect. 2020;81:17–47.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>
12. Kuchina A.E., Zakharova I.N., Odintsova V.E., Kholodova I.N., Kozlova A.D., Koshkin F.A. Breast milk microbiota of healthy women living in the Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet. 2024;18(1):7–18.* (in Russ) DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-494>
13. Verduci, E.; Gianni, M.L.; Vizzari, G.; Vizzuso, S.; Cerasani, J.; Mosca, F.; Zuccotti, G.V. The Triad Mother-Breast Milk-Infant as Predictor of Future Health: A Narrative Review. *Nutrients 2021;13:486.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020486>
14. Caroline Atyeo, Galit Alter. The multifaceted roles of breast milk antibodies. *Cell. 2021. Mar 18;184(6):1486-1499.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.031>
15. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ, Seppo AE, Järvinen KM. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development *J Allergy Clin Immunol. 2022 Sep;150(3):523-534.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.014>
16. Thai JD, Gregory KE. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients. 2020 Feb 23;12(2):581.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020581>
17. Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J, [et al.] Immunomodulation by human milk oligosaccharides: The potential role in prevention of allergic diseases. *Front Immunol 2020;11:801.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00801>
18. Gialeli, G.; Panagopoulou, O.; Liosis, G.; Siahaniidou, T. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment. *Nutrients 2023;15:3614.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15163614>
19. Sordillo J.E. [et al.] Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopmental outcomes: an ancillary study to the VDAART randomized clinical trial // *JAMA Netw. Open. 2019;2(3):e190905.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0905>
20. Ma, J.; Palmer, D.J.; Geddes, D.; Lai, C.T.; Stinson, L. Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth. *Nutrients 2022;14:5148.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14235148>
21. Ejtahed HS, Hasani-Ranjbar S. Neuromodulatory effect of microbiome on gut-brain axis; new target for obesity drugs. *J Diabetes Metab Disord 2019;18(1):263–265.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00384-4>
22. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? *Nutrients 2019;11(2):258* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020258>
23. Luoto, R.; Kalliomäki, M.; Laitinen, K.; Isolauri, E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years. *Int. J. Obes. 2010;34:1531-1537.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.50>
24. Oddi S, Huber P, Rocha Faria Duque AL, [et al.] Breastmilk derived potential probiotics as strategy for the management of childhood obesity. *Food Res Int 2020; 137:109673.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20941>
25. Patrakeeva V.P., Shtaborov V.A. Nutrition and the state of the intestinal microflora in the formation of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism. 2022;19(3):292-299.* (In Russ) DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12893>
26. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol 2017;8:584.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00584>
27. Akker, C.H.V.D.; van Goudoever, J.B.; Shamir, R.; Domellöf, M.; Embleton, N.D.; Hojsak, I.; Lapillonne, A.; Mihatsch, W.A.; Canani, R.B.; Bronsky, J.; [et al.] Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology

- Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020;70:664–680. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002655>.
28. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, [et al.] Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021;184(15):3884.e3811–3898.e3811. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>
  29. Quin C, Vicaretti SD, Mohtarudin NA, [et al.] Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers. *J Biol Chem* 2020;295(12):4035–4048. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011351>
  30. Perez-Cano, F.J.; Dong, H.; Yaqoob, P. In vitro immunomodulatory activity of lactobacillus fermentum cect5716 and lactobacillus salivarius cect5713: Two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology* 2010;215:996–1004. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.01.004>
  31. Gao Y, Nanan R, Macia L, [et al.] The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(3): 669–678. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.011>
  32. Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerbe GK, Noval Rivas M, Wang S, Harb H, [et al.] Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgammat pathway to suppress food allergy. *Nat Med* 2019;25:1164–74. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0461-z>
  33. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, [et al.] A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy* 2018;73:145–52. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13232>
  34. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, [et al.] Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1122–30. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.041>
  35. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, [et al.] Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187–91. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
  36. Seppo AE, Bu K, Jumabaeva M, Thakar J, Choudhury RA, Yonemitsu C, [et al.] Infant gut microbiome is enriched with Bifidobacterium longum ssp. infantis in Old Order Mennonites with traditional farming lifestyle. *Allergy* 2021;76: 3489–503. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14877>
  37. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S, [et al.] Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med* 2020; 26:1766–75. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
  38. Petersen C, Dai DLY, Boutin RCT, Sbihi H, Sears MR, Moraes TJ, [et al.] A rich meconium metabolome in human infants is associated with early-life gut microbiota composition and reduced allergic sensitization. *Cell Rep Med* 2021;2: 100260. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100260>
  39. Ta LDH, Chan JCY, Yap GC, Purbojati RW, Drautz-Moses DI, Koh YM, [et al.] A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema. *Gut Microbes* 2020;12:1–22. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801964>
  40. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107–18. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
  41. Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, [et al.] Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(6):1633–1647. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.029>
  42. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, [et al.] High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799–809. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13660>
  43. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016;5:e73. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>
  44. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, [et al.] Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 2020;11:4457. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18262-6>
  45. Park J, Kim M, Kang SG, Jannasch AH, Cooper B, Patterson J, [et al.] Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol* 2015; 8:80–93. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>
  46. Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AO, Tost J, [et al.] Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618–25.e611–e617. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.035>
  47. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, [et al.] Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015;6:7320. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms8320>
  48. Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Łoniewski I, Łoniewska B. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (4): 999. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9040999>
  49. Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN: The American Journal of Maternal Child Nursing*. 2021; 46 (2): 88–96. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000691>
  50. Maldonado, J.; Gil-Campos, M.; Maldonado-Lobón, J.A.; Benavides, M.R.; Flores-Rojas, K.; Jaldo, R.; Del Barco, I.J.; Bolívar, V.; Valero, A.D.; Prados, E.; [et al.] Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with Lactobacillus fermentum CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium breve CECT7263: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019;19:361–15. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1753-7>
  51. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in Lactobacillus reuteri DSM17938- Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The journal of pediatrics*. 2018;192:171–177.e1. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.062>
  52. Battersby, C.; Santhalingam, T.; Costeloe, K.; Modi, N. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: A systematic review. *Arch. Dis. Child. —Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F182–F189. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880>
  53. Altobelli, E.; Angeletti, P.M.; Verrotti, A.; Petrocelli, R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12:1322 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051322>
  54. Quigley, M., Embleton, N.D., and McGuire, W. (2018). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD002971. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub5>
  55. Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotizing enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Sep 6;9(9):CD002971. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub6>
  56. Miller, J.; Tonkin, E.; Damarell, R.A.; McPhee, A.J.; Sukanuma, M.; Sukanuma, H.; Middleton, P.F.; Makrides, M.; Collins, C.T. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients* 2018;10:707 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060707>
  57. Thäner, R.; Keen, E.C.; Dantas, G.; Warner, B.B.; I Tarr, P. Necrotizing Enterocolitis and the Microbiome: Current Status and Future Directions. *J. Infect. Dis.* 2020;223:S257–S263 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa604>
  58. Pammi, M., Cope, J., Tarr, P.I., Warner, B.B., Morrow, A.L., Mai, V., Gregory, K.E., Kroll, J.S., McMurtry, V., Ferris, M.J., [et al.] (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 5, 31. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>

59. Beghetti, I.; Panizza, D.; Lenzi, J.; Gori, D.; Martini, S.; Corvaglia, L.; Aceti, A. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2021;13:192 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010192>
60. Tobias J, Olyaei A, Laraway B, Jordan BK, Dickinson SL, Golzarri-Arroyo L, [et al.] Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001 administration is associated with a significant reduction in the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2022;244:64-71.e2. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.12.070>
61. Lueschow SR, Boly TJ, Frese SA, Casaburi G, Mitchell RD, Henrick BM, [et al.] Bifidobacterium longum subspecies infantis strain EVC001 decreases neonatal murine necrotizing enterocolitis. *Nutrients* 2022;14:495. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14030495>
62. Gámez-Valdez, J.S.; García-Mazcorro, J.F.; Montoya-Rincón, A.H.; Rodríguez, D.L.; Jiménez, G.; Alanís, M.T.; Pérez-Cabeza de Vaca, R.; Alcorta, M.R.; Genevieve, M.E.; Lara, V.J. Compositional Analysis Of The Bacterial Community In Colostrum Samples From Women With Gestational Diabetes Mellitus And Obesity. *Res. Square*, 2020 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-48912/v1>
63. Henriksson C, Bostro'm AM, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med* 2013; 18(3); 98–103. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1136/eb-2012-100607>
64. Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5): 739–745. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001007>
65. Olshan KL, Zomorodi AR, Pujolassos M, [et al.] Microbiota and metabolomic patterns in the breast milk of subjects with celiac disease on a gluten-free diet. *Nutrients* 2021;13 (7):2243. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072243>
66. Benítez-Páez A, Olivares M, Szajewska H, Pieścik-Lech M, Polanco I, Castillejo G, Nuñez M, Ribes-Koninckx C, Korponay-Szabó IR, Koletzko S, Meijer CR, Mearin ML, Sanz Y. Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac Disease Development in Children: A Pilot Study From the PreventCD Cohort. *Front Microbiol.* 2020;11:1335. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01335>
67. Ajeeb, T.T.; Gonzalez, E.; Solomons, N.W.; Koski, K.G. Human milk microbial species are associated with infant headcircumference during early and late lactation in Guatemalan mother-infant dyads. *Front. Microbiol.* 2022;13:908845. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.908845>
68. Vuong, H.E. Intersections of the microbiome and early neurodevelopment. *Int. Rev. Neurobiol.* 2022;167:1–23. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.im.2022.06.004>
69. Lu, J.; Drobyshevsky, A.; Lu, L.; Yu, Y.; Caplan, M.S.; Claud, E.C. Microbiota from Preterm Infants Who Develop Necrotizing Enterocolitis Drives the Neurodevelopment Impairment in a Humanized Mouse Model. *Microorganisms* 2023;11:1131. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051131>
70. Xia, J.; Claud, E.C. Gut Microbiome-Brain Axis as an Explanation for the Risk of Poor Neurodevelopment Out-come in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Microorganisms* 2023;11:1035. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041035>
71. Laue, H.E.; Coker, M.O.; Madan, J.C. The Developing Microbiome from Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front. Pediatr.* 2022;10: 815885. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.815885>
72. Ihekweazu, F.D.; Versalovic, J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am. J. Med. Sci.* 2018;356:413–423. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.08.005>
73. Lu, J.; Claud, E.C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev. Psychobiol.* 2019;61:739–751. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/dev.21806>

УДК 616.6-089

© Коллектив авторов, 2024

В.А. Воробьев<sup>1,2</sup>, А.Р. Тухиев<sup>2</sup>, Г.М. Хасанова<sup>1</sup>,  
Г.А. Галиева<sup>1</sup>, Р.Т. Мурзабаева<sup>1</sup>, Г.А. Мавзютова<sup>1</sup>,  
Л.И. Ратникова<sup>3</sup>, В.Х. Фазылов<sup>4</sup>, В.Н. Дубровин<sup>5</sup>

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИМУЛЬТАННОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Иркутск

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Челябинск

<sup>4</sup>ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Казань

<sup>5</sup>ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

Симультанные операции – это проведение нескольких хирургических процедур пациенту в рамках одного сеанса лечения. Данный подход находит широкое применение в различных отраслях хирургии, позволяет устранять сочетанные патологические состояния, сокращая количество этапов лечения и снижая хирургический стресс. Симультанная хирургия не приводит к увеличению рисков развития послеоперационных осложнений и способствует уменьшению общего периода реабилитации. При этом достигается лучшая финансовая эффективность организации хирургической помощи на амбулаторном и стационарном звеньях, а качество жизни пациентов после симультанной хирургии превосходит после этапного лечения. Однако внедрение новых технологий связано со значительными организационными и юридическими трудностями, проблема носит глубокий этический характер и порождает перспективу социального конфликта, обусловленного неравноправной доступностью симультанной хирургии.

Представлен обзор современного состояния проблемы симультанной хирургии, ее исторические аспекты, особенности подбора пациентов, а также анализ результатов научных исследований и мета-анализов при применении принципов симультанной хирургии в урологии.

**Ключевые слова:** симультанная хирургия, симультанные операции в урологии.

V.A. Vorobyev, A.R. Tukhiev, G.M. Khasanova,  
G.A. Galieva, R.T. Murzabaeva, G.A. Mavzyutova,  
L.I. Ratnikova, V.Kh. Fazylov, V.N. Dubrovin

## THE POSSIBILITIES OF USING SIMULTANEOUS SURGERY IN UROLOGY

Simultaneous surgeries are the performance of several surgical procedures on a patient within a single treatment session. This approach is widely used in various branches of surgery, allowing to eliminate combined pathological conditions, reducing the number of treatment stages and decreasing surgical stress. Simultaneous surgery does not increase the risk of postoperative complications and helps to reduce the overall rehabilitation period. At the same time, better financial efficiency of the organization of surgical care at the outpatient and inpatient level is achieved, and the quality of life of patients after simultaneous surgery exceeds that after staged treatment. However, the implementation is associated with significant organizational and legal difficulties, and the problem is also of a deep ethical nature and gives rise to the prospect of social conflict caused by unequal access to simultaneous surgery.

An overview of the current state of the problem of simultaneous surgery, its historical aspects, features of patient selection, as well as an analysis of the results of scientific research and meta-analyses in the application of the principles of simultaneous surgery in urology is presented in the paper.

**Key words:** simultaneous surgery, simultaneous surgery in urology.

Симультанные операции – это проведение нескольких хирургических процедур пациенту в рамках одного сеанса лечения. Данный подход находит широкое применение в различных отраслях хирургии, позволяет устранять сочетанные патологические состояния, сокращая количество этапов лечения и снижая хирургический стресс. Симультанная хирургия не приводит к увеличению рисков развития послеоперационных осложнений и способствует уменьшению общего периода реабилитации [3,6]. Оптимизация приводит к экономической выгоде для медицинских центров, заключающейся в вопросах расходования медицинских изделий и сокращения нагрузки как на амбулаторном, так и на специализированном этапе оказания медицинской помощи [45]. Этому способствует совершенствование хирургических техник, новейшие разработки хирургического инструментария и шовных материалов, а также улучшение качества и безопасности анестезиологических пособий [20,26,41].

В абдоминальной хирургии симультанные операции выполняются при сочетании заболеваний органов брюшной полости. Например, при наличии у пациента желчнокаменной болезни в сочетании с грыжами передней брюшной стенки [22]. В онкологии симультанные операции могут быть необходимы при распространенных злокачественных процессах. Обосновано удаление рака прямой кишки и его метастазов. В подобной ситуации целесообразно выполнить удаление первичной опухоли в сочетании с резекцией пораженных регионарных лимфатических узлов, а также с резекцией смежных органов при необходимости. Такой подход позволяет максимально радикально удалить опухолевые клетки, что повышает шансы на успешное излечение [23,25,44].

Симультанные операции нашли свое место и в сосудистой хирургии при лечении пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением различных бассейнов, а также при

сочетании атеросклероза и аневризм сосудов. Симультанная операция позволяет одновременно восстановить кровоснабжение жизненно важных органов, таких как сердце и головной мозг, и существенно снизить риски развития инсультов и инфарктов [29;46].

Симультанные операции представляют собой длительные, технически сложные вмешательства, требующие привлечения опытных мультидисциплинарных бригад хирургов, анестезиологов и смежных специалистов. Данные операции сопряжены с повышенным риском для пациента ввиду большей травматичности, высокой операционной нагрузки на жизненно важные системы организма, опасности развития кровопотери и возможной необходимости массивных гемотрансфузий, поэтому их применение ограничено высококвалифицированными хирургическими центрами [6].

Одной из причин увеличения интереса к подобным вмешательствам как в России, так и по всему миру могут быть процессы активного старения населения [33]. Для нашей страны актуальна и проблема, связанная с оптимизацией хирургической помощи, особенно в отдаленных и труднодоступных населенных пунктах [16]. Пересмотр подхода к более социально-ориентированной модели оказания помощи, разработка индивидуального плана лечения и периоперационной курации в сочетании с симультанными операциями могут не только улучшить результаты лечения и восстановления при адекватном подходе [1], но и существенно экономить ресурсы в рамках высокотехнологичной специализированной помощи [11].

**Определение симультанных операций.** Термин «симультанный» с латинского языка «simul» означает одновременно [2]. Одними из первых упоминаний симультанной хирургии были операция аппендэктомия и герниопластика, описанные А. Клавдиусом в 1735 году, а терминологическое определение симультанным операциям дал М. Рейффершайд в 1971 году [31].

В России в 1976 году Л.И. Хнох и И.Х. Фельтшинер сформулировали определение: «...это вмешательства, выполненные одновременно на двух и более органах брюшной полости из-за разных заболеваний» [2]. Некоторые авторы научных работ, например И.Н. Крук, отрицали использование англицизма «симультанные операции», рекомендуя использовать только русские термины: «попутные», «совместные», «сочетанные» и другие. К.Д. Тоскин в 1991 году констатировал выраженное «терминологическое разнообразие». Он предложил считать симульным «одновременное выполнение двух или нескольких самостоятельных операций по поводу различных заболеваний, при которых показано оперативное лечение» [18].

**Преимущества и недостатки симульных операций.** Основное очевидное преимущество для пациентов – это сокращение общего времени, затраченного на лечение нескольких хирургических заболеваний [3]. Поскольку плановая симульная операция влечет за собой устранение ряда хирургических заболеваний в течение одного анестезиологического пособия, это ведет к существенной экономии времени и средств [11]. Пациенту необходимо единожды пройти все необходимые обследования, провести коррекцию сопутствующих заболеваний, что выглядит более рациональным. Напротив, при традиционном поэтапном подходе после первого вмешательства пациенту необходимо дождаться момента полной реабилитации и восстановления, проходить повторно весь комплекс исследований и подготовки к вмешательству, пережить еще один сеанс анестезии и саму операцию. Это можно охарактеризовать как «упущенное окно возможностей», за это время заболевание может прогрессировать, что потребует более радикального метода коррекции и, как следствие, еще больше увеличит сроки лечения и восстановления [21]. Для амбулаторного звена симульные операции кратно сокращают затраты на обследование и подготовку. Однако существующая система может быть причиной для ограничения внедрения данного подхода (вследствие проблем оплаты по ОМС).

В некоторых ситуациях симульные операции могут снижать риск развития осложнений, например при эндоурологических операциях по поводу рака мочевого пузыря и гиперплазии простаты [5]. В целом риск осложнений при симульной хирургии сопоставимы [30], но при этапных операциях парадоксальную негативную роль может играть неустраненная сопутствующая патология [34].

Увеличение хирургического стресса считается негативным фактором вследствие большего объема травмы и анестезии [14]. Однако разработаны модели уменьшения стресса с помощью изменения периоперационной курации, обучения пациента, мультимодального обезболивания и других подходов, в том числе по принципам ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) [12;27;32]. Таким образом, негативные аспекты могут быть скорректированы с помощью организационно-технических средств.

Суммарно пациенты, перенесшие симульную операцию, проводят в стационаре меньше койко-дней, чем пациенты, перенесшие несколько отдельных операций. Потенциально улучшение качества жизни, снижение времени лечения и восстановления, психотравмирующего воздействия могут привести к улучшению трудового и социального прогноза для пациента и качественно улучшить его отношение к лечению и своему здоровью в целом [43].

К недостаткам использования симульных операций прежде всего можно отнести повышенный риск интраоперационных осложнений. В большинстве случаев причиной для этого становится удлинение времени вмешательства и периода анестезии, что приводит к утомлению бригады и увеличивает шанс совершения ошибок [19]. Именно в данном случае целесообразно применение другого варианта организации хирургической помощи – оверлаппинга, при котором происходит смена хирурга или бригады в целом [36].

Помимо необходимости бережного и рационального подхода к выполнению самой операции, критически важным моментом становится контроль гомеостаза у пациента [9]. Увеличение объема травмы обезболивания усложняет данную задачу и провоцирует возрастание риска нежелательных явлений [40]. Подобные вызовы повышают требования к квалификации не только оперирующей команды хирургов, но и к анестезиологам, терапевтам, докторам других специальностей, участвующих в лечении, а также к среднему и младшему медицинскому персоналу [6].

Отдельным недостатком можно выделить относительную длительность и сложность предоперационной подготовки пациента перед симульным вмешательством. Подобные операции могут быть противопоказаны пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, психическими расстройствами, низкой приверженностью к лечению или с анатомическими особенностями [15].

**Показания к проведению симультанных операций.** Основным показанием к проведению симультанного хирургического лечения служит наличие нескольких заболеваний различных органов, устранение которых возможно хирургическим путем в течение одного анестезиологического пособия, одной или несколькими бригадами хирургов, одновременно или поэтапно [18].

Показания к самому оперативному лечению могут отличаться по необходимости выполнения, например неотложные, срочные или плановые. В условиях экстренной хирургической помощи количество этапов операции должно быть ограничено минимальным, позволяющим стабилизировать и спасти жизнь пациента. Необходимо помнить о целесообразности выполнения и возможности разделения операции на несколько этапов, учитывать тяжесть состояния, кровопотерю и риск для пациента. Всё зависит от причины возникновения, общего состояния пациента и необходимости самого вмешательства [2].

В плановой хирургии симультанные вмешательства оправданы. Внедрение их стало возможным благодаря развитию хирургического инструментария, шовных материалов, хирургических техник и методов анестезии [10], а также современных тенденций в периоперационной курации пациентов, изложенных в протоколах ERAS и FTS (Fast track surgery) [8]. Интраоперационное расширение объема плановой оперативной помощи до симультанного вмешательства ввиду «неожиданной» находки или несовершенства хирургической техники стоит отнести к дефектам обследования, подготовки и лечения пациента, ответственность за которыми несет лечащий врач или оперирующий хирург. Тем не менее, в практической медицине подобные случаи не редкость [13].

Также очень важной задачей лечащего врача является определение необходимого и безопасного объема хирургической помощи для конкретного пациента. Одномоментное выполнение крупных по объему оперативных приемов существенно увеличивает риск послеоперационных осложнений и снижает шансы на выздоровление и полную реабилитацию больного. Поэтому целесообразно комбинировать различные по уровню сложности операции, отдавая предпочтение малоинвазивным техникам, минимизации общего объема хирургической травмы и использования программ реабилитации после вмешательства [4].

Особое внимание следует уделять отбору подходящих пациентов. Многие хирурги

считают возраст одним из противопоказаний, однако изолированно он не может учитываться как нежелательный фактор. Более существенную роль в отказе от подобного вида лечения будут играть декомпенсированные сопутствующие заболевания, значительно повышающие операционный риск [11]. Оказывают влияние на увеличение операционного риска присутствие вредных привычек и неспособность отказаться от них на период лечения и восстановления, удлинение времени анестезиологического пособия, низкая приверженность к лечению, низкая комплаентность пациента, его когнитивные расстройства, ограниченность медицинского центра в возможности проведения сложного комбинированного лечения. Поэтому данный вид помощи может осуществляться лишь в многопрофильных хирургических центрах при взаимодействии нескольких высококвалифицированных специалистов [24,38].

**Применение симультанной хирургии в урологии и смежных специальностях.** При литературном поиске в базах Elibrary и Pubmed выявлено относительно малое количество исследований, посвященных истинным симультанным операциям в урологии. Обозначим основные выводы в представленных на данных поисковых платформах.

Рост продолжительности жизни населения, эволюция методов визуализации органов брюшной полости и доступность качественной медицинской помощи привели к увеличению выявляемой сочетанной хирургической патологии. Лапароскопический или комбинированный хирургический доступ дает возможность безопасно выполнять симультанные вмешательства не только на органах брюшной полости, но и органах малого таза или забрюшинного пространства. Наиболее часто встречается комбинация лапароскопической холецистэктомии с герниопластикой, а также с гинекологическими или урологическими вмешательствами [1,17].

Так, в исследовании 2019 года проанализировали 5145 случаев прооперированных гериатрических больных. Из них 932 (18,1%) случая были симультанными, сочетающимися операции по поводу желчнокаменной болезни, грыж передней брюшной стенки и операции на гениталиях. Авторы пришли к выводу, что увеличение роли проводниковых методов анестезии снижает вероятность послеоперационных осложнений, таких как кардиоваскулярные инциденты и пневмония. Анализ позволил сделать вывод о безопасности и скорейшем выздоровлении после симультанной хирургии.

Немаловажным аспектом стала существенная экономия средств примерно в 2,2 раза при использовании симультанных операций по сравнению с последовательными операциями [11].

Результаты изучения опыта выполнения 140 симультанных операций на органах мочеполовой системы позволили сформулировать критерии отбора подходящих пациентов на основании объективного статуса пациентов (данные показателей жизненно важных органов, лабораторные параметры). Все пациенты были стратифицированы на рекомендованных, сомнительных и нерекондованных. Таким образом основным запрещающим фактором при малоинвазивных операциях служит не объем травмы, а коморбидность пациента [17]. Более ранняя работа демонстрирует лучшее качество жизни пациентов после симультанной хирургии в сравнении с этапным лечением [7].

Исследование результатов симультанных операций в урологии, хирургии и гинекологии продемонстрировало превосходство данного подхода над традиционным по длительности послеоперационной реабилитации и общей продолжительности лечения без риска развития осложнений [1].

**Метаанализы результатов симультанных операций в урологии и смежных дисциплинах.** В метаанализ 2023 года были включены 22 преимущественно ретроспективных исследования, в которые были включены 1653 случая лечения рака прямой кишки и метастатической болезни. Сравнялось этапное и симультанное лечение: сначала – резекция прямой кишки, затем резекция метастазов в печени или симультанная операция. Показатели 5-летней выживаемости варьировали от 38,5 до 75% для этапной резекции печени, от 28 до 80% для этапной резекции прямой кишки и от 28,2 до 77,3% для симультанных операций ( $p > 0,05$ ). Следовательно, не было получено убедительных различий в выживаемости пациентов [23].

Метаанализ 2022 года оценивал безопасность и долгосрочный прогноз одномоментной и поэтапной резекций при синхронном колоректальном раке с метастазами в печень. Он включал в себя 22 нерандомизированных и одно рандомизированное исследование, в которые вошло в общей сложности 4862 пациента. У пациентов, перенесших симультанную резекцию, были схожие общие (ОШ = 0,88, 95% ДИ [0,66–1,19],  $p = 0,409$ ), желудочно-кишечные (ОШ = 1,19, 95% ДИ [0,89–1,59],  $p = 0,241$ ) и печеночные (ОШ = 1,04, 95% ДИ [0,83–1,31],  $p = 0,734$ ) осложнения, а также периоперационная летальность

(ОШ = 1,79, 95% ДИ [0,88–3,64],  $p = 0,108$ ). Более низкая интраоперационная кровопотеря ( $p < 0,001$ ) и более короткое общее пребывание в стационаре ( $p < 0,001$ ) наблюдались в группе симультанной резекции по сравнению с поэтапной группой [44].

Метаанализ риска прогрессии рака мочевого пузыря при симультанном лечении гиперплазии предстательной железы, в который вошли 12 исследований 1600 случаев, не продемонстрировал рост риска рецидива рака или гиперплазии при подобном хирургическом лечении [42].

Безопасным признано и симультанное роботическое выполнение герниопластики паховых грыж и простатэктомии по поводу рака предстательной железы. Лечение не сопровождалось повышением риска кровотечения, prolonged госпитализацией и осложнениями [37].

Метаанализ шести исследований 339 случаев радикальной цистэктомии и нефруретерэктомии. Отмечен рост 5-летней летальности (57%; 95% ДИ 49%–66%,  $I^2 = 0$ ,  $p < 0,001$ ), частоты незначительных осложнений (19%; 95% ДИ 15%–23%,  $p < 0,01$ ), серьезных осложнений (49%; 95% ДИ 34%–63%,  $p < 0,01$ ) и частоты интраоперационного переливания крови (53%; 95% ДИ 44%–61%,  $p < 0,01$ ). Однако данные выводы обусловлены низким качеством включенных исследований. Авторы считают, что требуется проведение новых, хорошо спланированных проспективных исследований для формирования устойчивых рекомендаций [35].

Симультанное лечение двухстороннего уrolитиаза в рамках Кокрейновского метаанализа 32 исследований и 1966 случаев (16 исследований, 1073 пациента с уретероскопиями; 13 исследований, 750 пациентов с нефролапаксиями; 3 исследования, 143 пациента с уретероскопиями и одновременной контралатеральной нефролапаксией). По сравнению с этапными операциями, SFR (частота полной свободы от камней) и частота осложнений были схожими, наблюдалось значительное сокращение общего времени операции и длительности госпитализации при симультанных вмешательствах ( $p < 0,001$ ) [28].

Метаанализ 58 исследований, посвященных симультанной трансплантации почки и печени, продемонстрировал необходимость и безопасность данного метода у пациентов. Однако в ряде случаев требуется ужесточить контроль за неоправданными трансплантациями [39].

#### **Заключение**

Несмотря на то, что в настоящее время нет четкой позиции в отношении симультанной

хирургии и сам термин применяется и трактуется в профессиональном сообществе достаточно вольно, основные споры касательно терминологии симультанных операций можно считать решенными. При этом важным моментом остается рациональное использование данного типа хирургической помощи. Учитывая все преимущества для пациента, необходимо выработать четкие показания для необходимого вмешательства и их объема. Создание алгоритмов углубленного обследования и периоперационной курации пациента, программ обучения больного и его родственников, ранней реабилитации и эффективного мониторинга после выписки из стационара позволит сократить риск осложнений и ускорить выздоровление.

Симультанная хирургия предъявляет высокие требования к профессионализму не только оперирующего хирурга, но и всей команды хирургического центра для обеспечения успешной программы лечения и восстановления пациентов. Она предполагает использование диагностических методов высоко-

кого разрешения для определения объема вмешательства с применением технологий дополненной реальности для лучшего интраоперационного анатомического ориентирования. Все это делает широкое распространение симультанных операций весьма трудоемким.

Еще одним камнем преткновения может стать сложившаяся система медицинских услуг и их оплата. С деонтологической точки зрения ставить пациента перед трудным решением необходимости этапного оперативного лечения неправильно при условии, что мы имеем все возможности излечить больного от нескольких заболеваний за одну операцию. Главным критерием отбора в данном вопросе должны быть здоровье и польза для конкретного человека, а не только финансовая выгода.

Требуется дальнейшее углубленное изучение проблемы симультанной хирургии в лечении заболеваний органов мочеполовой и смежных систем, а также разработка протоколов курации подобных пациентов, в том числе в рамках программы ускоренного выздоровления.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Воробьев Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, доцент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ООО «Линия жизни». Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: terdenecer@gmail.com.

**Тухиев Артур Русланович** – аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: atukhiev@bk.ru.

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Human-Ecology@yandex.ru.

**Галиева Гузель Ахметовна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gmukhetdinova@yandex.ru.

**Мурзабаева Расима Тимеряровна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaabaeva@yandex.ru.

**Мавзютова Гузель Анваровна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Ратникова Людмила Ивановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Email: inf23@yandex.ru.

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич** – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: fazyllov47@inbox.ru.

**Дубровин Василий Николаевич** – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, зав. урологическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. E-mail: vndubrovin@mail.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Антонов, А.В. Сочетанные и симультанные эндовидеохирургические операции в урологии / А.В. Антонов, А.А. Люблинская, М.В. Прохоров // Урологические Ведомости. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 9-12.
2. Белобородов, В.А. Симультанные операции в хирургической практике / В. А. Белобородов, О.С. Олифирова, С.П. Шевченко // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – № 2 (43). – С. 19-25.
3. Клинико-экономические аспекты симультанных операций у больных пожилого и старческого возраста / Н. В. Верткина [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. – № 4. – С. 5-10.
4. К вопросу о целесообразности выполнения сочетанных лапароскопических операций / О.В. Галимов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 3-6.
5. Определение тактики лечения больных раком мочевого пузыря в сочетании с гиперплазией простаты / П.В. Глыбочко [и др.] // Урология. – 2016. – № 5. – С. 92-96.
6. Современные подходы к симультанным операциям (показания, алгоритмы выполнения, осложнения) / В.А. Гольбрайх [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2 (78). – С. 28-36.
7. Жаныбаев, К.А. Качество жизни больных после симультанных операций в урологии / К.А. Жаныбаев // Медицина Кыргызстана. – 2013. – № 5. – С. 24-26.
8. Лахно, Д.А. Протокол «ERAS» в периоперационном периоде радикальной роботической цистэктомии у больных пожилого и старческого возраста / Д.А. Лахно, М.Б. Зингеренко // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. – № 9-10. – С. 16-19.
9. Леонтьев, М.А. Непреднамеренная интраоперационная гипотермия во время общей анестезии: современное состояние проблемы (обзор литературы) / М.А. Леонтьев, Е.М. Котова, С.В. Кравчук // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20. – № 4. – С. 68-76.
10. Лещенко, И.Г. Классификация симультанных операций у больных пожилого и старческого возраста с аденомой простаты / И. Г. Лещенко, А. И. Акимов // Вестник Медицинского Института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 1 (37). – С. 140-148
11. Симультанные операции в гериатрической хирургии / Н. А. Лысов [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2019. – № 6 (42). – С. 103-111.

12. Любошевский, П.А. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности / П.А. Любошевский, А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8. – № 4. – С. 5-21.
13. Насыров, М. В. К вопросу оправданности симультанных операций при неопластических процессах полости носа, придаточных пазух и носоглотки / М.В. Насыров, К.К. Бакиева, Б. К. Каримова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2022. – Т. 22. – № 5. – С. 83-88.
14. Овечкин, А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 49-62.
15. Показания и противопоказания к симультанным операциям на фоне морбидного ожирения / М.Т. Расулов [и др.] // Международная конференция академических наук. – 2023. – Т. 2. – № 4. – С. 32-33.
16. Трегубов, В.Н. Эффективность использования коечного фонда федеральных округов / В.Н. Трегубов, А.А. Бовина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2020. – Т. 64. – № 4. – С. 173-180.
17. Результаты симультанных операций в урологии после применения разработанного алгоритма выбора объема операции больных с сочетанными хирургическими заболеваниями / А.Ч. Усупбаев [и др.] // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2023. – № 3. – С. 143-149.
18. Одномоментные операции. Терминология / А.В. Федоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 7. – С. 72-76.
19. Surgeon stress negatively affects their non-technical skills in the operating room / N. E. Anton [et al.] // American Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 222. – № 6. – P. 1154-1157.
20. Artificial Intelligence: A New Tool in Operating Room Management. Role of Machine Learning Models in Operating Room Optimization / V. Bellini [et al.] // Journal of Medical Systems. – 2019. – Т. 44. – Artificial Intelligence. – № 1. – P. 20.
21. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial / K. Boudjema [et al.] // Annals of Surgery. – 2021. – Vol. 273. – Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases. – № 1. – P. 49-56.
22. Simultaneous laparoscopic inguinal hernia repair and cholecystectomy: does it cause mesh infection? / C. M. P. Claus [et al.] // Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery. – 2021. – Vol. 34. – simultaneous laparoscopic inguinal hernia repair and cholecystectomy. – № 2. – P. e1600.
23. Multimodal treatment of rectal cancer with resectable synchronous liver metastases: A systematic review / Colletti [et al.] // Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2023. – Vol. 55. – Multimodal treatment of rectal cancer with resectable synchronous liver metastases. – № 12. – P. 1602-1610.
24. Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications / J. W. Egholm [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Vol. 11. – P. CD008343.
25. Simultaneous surgical management of renal cancer with atrial thrombotic extension and severe chronic coronary artery disease: a case report / B. Filomena [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2023. – Vol. 17. – Simultaneous surgical management of renal cancer with atrial thrombotic extension and severe chronic coronary artery disease. – № 1. – P. 543.
26. Experimental Setup Employed in the Operating Room Based on Virtual and Mixed Reality: Analysis of Pros and Cons in Open Abdomen Surgery / R. Galati [et al.] // Journal of Healthcare Engineering. – 2020. – Vol. 2020. – Experimental Setup Employed in the Operating Room Based on Virtual and Mixed Reality. – P. 8851964.
27. Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways / D. Gelman [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2018. – Vol. 54. – № 2. – P. E20.
28. Geraghty, R. M. Simultaneous Bilateral Endoscopic Surgery (SBES) for Bilateral Urolithiasis: the Future? Evidence from a Systematic Review / R. M. Geraghty, P. Jones, B. K. Somani // Current Urology Reports. – 2019. – Vol. 20. – Simultaneous Bilateral Endoscopic Surgery (SBES) for Bilateral Urolithiasis. – № 3. – P. 15.
29. Comparison of Postoperative Complications between Simultaneous and Staged Surgery in Cranioplasty and Ventriculoperitoneal Shunt Placement after Decompressive Craniectomy / J. H. Gill [et al.] // Korean Journal of Neurotrauma. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 100-107.
30. The necessity and safety of simultaneous cholecystectomy during gastric surgery for patients with asymptomatic cholelithiasis / T. Jiang [et al.] // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 17. – № 10. – P. 1053-1060
31. Khodjimatomov, M. Simultaneous Laparoscopy Operations on Organs of the Brotherhood (Literature Review) / M. Khodjimatomov, A. A. Egitov // American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2024. – Vol. 2. – № 1. – P. 133-137
32. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Lee [et al.] // Surgical Oncology. – 2020. – Vol. 32. – Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery. – P. 75-87
33. The changing landscape of general surgery in the elderly - trends over a decade in a tertiary centre in Singapore / Y. Z. Lee [et al.] // ANZ journal of surgery. – 2022. – Vol. 92. – № 9. – P. 2018-2024
34. Outcomes of simultaneous laparoscopic, hybrid, and open resection in colorectal cancer with synchronous liver metastases: a propensity score-matched study / H.K. Lim [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – Outcomes of simultaneous laparoscopic, hybrid, and open resection in colorectal cancer with synchronous liver metastases. – № 1. – P. 8867
35. Simultaneous radical cystectomy and nephroureterectomy in the treatment of panurothelial carcinoma: a systematic review and single-arm meta-analysis / Y. Liu [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – Simultaneous radical cystectomy and nephroureterectomy in the treatment of panurothelial carcinoma. – P. 1233125
36. Livingston, E. H. Overlapping Surgery and Perioperative Outcomes / E.H. Livingston // JAMA. – 2019. – Vol. 321. – № 8. – P. 772
37. The safety and feasibility of simultaneous robotic repair of an inguinal hernia during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review and meta-analysis / M. Melhem [et al.] // Scandinavian Journal of Urology. – 2022. – Vol. 56. – The safety and feasibility of simultaneous robotic repair of an inguinal hernia during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. – № 3. – P. 197-205.
38. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations / J. Nygren [et al.] // Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland). – 2012. – Vol. 31. – Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery. – № 6. – C. 801-816.
39. Simultaneous liver-kidney transplantation: future perspective / T. Prudhomme [et al.] // World Journal of Urology. – 2024. – Vol. 42. – Simultaneous liver-kidney transplantation. – № 1. – P. 489.
40. Postoperative Anesthesia After Simultaneous Operations in Gynecological Patients / F. Rakhmatov [et al.] // Texas Journal of Medical Science. – 2021. – Vol. 3. – P. 48-51.
41. Roy, D. K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Cholecystectomy Compared to the Open Procedure in Patients with Gallbladder Disease / D. K. Roy, R. Sheikh // Avicenna Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 3-21.
42. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis / R. Sari Motlagh [et al.] // BJU international. – 2021. – Т. 127. – The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia. – № 2. – P. 143-152.
43. Enhanced recovery after surgery: A clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties / T. W. Smith [et al.] // American Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 219. – Enhanced recovery after surgery. – № 3. – P. 530-534.
44. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis / S.H. Wang [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2022. – Vol. 27. – Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis. – № 1. – P. 297.

45. Wong, K. K. Cost-effectiveness of simultaneous versus sequential surgery in head and neck reconstruction / K. K. Wong, D. J. Enepekides, K. M. Higgins // *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery = Le Journal D'oto-Rhino-Laryngologie Et De Chirurgie Cervico-Faciale*. – 2011. – Vol. 40. – № 1. – P. 48–53.
46. Comparison of the outcomes of concurrent versus staged TAVR combined with PCI in patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / X. Zhang [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2024. – Vol. 35. – Comparison of the outcomes of concurrent versus staged TAVR combined with PCI in patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease. – № 6. – P. 481–489.

## REFERENCES

- Antonov AV, Lyublinskaya AA, Prokhorov MV. Combined and simultaneous endovideosurgical operations in urology. *Urologicheskie Vedomosti*. 2011 ;1(1):9–12. (In Russ).
- Beloborodov VA, Olifirova OS, Shevchenko SP. Simultaneous operations in surgical practice. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2007;(2 (43)):19–25. (In Russ).
- Vertkina NV, Khamitov FF, Lisitskii DA, Gulaev OG, Chel'diev KV. Clinical and economic aspects of simultaneous operations in elderly and senile patients. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2008;14(4):5–10. (In Russ).
- Galimov OV, Fedorov AV, Khanov VO, Kolygin AV. On the feasibility of performing combined laparoscopic surgeries. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2018;24(4):3–6. (In Russ).
- Glybochko PV, Alyaev YuG, Pshikhachev AM, Sorokin NI, Dymov AM. Determination of treatment tactics for patients with bladder cancer combined with prostate hyperplasia. *Urologiia*. 2016;(5):92–6. (In Russ).
- Gol'braikh VA, Maskin SS, Matyukhin VV, Klimovich IN, Arutyunyan A. Modern approaches to simultaneous surgeries (indications, implementation algorithms, complications). *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2021 ;(2 (78)):28–36. (In Russ).
- Zhanybaev KA. Quality of life of patients after simultaneous operations in urology. *Meditsina Kyrgyzstana*. 2013 ;(5):24–6. (In Russ).
- Lakhno DA, Zingerenko MB. Protocol «ERAS» in the perioperative period of radical robotic cystectomy in elderly and senile patients. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2019 ;25(9–10):16–9. (In Russ).
- Leont'ev MA, Kotova EM, Kravchuk SV. Unintentional intraoperative hypothermia during general anesthesia: the current state of the problem (literature review). *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*. 2023;20(4):68–76. (In Russ).
- Leshchenko IG, Akimov AI. Classification of simultaneous operations in elderly and senile patients with prostate adenoma. *Vestnik Meditsinskogo Instituta Reaviz Reabilitatsiya Vrach I Zdorov'e*. 2019;(1 (37)):140–8. (In Russ).
- Lysov NA, Leshchenko IG, Supil'nikov AA, Stolyarov SA, Aleksandrov IK. Simultaneous operations in geriatric surgery. *Vestnik Meditsinskogo Instituta Reaviz Reabilitatsiya Vrach I Zdorov'e*. 2019;(6 (42)):103–11. (In Russ).
- Lyuboshevskii PA, Ovechkin AM. Possibilities of assessment and correction of surgical stress response in highly traumatic operations. *Regionarnaya Anesteziya I Lechenie Ostroi Boli*. 2014;8(4):5–21. (In Russ).
- Nasyrov MV, Bakieva KK, Karimova BK. On the justification of simultaneous operations for neoplastic processes of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo Universiteta*. 2022;22(5):83–8. (In Russ).
- Ovechkin AM. Surgical stress response, its pathophysiological significance and methods of modulation. *Regionarnaya Anesteziya I Lechenie Ostroi Boli*. 2008;2(2):49–62. (In Russ).
- Rasulov MT, Rakhmonov BB, Botirov AK, Otakuziev AZ, Bozorov NE, Botirov ZhA. Indications and contraindications for simultaneous operations against the background of morbid obesity. *Mezhdunarodnaya Konferentsiya Akademicheskikh Nauk*. 18 aprel' 2023;2(4):32–3.
- Tregubov VN, Bovina AA. Efficiency of using the hospital bed fund of federal districts. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2020;64(4):173–80. (In Russ).
- Usupbaev ACh, Dzhanbaev KA, Uson Uulu B., Zhumagaliev AA. Results of simultaneous operations in urology after applying the developed algorithm for selecting the volume of surgery for patients with combined surgical diseases. *Vestnik Kyrgyzskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni Ikhunbaeva*. 2023;(3):143–9. (In Russ).
- Fedorov AV, Kriger AG, Kolygin AV, Kochatkov AV. Single-stage operations. *Terminology. Khirurgiya Zhurnal Im Ni Pirogova*. 2011;(7):72–6. (In Russ).
- Anton NE, Athanasiadis DI, Karipidis T, Keen AY, Karim A, Cha J [et al.] Surgeon stress negatively affects their non-technical skills in the operating room. *Am J Sur*. 2021;222(6):1154–7.
- Bellini V, Guzzon M, Bigliardi B, Mordonini M, Filippelli S, Bignami E. Artificial Intelligence: A New Tool in Operating Room Management. Role of Machine Learning Models in Operating Room Optimization. *J Med Syst*. 2019;44(1):20.
- Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachelier P [et al.] Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial. *Ann Sur*. 2021;273(1):49–56.
- Claus CMP, Ruggeri JRB, Ramos EB, Costa MAR, Andriuguetto L, Freitas ACT de [et al.] Simultaneous laparoscopic inguinal hernia repair and cholecystectomy: does it cause mesh infection? *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Sur*. 2021;34(2):e1600.
- Colletti G, Ciniselli CM, Sorrentino L, Bagatin C, Verderio P, Cosimelli M. Multimodal treatment of rectal cancer with resectable synchronous liver metastases: A systematic review. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2023;55(12):1602–10.
- Egholm JW, Pedersen B, Møller AM, Adami J, Juhl CB, Tønnesen H. Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD008343.
- Filomena GB, Marino F, Scarciglia E, Russo P, Fantasia F, Bientinesi R [et al.] Simultaneous surgical management of renal cancer with atrial thrombotic extension and severe chronic coronary artery disease: a case report. *J Med Case Reports*. 2023;17(1):543.
- Galati R, Simone M, Barile G, Luca RD, Cartanese C, Grassi. Experimental Setup Employed in the Operating Room Based on Virtual and Mixed Reality: Analysis of Pros and Cons in Open Abdomen Surgery. *J Healthc En*. 2020;2020(1):8851964.
- Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D [et al.] Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways. *Med Kaunas Lith*. 2018;54(2):E20.
- Geraghty RM, Jones P, Somani BK. Simultaneous Bilateral Endoscopic Surgery (SBES) for Bilateral Urolithiasis: the Future? Evidence from a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2019 ;20(3):15.
- Gill JH, Choi HH, Lee SH, Jang KM, Nam TK, Park YS [et al.] Comparison of Postoperative Complications between Simultaneous and Staged Surgery in Cranioplasty and Ventriculoperitoneal Shunt Placement after Decompressive Craniectomy. *Korean J Neurotrauma*. 2021;17(2):100–7.
- Jiang T, Zhang H, Yin X, Cai Z, Zhao Z, Mu M [et al.] The necessity and safety of simultaneous cholecystectomy during gastric surgery for patients with asymptomatic cholelithiasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 ;17(10):1053–60.
- Khodjimatomov GM, Egitov AA. Simultaneous Laparoscopy Operations on Organs of the Brotherhood (Literature Review). *Am J Pediatr Med Health Sci* 2993-2149. 2024;2(1):133–7.
- Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Li J, Hong D. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol*. 2020;32:75–87.
- Lee YZ, Dharmawan A, Zhang X, Chua DYC, Low JK. The changing landscape of general surgery in the elderly - trends over a decade in a tertiary centre in Singapore. *ANZ J Sur*. 2022;92(9):2018–24.
- Lim HK, Kim M, Park JW, Ryoo SB, Park KJ, Yi NJ [et al.] Outcomes of simultaneous laparoscopic, hybrid, and open resection in colorectal cancer with synchronous liver metastases: a propensity score-matched study. *Sci Rep*. 2022 ;12(1):8867.

35. Liu Y, Zhang H, Wen Z, Jiang Y, Huang J, Wang C [et al.] Simultaneous radical cystectomy and nephroureterectomy in the treatment of panurothelial carcinoma: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1233125.
36. Livingston EH. Overlapping Surgery and Perioperative Outcomes. *JAMA.* 2019;321(8):772.
37. Melhem M, Burki J, Algurabi O, Gilani S, Ghumman F, Sheriff M [et al.] The safety and feasibility of simultaneous robotic repair of an inguinal hernia during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2022;56(3):197–205.
38. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KCH, Norderval S, Lobo DN [et al.] Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2012;31(6):801–16.
39. Prudhomme T, Mesnard B, Branchereau J, Roumiguié M, Maulat C, Muscari F [et al.] Simultaneous liver-kidney transplantation: future perspective. *World J Urol.* 2024;42(1):489.
40. Rakhmatov F, Giesov N, Kurbatov Ns, Pardaeva K. Postoperative Anesthesia After Simultaneous Operations in Gynecological Patients. *Tex J Med Sci.* 2021;3:48–51.
41. Roy DK, Sheikh R. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Cholecystectomy Compared to the Open Procedure in Patients with Gallbladder Disease. *Avicenna J Med.* 2024;14(1):3–21.
42. Sari Motlagh R, Mori K, Miura N, Quhal F, Aydh A, Laukhina E [et al.] The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2021;127(2):143–52.
43. Smith TW, Wang X, Singer MA, Godellas CV, Vaince FT. Enhanced recovery after surgery: A clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties. *Am J Sur.* 2020 ;219(3):530–4.
44. Wang SH, Song L, Tang JY, Sun WP, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022 ;27(1):297.
45. Wong KK, Enepekides DJ, Higgins KM. Cost-effectiveness of simultaneous versus sequential surgery in head and neck reconstruction. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale.* 2011;40(1):48–53.
46. Zhang X, Geng W, Yan S, Zhang K, Liu Q, Li M. Comparison of the outcomes of concurrent versus staged TAVR combined with PCI in patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2024;35(6):481–9.

УДК 616.31

© Д.Н. Лысов, М.В. Софронов, С.И. Буланов, 2024

Д.Н. Лысов, М.В. Софронов, С.И. Буланов  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**  
*ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара*

Настоящая статья представляет собой обзор современной литературы, в котором отражены данные о выживаемости дентальных имплантатов и методах прогнозирования эффективности их остеоинтеграции. В статье описаны механизмы повреждения и восстановления кости при установке дентальных имплантатов, а также существующие методы контроля состояния костного гомеостаза в зоне имплантации, включая инструментальные, биохимические, иммунологические и генетические методики. В обзоре обсуждается также роль полиморфизма таких генов, как ген коллагена I типа - Col1A1; матричных металлопротеиназ MMP1-1607insG и MMP9A-8202G, ингибитора протеиназ TIMP1C536T в прогнозе успешности остеоинтегративных процессов.

**Ключевые слова:** дентальные имплантаты, остеоинтеграция, костный гомеостаз, генетические маркеры, эффективность дентальной имплантации.

D.N. Lysov, M.V. Sofronov, S.I. Bulanov  
**THE EFFECTIVENESS OF DENTAL IMPLANTATION**

This article is a review of the current literature, which reflects data on the survival of dental implants and methods for predicting the effectiveness of their osseointegration. The article provides a review of the description of the mechanisms of bone damage and restoration during the installation of dental implants, as well as existing methods for monitoring the state of bone homeostasis in the implantation zone, including instrumental, biochemical, immunological and genetic techniques. The review also discusses the role of polymorphism of such genes as the type I collagen gene - Col1A1; matrix metalloproteinases: MMP1-1607insG and MMP9A-8202G; protease inhibitor - TIMP1C536T in predicting the success of osseointegrative processes.

**Key words:** dental implants, osseointegration, bone homeostasis, genetic markers, effectiveness of dental implantation.

Дентальная имплантация, позволяющая создавать опоры, на которых в дальнейшем можно закреплять различные типы протезов, в XXI веке стала основной надеждой на качественную ортопедическую коррекцию частичной или полной адентии у пациентов [6]. В настоящее время она является одним из способов реабилитации при потере собственных зубов по различным причинам. С каждым годом специалисты-имплантологи отмечают повышение качества и стабилизации процесса остеоинтеграции дентальных имплантатов для реабилитации и восстановления жевательной эффективности при потере зубов как в России, так и во всем мире. Вместе с тем, ослож-

нения в виде отторжения дентальных имплантатов после операции и ортопедической реабилитации полностью не исчезли, несмотря на использование биосовместимых с тканями организма материалов для изготовления имплантационных систем и унификации подхода к ведению послеоперационного периода [4].

Для повышения эффекта приживления дентальных имплантатов на сегодняшний день продолжается разработка новых видов имплантатов, а также техники их установки с учетом всех анатомических особенностей верхней и нижней челюстей [4,6,13].

Другой проблемой дентальной имплантации вплоть до середины XX века оставалась

проблема поиска аналога периодонтальных связок. Были сделаны многочисленные попытки создания соединительно-тканного крепления, которое по своей структуре соответствовало бы периодонтальной связке и могло бы эффективно фиксировать зуб в костной ткани, а также участвовать в акте жевания.

По результатам исследований Ph. Worthington и A. Bodine был сделан вывод о том, что ткань, образующаяся между дентальным имплантатом и костью, – это и есть соединительная ткань, которая, однако, не обладает необходимой степенью организации для полноценного выполнения ею функции периодонтальной связки [15].

В дальнейшем профессор U. Pasqualini одним из первых обнаружил, что изготовленные имплантаты из таких материалов, как фарфор, золото, бинарные сплавы вызывают примыкание костной ткани к имплантату без образования соединительно-тканной капсулы и сохраняет прочность после приложения функциональной нагрузки.

Одним из первых, описавших особенности процессов остеоинтеграции и микроциркуляции при вживлении титановой конструкции в полость рта у животных, был профессор Per-Ingvar Branemark. В ходе эксперимента он отметил, что данная конструкция интегрировалась в живую костную ткань. Это открытие позволило ему в дальнейшем разработать титановые дентальные имплантаты, похожие на корень зуба [15]. Дальнейшие наблюдения профессора показали, что дентальные имплантаты участвуют в жевательной функции без каких-либо отрицательных проявлений со стороны костной ткани и слизистой оболочки рта. Отмечалось, что после завершения процесса интеграции попытка удаления титановых дентальных имплантатов приводила к повреждению альвеолярного гребня, что свидетельствовало о высокой прочности соединения между костью и вживленной металлической конструкцией [19].

В настоящее время выделяют три способа интеграции дентальных имплантатов в костную ткань: процесс остеоинтеграции; процесс фиброостеоинтеграции и процесс соединительно-тканной интеграции [17].

Процесс остеоинтеграции способен обеспечить стабильность устанавливаемого дентального имплантата и возможность полноценной замены утраченного зуба на долгий период времени.

Наблюдение клиницистов за дентальными имплантатами в послеоперационный период позволили сделать вывод о том, что на

протяжении всего времени происходит увеличение в их составе концентрации таких ионов, как  $Ca^{2+}$ ,  $P^{5+}$  и  $S^{2-}$ . Это дало возможность говорить о том, что титан под воздействием компонентов крови создает с окружающими тканями не инертную, а динамическую систему. На основании данного предположения появился новый термин «прогрессирующая остеоинтеграция», а также были сформированы условия, способствующие качественной остеоинтеграции при установке дентальных имплантатов, к их числу можно отнести:

1. Тщательное планирование лечения с использованием дентальных имплантатов с разработкой строгих показаний и противопоказаний для его проведения.

2. Подбор адекватного материала для изготовления титановых дентальных имплантатов, обладающих биоинертными, биотолерантными и остеоиндуктивными свойствами.

3. Поверхностный слой дентальных имплантатов должны быть химически чистыми и иметь определенный микрорельеф для лучшего закрепления клеток, формирующих костную матрицу.

4. Для установки дентальных имплантатов важно использовать соответствующее оборудование: набор инструментов и фрез для формирования ложа дентальных имплантата, а также соблюдать протокол операций.

5. Послеоперационный динамический контроль за общим состоянием пациентов и динамикой процесса остеоинтеграции дентальных имплантатов.

6. Рациональное протезирование.

Таким образом, уже во второй половине XX века были сформулированы основные теоретические аспекты имплантологии, что позволило внедрить этот метод в общеклиническую практику [8]. Однако одновременно стали возникать вопросы, связанные с объективной оценкой эффективности проведенного лечения. Первоначально таким критерием однозначно признавался критерий «выживаемости» имплантата на протяжении длительного времени с сохранением его физиологического предназначения.

Наиболее продолжительные наблюдения за установленными имплантатами были проведены профессором Д. Бузера из Швейцарии. В данное исследование вошли пациенты, которым установили титановые цилиндрические имплантаты с плазменным напылением в университетской клинике Берна в период с 1986 по 1989 год. Результаты оценивались на протяжении 20 лет. За положительный результат принималось отсутствие пери-

имплантата и минимальная потеря альвеолярного гребня на протяжении всего периода наблюдения [2].

Если же считать по методике Д. Бузера и не включать в число успешных имплантатов имплантаты с историей хоть и пролеченного, и зажившего, но периимплантита, то успех за 20 лет составил 75,8%. Для исследований, проведенных после 2020 года число выживаемости дентальных имплантатов через 5 лет составляет 98,1%, а показатель выживаемости одиночных коронок и мостовидных протезов с опорой на имплантаты – 97,2% и 96,1% соответственно [11,17].

Однако метод ретроспективной оценки эффективности установки дентальных имплантатов не мог удовлетворить нужды практической медицины, в связи с чем в 1978 году на согласительной конференции по имплантологии были сформулированы клинические критерии успешности дентальной имплантации [7]:

1. Степень подвижности дентальных имплантатов.
2. Степень уменьшения высоты костной ткани с использованием по результатам рентгенологического исследования.
3. Наличие признаков гингивита.
4. Отсутствие признаков инфекции.
5. Отсутствие патологических изменений со стороны нервов и верхнечелюстных пазух.
6. Число дентальных имплантатов, сохранивших стабильность и функциональность после 5-ти лет эксплуатации, не должно быть меньше 75%.

К. Albrektson и соавт. (1986 г.), M. Smith и G. Zarb (1989 г.) несколько видоизменили эти критерии. По их мнению они должны быть следующими: дентальные имплантаты должны быть неподвижными; при рентгенологическом исследовании не должны регистрироваться изменения в виде уменьшения костной ткани вокруг установленного дентального имплантата, что является признаком периимплантита; боль и воспалительные процессы слизистой оболочки вокруг дентального имплантата должны отсутствовать [21].

В российской клинической практике наиболее известны несколько возможностей косвенной оценки степени остеоинтеграции и стабильности имплантатов: клиническое состояние; периотестометрия; торк-тест с помощью динамометрического ключа; частотно- (или магнитно-) резонансный анализ; рентгенологические методы исследований (включая способ денситометрической оценки плотности костной ткани [5].

В наши дни применяются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [12,18].

В связи с важностью качества костной ткани для результатов остеоинтеграции дентальных имплантатов было предложено несколько классификаций и методов оценки качества кости в зоне операции.

Часто используется классификация качества костной ткани челюстей по K. Mish (2010 г.), которая предусматривает 4 типа костной ткани.

Наибольшая стабильность дентальных имплантатов достигается при первом типе костной плотности [10].

Альтернативой рентгенологическому определению плотности костной ткани может стать ультразвуковая денситометрия. Использование данного метода позволяет оценить состояние неорганического компонента кости, ее минеральную насыщенность и плотность [13]. Ограничивает использование данного метода отсутствие необходимого оборудования в общеклинической сети. В связи с этим были предложены биохимические маркеры гомеостаза костной ткани и ее ремоделирования. Для этого рекомендуется определять уровень паратгормона в утренние часы, количество кальция в крови, а также маркеры резорбции костной ткани (количество С-терминального телопептида коллагена I типа, уровень деоксипиридинолина, активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы и ее формирования (активность костно-специфической щелочной фосфатазы, уровень остеокальцина). По изменению уровня маркеров формирования и резорбции кости судят об активности созидания или ее разрушения, что позволяет прогнозировать исходы остеоинтеграции дентального имплантата. В настоящее время установлено, что при получении первичной стабилизации имплантата в момент установки дентальных имплантатов после 14-го дня происходит активация остеокластического процесса, сопровождающаяся увеличением физиологической подвижности имплантата. В зависимости от состояния кровотока, гомеостаза костной ткани, микробиоты полости рта и других факторов процесс может пойти по одному из двух путей: по пути стабилизации имплантата (вторичная стабилизация имплантата, связанная с процессом остеоинтеграции) или по пути патологической его подвижности [11,15,20].

В этом процессе важным аспектом может стать характер общего и местного иммунного ответа. Иммунологический статус в этом

случае могут характеризовать такие показатели, как CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+, а также динамика изменения уровня IgA, IgG, IgM в периферической крови и зубодесневой жидкости, а также уровень SIgA, интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6; цитокинов – ФНО- $\alpha$ . При этом критерием долговременного выживания дентальных имплантатов можно считать отсутствие выраженных отклонений в иммунологических показателях от нормы [3,9].

Важным аспектом выживаемости установленных дентальных имплантатов в настоящее время считается состояние микробиоты полости рта, поскольку ее изменение в качественном или количественном составе может провоцировать развитие воспалительных процессов в тканях периимплантатной зоны - периимплантационных мукозитов и периимплантитов как основных причин отторжения имплантатов и изменения индексов гигиены полости рта. Контроль микробиоты полости рта у пациентов с негативными результатами дентальной имплантации показал у них значительную распространенность пародонтопатогенов I и II порядков, а также преобладание ассоциаций микроорганизмов (93%), что позволило рекомендовать использование санации ротовой полости до проведения дентальной имплантации в качестве профилактической меры послеоперационных осложнений [12].

В последнее время все больше исследований посвящается генетическим аспектам, генам-маркерам, присутствие которых в ДНК человека ассоциируется с негативным прогнозом дентальной имплантации. В частности, начинают появляться исследования генетического полиморфизма следующих генов: ген коллагена I типа – CollA1; ген матричных металлопротеиназ: MMP1-1607insG и MMP9A-8202G; ген ингибитора протеиназ – TIMP1C536T [1].

Полученные результаты показывают, что увеличение уровня транскрипции гена COL1A1 сопровождается изменением соотношения между альфа 1 и альфа 2 цепями коллагена, что в дальнейшем приводит к дезорганизации межклеточного матрикса и может завершаться процессом снижения минеральной плотности кости.

Таким образом, наличие генотипа G/T или T/T у гена COL1A1 можно отнести к маркеру негативного исхода дентальной имплантации [14].

Группа матричных металлопротеиназ (MMPs) принимает активное участие в процессе ремоделирования кости.

Ингибитор протеиназ, кодируемый геном TIMP-1, принимает участие в регуляции активных форм MMP-9 с помощью способности образования комплекса с про-MMP-9, блокируя активацию фермента. Баланс между MMP и TIMP1 оказывает влияние на целостность соединительных тканей. Этот генотип наиболее часто встречался у пациентов, страдающих гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом [22].

Помимо уже описанных факторов, влияющих на эффективность дентальной имплантации, в настоящее время уже доказана или изучается роль и других аспектов внешней и внутренней среды в этом процессе.

Гигиенические привычки пациента, в том числе ежегодный осмотр врача-стоматолога, также могут оказывать определенное воздействие на выживаемость установленных дентальных имплантатов, поскольку накопление бактериального налета может привести к развитию гингивита с последующим переходом к пародонтиту и периимплантиту [17].

Еще одним фактором, приводящим к потере имплантатов, может стать бруксизм. По данным R. Glauser и соавт. (2021) у пациентов с бруксизмом потери дентальных имплантатов за 5 лет эксплуатации достигали 41% [10].

На эффективность дентальной имплантации может оказывать влияние и медикаментозная терапия, проводимая по назначениям врачей других специальностей. Так, например, к потере дентальных имплантатов может привести назначение бифосфонатов, поскольку они инициируют нарушения обмена веществ в костной ткани и тем самым могут негативно влиять на процессы интеграции установленных дентальных имплантатов [21,22].

Пациенты, которые системно получают кортикостероидную терапию, склонны к понижению плотности кости, увеличению хрупкости эпителия и понижению иммунитета, что в свою очередь приводит к периимплантиту дентальных имплантатов [7,8].

Лучевая терапия вместе с хирургическим удалением включена в протоколы лечения злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Это увеличивает риск периимплантита. Успех операции в облученной кости, по мнению учёных, составляет в наше время 70% [6].

Важным аспектом, влияющим на результаты установки дентальных имплантатов, являются и сопутствующие соматические заболевания.



## REFERENCES

1. Boriskina O.V. Obnaruzhenie prognosticheski znachimyh molekularno-geneticheskikh markerov dlja rannej vysokotochnoj diagnostiki razvitiya agressivnogo parodontita (Detection of prognostically significant molecular genetic markers for early high-precision diagnosis of the development of aggressive periodontitis): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2014:25 (in Russ)
2. Buzer D. Protokoly protezirovaniya v implantologicheskoy stomatologii. Chastichnaya adentija (Prosthetics protocols in implantological dentistry. Partial adentia). Tver': Dental-Azbuka, 2011:168. (in Russ)
3. Bulanov S.I., Lysov A.D., Sofronov M.V. Substantiation of the use of connective tissue autograft in dental implantation. Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (Rehabilitation, doctor and health). 2017;5:81-94. (in Russ)
4. Bykov I.M., Ladut'ko A.A., Esaulenko E.E., Elichev I.V. Biohimija rotovoj i desnevoj zhidkosti: uchebnoe posobie (Biochemistry of oral and gingival fluid: a textbook): Kubanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. Krasnodar: Kachestvo, 2008:99. (in Russ)
5. Gracheva O.V. Diagnostika i lechenie oslozhnenij dental'noj implantacii, svjazannyh s narusheniem funkcij nizhnego al'veoljarnogo nerva (Diagnosis and treatment of complications of dental implantation associated with impaired functions of the inferior alveolar nerve): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2011:23. (in Russ)
6. Kulakov AA, Grigoryan AS, Arkhipov AV. Impact of surface modifications of dental implants on their integration potential. Stomatologiya. 2012;91(6):75-77. (In Russ.)
7. Kulakov AA, Gvetadze RSh, Brailovskaia TV, Khar'kova AA, Dzikovitskaya LS. Modern approaches to dental implants placement in deficient alveolar bone. Stomatologiya. 2017;96(1):43-45. (In Russ.)
8. Linkevicius, T. Nulevaja utrata kosti (Zero bone loss). St. Petersburg: Dental-Azbuka, 2020:281. (in Russ)
9. Lysov D.N., Zarubina E.G. Clinical and laboratory features of bone homeostasis in uncomplicated installation of dental implants. Bulletin of the Medical Institute «Reaviz». 2018;4:106-112. (in Russ)
10. Lysov D.N. [et al.]. Clinical and laboratory features of the postoperative period during dental implantation. Dental Forum. 2020;1(76):21-27. (in Russ)
11. Mish K. Ortopedicheskoe lechenie s oporoj na dental'nye implantanty (Orthopedic treatment based on dental implants). Moscow: Azbuka, 2010:616. (in Russ)
12. Renwert S., Giovagnoli G.- L. Periimplantit (Peri-Implantitis). Moscow: Alphabet, 2014:255. (in Russ)
13. Rogatskin D.V. Konusno-luchevaja komp'yuternaja tomografiya. Osnovy vizualizacii (Cone-beam computed tomography. Fundamentals of visualization). Lviv: «GalDent», 2010:146. (in Russ)
14. Rozhko P.D. Clinical effectiveness of therapeutic and preventive measures to accompany orthopedic treatment of patients with diabetes mellitus. Medical Sciences. Colloquium-journal. 2020;29(81):28-32. (in Russ)
15. Sofronov MV, Kuznetsov MV, Bulanov SI, Zarubina EG, Lysov DN. Clinical and laboratory parameters of the postoperative period of dental implantation using a navigation template in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Russian Journal of Stomatology. 2023;16(2):13-22. (In Russ.)
16. Ushakov A.A. Dental'naja implantologija. Vchera, segodnja. Zavtra (Dental implantology. Yesterday, today. Tomorrow). Dental Times. 2014;19. [Electronic resource] URL: [http://www.dentaltimes.ru/news/archive/y2014/y2014\\_53.html](http://www.dentaltimes.ru/news/archive/y2014/y2014_53.html) (in Russ)
17. Ushakov AI, Yur'ev EM. Dental implantation and the choice of the osteoplastic materials taking into consideration the type of the bone tissue of human jaws. Russian Journal of Stomatology. 2016;9(2):12-17. (In Russ.)
18. Tsitsiashvili A.M., Gurevich K.G., Panin A.M., Akimochkina L.A. Quality of life of patients with partially edentulous atrophy jaws getting dental implant treatment. System analysis and management in biomedical systems. 2019;4:138-143. (in Russ)
19. Yakimenko R.O. Creation of 3D models of jaw fragments based on the results of computed tomography for effective implantation. East European Journal of Advanced Technologies. 2010;5:63-65. (in Russ)
20. Abuhussein H., Pagni G., Rebaudi F. The effect of thread pattern upon implant osseointegration. Clin Oral Implants Res. 2010;21(2):129-136. (in Engl)
21. Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. Dent Res. 1988, Sep;67 (9):1150-1158. (in Engl)
22. Uematsu, T., Nariyama M, Shimizu K, Maeda T. Mapping of affected gene(s) to dental caries susceptibility on mouse chromosome 2. Pediatr Dent J. 2003 Jan.;13(1):75-81. (in Engl)
23. Vieira A.R. Genetics and Caries – Prospects. Braz. Oral Res. 2012;26:7-9. (in Engl)

УДК 616-072.8:612.842.2

© Коллектив авторов, 2024

А.Р. Исанбаева<sup>1</sup>, М.А. Кутлубаев<sup>2</sup>, Д.Р. Шагиева<sup>3</sup>, О.В. Лютов<sup>2</sup>  
**ПУПИЛЛОМЕТРИЯ В НЕЙРОПЕДИАТРИЧЕСКОЙ  
 ПРАКТИКЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**  
<sup>1</sup>ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа  
<sup>3</sup>ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

Пупиллометрия – метод, основанный на количественной оценке диаметра зрачка в динамике. Интеграция афферентных сигналов и моторных реакций, осуществляемая как на уровне центральной нервной системы, так и на уровне эфферентных структур периферической нервной системы, непрерывно влияет на изменение диаметра зрачка. К основным процессам, влияющим на регуляцию размера зрачка, относят реакцию зрачка на свет, аккомодацию и эмоциональные реакции. Понимание этих механизмов важно для диагностики и лечения различных неврологических и психиатрических расстройств.

Для исследования зрачка используется технология ближнего инфракрасного диапазона вместе с камерой высокого разрешения. Данная методика получила широкое распространение в различных областях медицины, включая педиатрию. Пупиллометрия дает объективную информацию о состоянии различных структур нервной системы ребенка и не требует значительных временных и финансовых затрат.

В данном кратком обзоре представлены данные о механизмах регуляции диаметра зрачка, а также о клиническом применении данного метода в нейропедиатрической практике.

**Ключевые слова:** пупиллометрия, зрачковая реакция, размер зрачка, вегетативная нервная система, аутизм, гиперактивность, новая коронавирусная инфекция.

A.R. Isanbaeva, M.A. Kutlubayev, D.R. Shagieva, O.V. Lyutov  
**PUPILLOMETRY IN THE NEURO-PEDIATRIC  
 PRACTICE: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS**

Pupillometry is a method based on the quantitative measurement of pupil diameter in dynamics. Integration of afferent signals and motor signals, both at the level of the central nervous system and at the level of peripheral nervous system, continuously affects the change in pupil diameter. The main processes that affect the regulation of pupil size include pupil reactions to light, accommodation and emotional states. Understanding these criteria is important for the diagnosis and treatment of various neurological and mental disorders.

Near infrared connection technology is used to examine the pupil together with a high-resolution electrical outlet. This technique has become widespread in various fields of medicine, including pediatrics. Pupillometry provides objective information about the state of various structures of the child's nervous system and does not require significant time and financial costs.

This brief review presents data on the mechanisms of pupil diameter regulation, as well as on the clinical application of this method in neuropsychiatric practice.

**Key words:** pupillometry, ocular reaction, pupil size, autonomic nervous system, autism, hyperactivity, new coronavirus infection.

Регуляция размера зрачка – это непрерывный процесс, который зависит от интеграции сенсорных сигналов и моторных реакций, осуществляемых как на уровне центральной нервной системы (ЦНС), так и на уровне эфферентных структур периферической нервной системы. Понимание этих механизмов имеет важное значение для клинической неврологии, поскольку изменения в регуляции зрачка могут служить индикаторами различных неврологических заболеваний [1].

**Фундаментальные аспекты.** Зрачок представляет собой отверстие в радужной оболочке, размер которого регулируется двумя основными группами мышц: сфинктером зрачка и дилататором зрачка. Под влиянием парасимпатической нервной системы происходит сужение зрачка, тогда как его расширение регулируется симпатической нервной системой. Деятельность этих мышечных структур контролируется специфическими рефлекторными дугами, которые интегрированы в более комплексные нейронные сети. Структуры нервной системы функционируют в рамках механизмов, основная задача которых заключается в регуляции количества света, поступающего на сетчатку, а также в аккомодации, то есть в изменении диаметра зрачка.

В процессе фотосенсорного рефлекса увеличение уровня освещения в окружающей среде в первую очередь приводит к активации парасимпатической нервной системы, особенно ядер Эдингера–Вестфала, что вызывает сужение зрачка. Свет, проходящий через зрачок и преломляющие среды глазного яблока, активирует палочки и колбочки, а также биполярные и ганглиозные клетки сетчатки [2]. Ретинальные сигналы передаются в претектальную область среднего мозга и затем в ядра Эдингера–Вестфала. Преганглионарные парасимпатические аксоны холинергических нейронов этих ядер синаптически связываются с нейронами ресничного ганглия, которые посылают постганглионарные волокна, иннервирующие сфинктер радужки, что приво-

дит к парасимпатически опосредованному сужению зрачка. Напротив, более низкие уровни окружающего освещения приводят к большей активации симпатической нервной системы, регулируемой из задних гипоталамических ядер, синаптических нейронов в боковых столбах клеток шейных и грудного отделов спинного мозга и в верхнем шейном ганглии, который посылает постганглионарные аксоны в ресничные нервы, вызывая сокращение дилататора зрачка и его расширение [2,3]. Таким образом, фотосенсорный рефлекс, инициируемый светом, в условиях окружающего освещения регулируется сбалансированной активностью симпатической и парасимпатической нервной системы.

Помимо относительно простых парасимпатических и симпатических путей существуют другие автономные пути, контролирующие размер зрачка. С этой точки зрения сужение зрачка снижает уровень света, поступающего на сетчатку, и в условиях подавления симпатической иннервации происходит расслабление мышцы – дилататора зрачка. Аналогично, расширение зрачка увеличивает уровень света, поступающего на фоторецепторы сетчатки, и следующее за этим снижение активности парасимпатической иннервации приводит к расслаблению мышцы-сфинктера зрачка. При этом активность ингибируемых световой афферентацией симпатических путей, возникающих в ретинально-рецепторных нейронах претектальной области и супрахиазматического ядра, согласуется с парасимпатическим путем, опосредующим реакцию зрачка на свет. Другими словами, парасимпатически связанное сужение зрачка облегчается одновременным ингибированием симпатико-опосредованного расширения зрачка. Таким образом, световая стимуляция имеет двойной (ингибиторный и стимулирующий) эффект на активность вегетативных нервных систем [4].

Симпатические пути регуляции диаметра зрачка также включают норадренергические

и серотонинергические нейронные пути. Основным источником норадреналина в ЦНС является голубое пятно, которое участвует в функционировании симпатической порции вегетативной нервной системы. Оно взаимодействует как с симпатическими преганглионарными нейронами в спинном мозге, так и с парасимпатическими нейронами ядра Эдингера–Вестфаля [5]. Важнейшим элементом серотонинергической системы является дорсальное ядро шва, где расположены серотонинергические нейроны, часть которых функционирует как симпатические нейроны и имеют синапсы с боковыми столбами спинного мозга, то есть стимуляция серотониновых рецепторов этих нейронов приводит к расширению зрачка посредством симпатической активации.

Помимо изолированно функционирующих систем выделяют центральную вегетативную систему, включающую структуры ствола мозга, подкорковых и корковых структур. Анатомически она состоит из передней поясной, островковой и вентромедиальной префронтальной коры, центрального ядра миндалевидного тела, паравентрикулярных ядер гипоталамуса, околосреднего вещества, парабрахияльного ядра, ядра одиночного пути, двойного ядра, вентролатерального и вентромедиального отделов продолговатого мозга и его покрышки [5]. Из них симпатическую иннервацию регулируют префронтальная, передняя и средняя поясная, правая вентральная передняя островковая и левая задняя островковая кора; парасимпатическая регуляция контролируется поясной корой, латеральной височной корой, билатеральной дорсальной островковой корой и гиппокампом. Миндалевидное тело, правая нижняя теменная доля и небольшая область в правой передней островковой коре принимают участие в функционировании обеих вегетативных систем [6,7].

Особенно важно, что многие структуры центральной вегетативной системы являются также частью функциональных систем мозга, отвечающих за когнитивные процессы и эмоциональные реакции. Вследствие этого можно сделать вывод, что реакция зрачка на свет отражает работу множества структур нервной системы, и методы исследования этой реакции позволяют контролировать работу, как отдельных элементов фоторегуляции, так и функциональную активность головного мозга в целом.

Аккомодация глаза – это процесс изменения фокусного расстояния с целью обеспечения четкости изображения объектов, находящихся на различных расстояниях от глаз.

Этот механизм играет ключевую роль в зрительном восприятии и осуществляется в основном благодаря активности цилиарной мышцы и изменениям кривизны хрусталика. В процессе аккомодации наблюдается интеграция зрительных и моторных рефлексов.

Процесс аккомодации основан на изменении формы хрусталика, что достигается за счет сокращения или расслабления цилиарной мышцы. Аккомодация контролируется парасимпатической нервной системой. Визуальная информация из глаз поступает в зрительную кору головного мозга, где происходят восприятие и обработка изображений. В ответ на зрительные стимулы возникает рефлекторная аккомодация, регулируемая через нервные пути.

Выделяют дальнюю аккомодацию, которая осуществляется при взгляде на удаленные объекты. При этом цилиарная мышца расслабляется, что приводит к увеличению радиуса кривизны хрусталика и уменьшению его оптической силы. При фокусировке на далеких объектах зрачок расширяется. Также существует близкая аккомодация, которая происходит при взгляде на близкие объекты. Во время этого процесса цилиарные мышцы сокращаются и хрусталик принимает более выпуклую форму, увеличивая оптическую силу и обеспечивая четкость изображения. При фокусировке на объектах, находящихся на близком расстоянии, нейронная активация вызывает сокращение сфинктера, улучшая четкость изображения.

На размер зрачка влияют не только активная простая афферентная стимуляция, включающая в себя реакцию зрачка на свет и аккомодацию, но и индивидуальные психофизиологические характеристики человека, такие как когнитивные способности, интеллектуальное развитие, объем рабочей памяти и контроль над вниманием. Предполагается, что эти процессы оказывают динамическое модулирующее влияние посредством воздействия норадреналиновой системы голубого пятна, выражая текущий уровень активности головного мозга.

Влияние церебральных структур на зрачковые реакции в контексте когнитивных и эмоциональных процессов отражено в нескольких исследованиях. Церебральные структуры, вовлеченные в модуляцию зрачковых реакций в ходе когнитивных и эмоциональных процессов, включают: голубое пятно, верхние бугорки четверохолмия и несколько корковых областей [7]. При этом голубое пятно, вероятно, играет ключевую роль в регуляции размера и реактивности зрачка и функционирует в 2-х режимах – тоническом и фазическом. Тониче-

ский режим характеризуется повышенной частотой пульсации нейронов голубого пятна без явных всплесков фазической активности. В то время как фазический режим представляет собой кратковременное и быстрое увеличение частоты пульсации, которое коррелирует с уровнем активного внимания и реакциями на внешние раздражители. Переключение между этими режимами меняется от текущих задач. Так, при необходимости фокусирования на определенном задании голубое пятно активируется, опосредованно влияя на симпатические нейроны в боковых столбах спинного мозга и ингибируя связи с ядром Эдингера–Вестфала, что приводит к симпатически управляемому расширению зрачка и снижению парасимпатически опосредованного сужения [8].

Кроме того, верхние холмики пластинки четверохолмия – подкорковая структура, отвечающая за движение глаз и контроль пространственного избирательного внимания, – также может оказывать значительное влияние на регуляцию размера зрачка и реакцию на свет [9]. В частности, нейроны этой области могут модулировать изменения размера зрачка, связанные с парасимпатической активностью, через прямые и/или косвенные связи, включая мезэнцефальное клиновидное ядро и ядро Эдингера–Вестфала. Также верхние холмики подвержены влиянию нисходящих корковых сигналов от структур мозга, таких как лобная и теменная кора, что может способствовать модуляции зрачковых реакций. Дополнительно, различные корковые области, включая фронтальную/префронтальную, орбитофронтальную, поясную и островковую кору, также вовлечены в модификацию размера и реактивности зрачка [10,11].

Для исследования зрачка используется технология ближнего инфракрасного диапазона вместе с камерой высокого разрешения [12]. Данная методика получила широкое распространение в различных областях медицины, включая педиатрию. Пупиллометрия дает объективную информацию о состоянии различных структур нервной системы ребенка и не требует значительных временных и финансовых затрат [1].

**Клинические аспекты.** В нейропедиатрической практике пупиллометрия используется при целом ряде заболеваний. В практической работе с детьми чаще используются мобильные видеоокулографы (айтрекеры), которые напоминают очки и не требуют длительного пребывания перед экраном персонального компьютера. В тех случаях, когда необходимо проведение экспериментальных методик с демонстрацией

определенных изображений, используются настольные установки. В обоих случаях используется принцип регистрации центра зрачка и отраженного света от роговицы.

Большое число работ с использованием видеоокулографии было проведено у детей с расстройством аутистического спектра (РАС). В частности, было показано, что при РАС отмечается идиосинкразическая зрачковая реакция при предъявлении различных зрительных стимулов [13]. Предполагается, что нарушение социального внимания, которое наблюдается при РАС, может быть связано с дисфункцией системы «голубое пятно – норадреналин», состояние которой можно оценить по данным пупиллометрии [14]. Выявление изменений со стороны голубого пятна является характерной чертой РАС, которая позволяет дифференцировать его, например с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [15].

Исследование фотореакций детей с РАС подтвердило наличие у них изменений, которые позволяли выявлять данную патологию. При РАС отмечалась менее выраженная реакция на свет и более медленное возвращение диаметра зрачка к исходному уровню [16].

Stefanelli G. и соавт. провели систематический обзор и мета-анализ данных 14 работ, посвященных оценке зрачковых реакций у детей с РАС. Было показано, что у здоровых детей по сравнению с теми, у кого было РАС, отмечалось более выраженное расширение зрачка при предъявлении социальных стимулов по сравнению с несоциальными стимулами ( $g=0.54$ ; 95% ДИ [0.25, 0.82]). У детей с РАС достоверной разницы в диаметре зрачка при предъявлении социальных и несоциальных стимулов не отмечалось [17].

Предпринимаются попытки использовать пупиллометрию в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии. Автоматизированная пупиллометрия позволяет получать объективную информацию о состоянии детей на искусственной вентиляции легких, ее результаты могут легко интерпретироваться медицинскими сестрами. [18]. Показатель количественной оценки фотореакции (неврологический зрачковый индекс (НЗИ), – 0 – нет реакции, 5 – нормальная реакция), а именно НЗИ менее 3 является предиктором неблагоприятных исходов у детей, проходивших лечение в реанимационном отделении [19]. Основным ограничением для широкого использования пупиллометрии в реанимации является недостаток данных о ценности данного метода в повседневной клинической практике [20]. Имеются данные, согласно которым

пупиллометрия позволяет объективизировать болевые ощущения ребенка. Данная методика может быть использована для оценки интраоперационной боли у детей во время оперативного лечения под наркозом [21].

Также пупиллометрия может использоваться для объективной оценки вегетативной нервной системы у новорожденных. Было показано, что параметры фотореакции достоверно отличаются у доношенных и недоношенных детей и отражают степень созревания нервной системы [22]. Особое место пупиллометрия занимает в оценке когнитивных функций у детей младшего возраста. В частности, состояние устойчивого внимания коррелирует с диаметром зрачка ребенка [23].

Пупиллометрия занимает важное место в оценке вегетативного обеспечения когни-

тивных функций. Было показано, что у подростков с постковидным синдромом отмечалось большее расширение зрачка, чем у тех, кто перенес новую коронавирусную инфекцию без последствий. Данная методика может использоваться для скрининга на постковидный синдром у детей [24].

**Заключение.** Таким образом, пупиллометрия в нейрорепедиатрической практике может использоваться для получения различной диагностической информации. Особенно высока ценность данного метода в скрининговом обследовании детей с подозрением на аутизм, при исследовании тонуса вегетативной нервной системы и при оценке внимания. Перспективным является внедрение автоматизированной пупиллометрии в детскую нейрореанимационную и анестезиологическую практику.

#### Сведения об авторах статьи:

**Исанбаева Альбина Ринатовна** – врач психоневрологического отделения №1 ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина 98. E-mail: albina.isanbaeva999@gmail.com.

**Кутлубаев Мансур Амирович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkmed@mail.ru.

**Шагиева Дилара Раисовна** – главный врач ГБУЗ РБ ГКБ №17 г. Уфа, 450065 г. Уфа ул. Свободы 29. Email: shagievadilara@yandex.ru.

**Лютков Оскар Вячеславович** – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: oskar-lyutov@yandex.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пупиллометрия в оценке психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека / Кутлубаев М.А. [и др.]. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2023. – Т. 73, № 5. – С. 651-665.
2. McDougal, D.H. Autonomic Control of the Eye. / D.H. McDougal, P.D. Gamlin // In Comprehensive Physiology, D.M. Pollock (Ed.). – 2015 Jan. – Vol.5, № 1. – P. 439-73. doi.org/10.1002/cphy.c140014
3. Background luminance effects on pupil size associated with emotion and saccade preparation / Y.G. Cherng [et al.]. Sci Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 15718. doi: 10.1038/s41598-020-72954-z.
4. Szabadi, E. Functional Organization of the Sympathetic Pathways Controlling the Pupil: Light-Inhibited and Light-Stimulated Pathways / E. Szabadi // Front Neurol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1069. doi: 10.3389/fneur.2018.01069.
5. Aston-Jones, G. Locus coeruleus: From global projection system to adaptive regulation of behavior / G. Aston-Jones, B. Waterhouse // Brain Res. – 2016. – Vol. 1645. – P. 75-78. doi: 10.1016/j.brainres.2016.03.001.
6. Benarroch, E.E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective / E.E. Benarroch // Mayo Clin Proc. – 1993. – Vol. 68, № 10. – P. 988-1001. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62272-1.
7. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function / F. Beissner [et al.]. // J Neurosci. – 2013. Vol. 33, № 25. – P.10503-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013.
8. Mathôt S. Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function/ S. Mathôt // J Cogn. 2018 – Vol.1 – P. 16-29 doi: 10.5334/joc.18.
9. Eye pupil - a window into central autonomic regulation via emotional/cognitive processing /N. Ferencová [et al.]/ Physiol Res. 2021 - Vol.70(Suppl 4) – S.669-S682. doi: 10.33549/physiolres.934749.
10. Peysakhovich, V. The impact of luminance on tonic and phasic pupillary responses to sustained cognitive load / V. Peysakhovich, F. Vachon, F. Dehais // International Journal of Psychophysiology. – 2017. – Vol. 112. – P. 40–45. doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.12.003
11. Cortical modulation of pupillary function: systematic review / C. Peinkhofer [et al.] // PeerJ. – 2019. – Vol. 7.e6882. doi: 10.7717/peerj.6882.
12. Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer / M.Meeker [et al.]/ J Neurosci Nurs. 2005 – Vol. 37 – P. 34-40.
13. Idiosyncratic pupil regulation in autistic children / I.H. Bleimeister [et al.] // bioRxiv : the preprint server for biology – 2024. – 2024.01.10.575072. doi: 10.1002/aur.3234.
14. Polzer, L. Pupillometric measures of altered stimulus-evoked locus coeruleus-norepinephrine activity explain attenuated social attention in preschoolers with autism spectrum disorder / L. Polzer, C.M. Freitag, N. Bast // Autism Res. – 2022. – Vol. 15, № 11. – P. 2167-2180. doi: 10.1002/aur.2818. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36111843.
15. Atypical Arousal Regulation in Children With Autism but Not With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Indicated by Pupillometric Measures of Locus Coeruleus Activity / N. Bast [et al.] // Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 11-20. doi: 10.1016/j.bpsc.2021.04.010.
16. Sensitivity and specificity of pupillary light reflex measures for ASD using monocular pupillometry / G.T.F. Lynch [et al.] // Neurol Sci. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P.4537-4545. doi: 10.1007/s10072-022-05976-2.
17. Pupillary responses for social versus non-social stimuli in autism: A systematic review and meta-analysis / G. Stefanelli [et al.] // Neurosci Biobehav Rev. – 2024. Vol. 166:105872. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105872.
18. Nursing insights on the effectiveness of automated pupillometry in two distinct pediatric intensive care units / B.S.J. Jiang [et al.] // Pediatr Nurs. – 2024. – Vol. 78:e398-e403. doi: 10.1016/j.pedn.2024.07.032.
19. Neurological Pupillary Index (NPI) Measurement Using Pupillometry and Outcomes in Critically Ill Children / J. Jiang [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. e46480. doi: 10.7759/cureus.46480.
20. Noninvasive Neuromonitoring Modalities in Children Part I: Pupillometry, Near-Infrared Spectroscopy, and Transcranial Doppler Ultrasonography / M.E. Lovett [et al.] // Neurocrit Care. – 2024. – Vol. 40, № 1. – P. 130-146. doi: 10.1007/s12028-023-01730-4.
21. The Role of Pupillometry in the Assessment of Pain in Children Under General Anesthesia: A Prospective Single-Blinded Observational Study / A. Singh [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 8. – P.e43894. doi: 10.7759/cureus.43894.

22. Investigating the development of the autonomic nervous system in infancy through pupillometry / L.M. de Vries [et al.] // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2023. – Vol. 130, № 5. – P. 723-734. doi: 10.1007/s00702-023-02616-7.
23. Benitez, V.L. Pupillometry as a Window into Young Children's Sustained Attention. / V.L. Benitez, M.K. Robison // *J Intell.* – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 107. doi: 10.3390/jintelligence10040107.
24. Способ объективной оценки вегетативных нарушений у подростков, перенесших COVID-19: патент № 2821560 Рос. Федерация; заявл. 13.02.2024; опубл. 25.06.2024. Бюл. № 18. 10 с.

## REFERENCES

1. Kutlubaev M.A., Shagieva D.R., Karimova G.I., Izmalkova A.I., Myachikov A.V. Pupillometry in the assessment of emotional state and cognitive functions in human. *Zhurnal Vyssei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova*. 2023; 73(5):651-665. (in Russ) doi: 10.31857/S0044467723050064
2. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. 2015 Jan;5(1):439-73. (in Engl) doi: 10.1002/cphy.c140014.
3. Cherng, Y.G., Baird, T., Chen, J.T. [et al.] Background luminance effects on pupil size associated with emotion and saccade preparation. *Sci Rep* 10, 15718 (2020). (in Engl) <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72954-z>
4. Szabadi E. Functional Organization of the Sympathetic Pathways Controlling the Pupil: Light-Inhibited and Light-Stimulated Pathways. *Front Neurol*. 2018 Dec 18;9:1069. (in Engl) doi: 10.3389/fneur.2018.01069.
5. Aston-Jones G, Waterhouse B. Locus coeruleus: From global projection system to adaptive regulation of behavior. *Brain Res*. 2016 Aug 15;1645:75-8. (in Engl) doi: 10.1016/j.brainres.2016.03.001.
6. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993 Oct;68(10):988-1001. (in Engl) doi: 10.1016/s0025-6196(12)62272-1.
7. Beissner F, Meissner K, Bär KJ, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*. 2013 Jun 19;33(25):10503-11. (in Engl) doi: 10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013.
8. Mathôt S. Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function. *J Cogn*. 2018 Feb 21;1(1):16. (in Engl) doi: 10.5334/joc.18.
9. Ferencová N, Višňovcová Z, Bona Olexová L, Tonhajzerová I. Eye pupil - a window into central autonomic regulation via emotional/cognitive processing. *Physiol Res*. 2021 Dec 30;70(Suppl4):S669-S682. (in Engl) doi: 10.33549/physiolres.934749.
10. Peysakhovich, V., Vachon, F., & Dehais, F. The impact of luminance on tonic and phasic pupillary responses to sustained cognitive load *International Journal of Psychophysiology*. 2017. 112; 40-45. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.12.003>
11. Peinkhofer C, Knudsen GM, Moretti R, Kondziella D. Cortical modulation of pupillary function: systematic review. *PeerJ*. 2019 May 7;7:e6882. (in Engl) doi: 10.7717/peerj.6882.
12. Meeker M, Du R, Bacchetti P, Privitera CM, Larson MD, Holland MC, Manley G. Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer. *J Neurosci Nurs*. 2005 Feb;37(1):34-40. (in Engl)
13. Bleimeister IH, Avni I, Granovetter MC, Meiri G, Ilan M, Michaelovski A, Menashe I, Behrmann M, Dinstein I. Idiosyncratic pupil regulation in autistic children. *Autism Res*. 2024 Oct 10. (in Engl) doi: 10.1002/aur.3234.
14. Polzer L, Freitag CM, Bast N. Pupillometric measures of altered stimulus-evoked locus coeruleus-norepinephrine activity explain attenuated social attention in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2022 Nov;15(11):2167-2180. (in Engl) doi: 10.1002/aur.2818.
15. Bast N, Boxhoorn S, Supér H, Helfer B, Polzer L, Klein C, Cholemkery H, Freitag CM. Atypical Arousal Regulation in Children With Autism but Not With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Indicated by Pupillometric Measures of Locus Coeruleus Activity. *Biopsychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2023 Jan;8(1):11-20. (in Engl) doi: 10.1016/j.bpsc.2021.04.010.
16. Lynch GTF, James SM, Cardon TA, McPherson SM. Sensitivity and specificity of pupillary light reflex measures for ASD using monocular pupillometry. *Neurol Sci*. 2022 Jul;43(7):4537-4545. (in Engl) doi: 10.1007/s10072-022-05976-2.
17. Stefanelli G, Pili MP, Crifaci G, Capelli E, Beretta C, Riboldi EM, Billeci L, Cantiani C, Molteni M, Riva V. Pupillary responses for social versus non-social stimuli in autism: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Nov;166:105872. (in Engl) doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105872.
18. Jiang BSJ, Huff E, Hanna A, Gourabathini H, Bhalala U. Nursing insights on the effectiveness of automated pupillometry in two distinct pediatric intensive care units. *J Pediatr Nurs*. 2024 Sep-Oct;78:e398-e403. (in Engl) doi: 10.1016/j.pedn.2024.07.032. Epub 2024 Aug 3.
19. Jiang J, Sari H, Goldman R, Huff E, Hanna A, Samraj R, Gourabathini H, Bhalala U. Neurological Pupillary Index (NPI) Measurement Using Pupillometry and Outcomes in Critically Ill Children. *Cureus*. 2023 Oct 4;15(10):e46480. (in Engl) doi: 10.7759/cureus.46480.
20. Lovett ME, MacDonald JM, Mir M, Ghosh S, O'Brien NF, LaRovere KL. Noninvasive Neuromonitoring Modalities in Children Part I: Pupillometry, Near-Infrared Spectroscopy, and Transcranial Doppler Ultrasonography. *Neurocrit Care*. 2024 Feb;40(1):130-146. (in Engl) doi: 10.1007/s12028-023-01730-4.
21. Singh A, Akhileshwar, Kumar N, De RR, Bahadur R, Shekhar S. The Role of Pupillometry in the Assessment of Pain in Children Under General Anesthesia: A Prospective Single-Blinded Observational Study. *Cureus*. 2023 Aug 22;15(8):e43894. (in Engl) doi: 10.7759/cureus.43894.
22. de Vries LM, Amelynck S, Nyström P, van Esch L, Van Lierde T, Warreyn P, Roeyers H, Noens I, Naulaers G, Boets B, Steyaert J; TIARA Team. Investigating the development of the autonomic nervous system in infancy through pupillometry. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 May;130(5):723-734. (in Engl) doi: 10.1007/s00702-023-02616-7.
23. Benitez VL, Robison MK. Pupillometry as a Window into Young Children's Sustained Attention. *J Intell*. 2022 Nov 16;10(4):107. (in Engl) doi: 10.3390/jintelligence10040107.
24. Способ объективной оценки вегетативных нарушений у подростков, перенесших COVID-19 (Method for objective assessment of vegetative disorders in adolescents suffering COVID-19): patent № 2821560 Рос. Федерация; заявл. 13.02.2024; опубл. 25.06.2024. Бюл. № 18:10.

## ЮБИЛЕЙ

### ВЛАДИМИР ЛАБИБОВИЧ ЮЛДАШЕВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



21 сентября 2024 года свой 70-летний юбилей отметил известный отечественный психиатр, психиатр-нарколог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии (1995-2022 гг.), проректор по воспитательной и социальной работе со студентами (2002-2013) Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России Юлдашев Владимир Лабибович.

Владимир Лабибович Юлдашев родился 21 сентября 1954 г. в Калужской области РФ в семье военнослужащего, участника Великой Отечественной войны. В 1978 году Владимир Лабибович с отличием окончил лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ. С первого по шестой курс он был активным участником студенческого научного кружка по психиатрии, которым руководил профессор М.Н. Гайсина, увлекался психиатрией, психотерапией, гипнозом. С 1978 по 1980 гг. продолжал учебу в клинической ординатуре по специальности психиатрия.

С 1980 по 1981 гг. работал врачом-психиатром в Башкирской республиканской психиатрической больнице. С 06.11.1981 г. работает в Башкирском государственном медицинском институте (университете) ассистентом, доцентом (1993 г.), заведующим кафедрой психиатрии и наркологии с курсом Института последипломного образования (ИПО) (1995). С 22.06.2002 по 08.02.2013 гг. – работал проректором по воспитательной и социальной работе со студентами. С 16.03.2022 г. – профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

В 1982-1985 гг. по инициативе В.Л. Юлдашева на базе клинического отделения Башкирской республиканской психиатрической больницы были выделены 10 коек для лечения и реабилитации подростков, страдающих зависимостью от алкоголя, наркотиков и токсикоманических веществ.

В 1990 г. на диссертационном совете Всесоюзного медицинского центра медико-биологических проблем наркологии (Москва) защитил кандидатскую диссертацию на тему «Формирование наркоманий и токсикоманий у девочек-подростков». Научным руководителем была профессор М.Н. Красильникова. В 1997 году в Государственном научном центре наркологии (Москва) защитил докторскую диссертацию на тему «Социально-психологические и биологические факторы формирования аддиктивного поведения подростков (научный консультант – профессор М.Л. Рохлина), в которой были выделены социально-психологические и биологические факторы риска формирования аддиктивного поведения подростков, показана роль гормональной сферы в формировании риска зависимости от психоактивных веществ. В диссертации была сформирована концепция оказания комплексной профилактической и реабилитационной помощи подросткам с риском развития зависимого поведения от употребления запрещенных психоактивных веществ.

Владимир Лабибович ведет большую клиническую, консультативную работу в различных лечебных учреждениях не только города Уфы и Республики Башкортостан, но и в других городах России.

При научном консультировании и под руководством профессора В.Л. Юлдашева подготовлено 3 доктора и 22 кандидата медицинских наук, он имеет 11 патентов и авторских свидетельств, является автором более 450 научно-методических работ и научных статей, является основателем научной школы психиатров-наркологов в Республике Башкортостан.

Результаты его научно-практической деятельности вошли в «Программу развития образования в Республике Башкортостан на 2004-2008 годы», и нашли отражение в законах Республики Башкортостан: «О государственной защите прав несовершеннолетних, профилактике их

безнадзорности и правонарушений в Республике Башкортостан» и «Профилактика наркоманий, алкоголизма и табакокурения в Республике Башкортостан».

С 2003 по 2011 годы В.Л. Юлдашев был руководителем Пункта проведения ЕГЭ в медицинском университете. С 2005 по 2011 годы он являлся членом Совета ректоров Республики Башкортостан по вопросам профилактики наркоманий среди учащейся молодежи. В.Л. Юлдашев был экспертом Межфракционной рабочей группы Государственной Думы РФ по вопросам профилактики наркоманий, членом учебно-методической комиссии по психиатрии и наркологии при МЗ РФ, членом редколлегий ряда журналов из перечня ВАК, членом межведомственной рабочей группы антинаркотической комиссии РБ по координации мероприятий, связанных с формированием на территории регионального сегмента национальной системы комплексной реабилитации и ресоциализации наркопотребителей. Более 25 лет руководил региональной общественной организацией «Ассоциация психиатров-наркологов Республики Башкортостан».

Владимир Лабибович являлся председателем сертификационной комиссии по психиатрии, наркологии, психотерапии БГМУ, членом аттестационной комиссии по психиатрии-наркологии МЗ РБ, рецензентом и оппонентом кандидатских и докторских диссертаций.

Многогранная деятельность В.Л. Юлдашева получила профессиональное и общественное признание. Он неоднократно отмечался дипломами и почетными грамотами Правительства Республики Башкортостан, Министерств здравоохранения и образования РБ, Комитета по молодежной политике РБ, Всемирного Курултая башкир, Федерации профсоюзов Республики Башкортостан, МВД РБ, федерального отделения госнарконтроля за активную работу по профилактике наркологических заболеваний и вклад в организацию наркологической помощи населению.

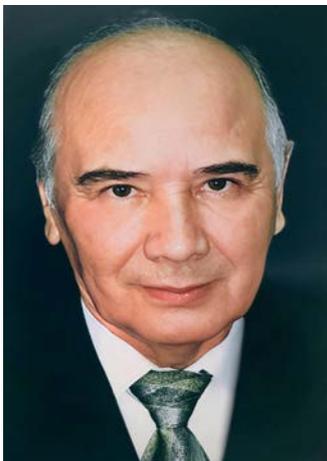
В.Л. Юлдашев является «Отличником образования Республики Башкортостан», «Отличником здравоохранения РБ», Заслуженным врачом Республики Башкортостан, награжден почетной грамотой МО РФ и медалями: «За заслуги в противодействии распространению наркотиков», «100 лет профсоюзной организации России», «Патриот России», является «Почетным заведующим кафедрой психиатрии и наркологии Минздрава России».

Многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют Владимира Лабибовича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.

*Коллектив Башкирского государственного медицинского университета  
Коллектив кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии БГМУ  
Редакция газеты «Медик»  
Редколлегия и коллектив редакции научно-практического  
журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

## НЕКРОЛОГ

### РАШИТ АХМЕТОВИЧ ДАВЛЕТШИН



В начале сентября на 81-ом году жизни перестало биться сердце выдающегося ученого, доктора медицинских наук, профессора, талантливого врача и педагога Давлетшина Рашита Ахметовича, внесшего большой вклад в развитие ревматологической службы нашей Республики.

Рашит Ахметович Давлетшин родился в годы Великой Отечественной войны, 10 ноября 1943 года. Он был самым младшим ребенком в многодетной семье, проживавшей в деревне Колсора Баймакского района Башкирской АССР. Отец Рашита Ахметовича, участник Великой Отечественной войны, ушел на фронт в 1943 году. В тот же год на фронт ушел его старший сын Мазгар, которому было 16 лет. Он погиб в 1944 году в Эстонии и был похоронен там же.

Будущий профессор учился в Муллакаевской общеобразовательной школе до седьмого класса. В послевоенные годы детей в деревне было немного, и в одном классе могли учиться ученики из двух, а иногда и из четырёх классов. Учитель, если ученик старших классов не знал ответа, спрашивал Рашита. В перерывах между уроками за это ему доставалось. Несмотря на тяжёлые послевоенные годы, из его родной деревни вышло немало известных людей. Возможно, суровые испытания военных и послевоенных лет сильных характером людей делали ещё сильнее. До школы обучением будущего профессора занимался его старший брат Бикъян, который после педагогического училища преподавал в соседней деревне. Бикъян Ахметович окончил партийную школу и до пенсии работал в исполкоме города Магнитогорска. Старшая сестра Залифа после окончания седьмого класса год не ходила в школу, чтобы в последующем пойти учиться вместе со своим братом Рашитом и поддерживать его в быту. Ему тогда было неполных тринадцать лет, и он был абсолютно не приспособлен для самостоятельной жизни вдали от родителей. Посёлок Тубинск, где он получил среднее образование, находился в двадцати километрах от родной деревни.

В 1961 году он поступил на лечебный факультет медицинского института, что стало первым шагом к его выдающейся научно-педагогической карьере. После окончания института Рашит Ахметович продолжил обучение в клинической ординатуре по внутренним болезням на кафедре госпитальной терапии.

Его трудовая деятельность началась с должности врача реаниматолога в Республиканской клинической больнице. Затем он заведовал терапевтическим отделением в больнице № 18 г. Уфы и в течение года занимал должность завуча в Сибайском медицинском училище. В 1971 году поступил в очную аспирантуру на кафедру госпитальной терапии № 1. После досрочной защиты кандидатской диссертации в 1974 году продолжил свою работу в качестве ассистента на этой кафедре.

В 1985 году в Институте ревматологии Академии медицинских наук СССР успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическое взаимодействие суточной динамики субпопуляции лимфоцитов и функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при ревматоидном артрите».

С 1986 года по сентябрь 2017 года занимал должность заведующего кафедрой госпитальной терапии №2, которая была создана на базе ГБУЗ РБ ГКБ №18. Рашит Ахметович до конца своих дней продолжал работать профессором этой кафедры.

За период работы на кафедре им были подготовлены 16 кандидатов наук по ревматологии. Основное научное направление, которое больше всего интересовало профессора Р.А. Давлетшина и его учеников, – это иммунопатогенез и его коррекция при аутоиммунной патологии. За этот период была установлена роль субклассов главного комплекса гистосовместимости 2 класса в развитии гормональной зависимости при ревматоидном артрите. Установлены гены – претенденты феномена кортикостероидной зависимости. Наличие их увеличивает риск формирования данного феномена (Хасанов А.Х.). Была предложена клиническая классификация и критерии синдрома кортикостероидной зависимости. Впервые описано клиническое про-

явление отдельных вариантов данного синдрома при ревматоидном артрите. Рекомендован принцип выведения больных из кортикостероидной зависимости при угрозе прогрессирования остеопороза и других осложнений гормональной терапии (д.м.н., G.Fondis, Германия.). Изучены особенности иммунного дефекта при поражении внутренних органов у больных с аутоиммунной патологией (Сайфуллина Э.Ф.). Наиболее интересным и перспективным исследовательским направлением является изучение стероидных рецепторов и возможности использования в иммунокоррекции у больных с аутоиммунной патологией, которые изучаются его учениками (Нурмухаметова Р.А., Шарипова И.А., Аминева Л.Х., Халитов Г.Х., Мухаметова А.М. и др.). В последние годы профессор Давлетшин Р.А. совместно с Ихсановой Г.Б. изучали биохимические маркеры осложнений иммунодепрессивной и иммуномодулирующей терапии аутоиммунных заболеваний. Результаты этих исследований в дальнейшем позволят предупредить или даже предвидеть возможность развития грозных осложнений иммунотерапии. В сферу научных интересов Рашита Ахметовича также входило исследование аутоиммунного происхождения саркоидоза лёгких, а также изучение популяции дисплазии соединительной ткани в республике Башкортостан и её генетических основ.

Р.А. Давлетшин является автором более 500 научных работ, 8 изобретений, 3 учебников, включая один по ревматологии, и 5 монографий. За свои достижения был награждён орденом «За заслуги перед Республикой Башкортостан», а также ему были присвоены звания «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан и Российской Федерации» и «Заслуженный врач Российской Федерации». Профессор Давлетшин Р.А. имеет почётные грамоты Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Академии наук Республики Башкортостан и Правительства Республики Башкортостан, награду «За самоотверженный труд перед Баймаком».

Р.А. Давлетшин был членом Проблемной комиссии по защите кандидатских и докторских диссертаций, Диссертационного совета и центральной методической комиссии терапевтических дисциплин БГМУ. Он являлся членом правления Общества терапевтов и Общества ревматологов Российской Федерации, а также членом редакционной коллегии и организационного комитета Международного центра научного сотрудничества «Наука и просвещение».

Рашит Ахметович был невероятно любознателен и стремился к освоению новых знаний, круг его интересов был довольно многогранным, однако главным из них было стремление сделать людей более здоровыми. Он очень любил петь, и был поклонником музыки разных жанров. Друзья считают его лучшим исполнителем песен выдающегося композитора Рустема Яхина, особенно песни «Кузларем тик сине эзлийзар». Изучал иностранные языки, и последняя прочитанная им книга на языке оригинала была «Портрет Дориана Грея» Оскара Уайльда. Всегда шагал в ногу со временем, поэтому умел найти общий язык с представителями всех поколений. Обладал обширными познаниями не только в области медицины, но и в таких областях, как строительство, литература, история, физика, живопись, философия и многие другие... и как говорил Л. Фейхтвангер «Талантливый человек, талантлив во всем».

Рашит Ахметович был гениальным человеком, который мужественно переносил жизненные испытания и невзгоды и придерживался такого жизненного принципа «болезни нужно смотреть прямо в глаза и бороться за жизнь больного до конца». Он был не только профессионалом своего дела, но и чутким человеком, готовым прийти на помощь в любую минуту.

Имя Рашита Ахметовича навсегда останется в нашей памяти, а его жизненный путь будет вдохновлять новые поколения молодых исследователей на свершения и открытия. Он был гордостью республики и примером для врачей и учёных.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета  
Кафедра госпитальной терапии № 2 БГМУ  
Кафедра медицинской микробиологии, вирусологии  
Редколлегия и коллектив редакции научно-практического  
журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

---

## ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

**В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:**

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах с указанием автора, ответственного за переписку**

### **Требования к оформлению документов**

**1. Статья должна сопровождаться направлением** на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

#### **2. Оформление статьи.**

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы; 12) references. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Для литературного обзора - не менее 50 источников** Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

**3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках**, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

#### **4. Сведения об авторах.**

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

#### **5. Требования к иллюстрациям.**

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисовочными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Диаграммы в тексте должны быть представлены с возможностью корректировки параметров при необходимости в процессе верстки.

**Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.**

✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**

✓ **Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.**

✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**

✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**

✓ **На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**

✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

✓ **С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.  
Дата выхода 31.10.2024 г.  
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.  
Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 12,44. Тираж 500 экз. Заказ № 58.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России